

Jak zvládnout nežádoucí účinky imunoterapie

Jindřich Kopecký, Ondřej Kubeček

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Imunoterapie checkpoint inhibitory je považována za jeden z největších pokroků v onkologické terapii za poslední dekádu. Její účinnost přináší naději pro pacienty s různými typy nádorů, jak solidních tak hematologických. Na druhou stranu však vzhledem ke specifickému mechanismu účinku, musíme čelit diametrálně odlišným nežádoucím účinkům, než jsme byli zvyklí v minulosti. Jedná se o účinky podobné autoimunitním onemocněním, označované jako imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE, immune-related adverse events). Ve většině případů se jedná o snadno zvládnutelné nežádoucí účinky nižšího stupně závažnosti. V některých případech, či při opožděné intervenci však mohou mít i fatální dopad. Hlavním předpokladem pro zvládnutí nežádoucích účinků je jejich dobrá znalost (výskyt, dynamika, mortalita, apod.). Podstatné je, že při správném managementu a pozitivní motivaci pacientů je možné těmto situacím předcházet.

Klíčová slova: imunoterapie, checkpoint inhibitor, nežádoucí účinky, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, atezolizumab.

How to manage side effects of immunotherapy

Immunotherapy with checkpoint inhibitors is considered to be one of the greatest advances in cancer therapy in the last decade. Its effectiveness brings hope for patients with various types of tumors, both solid and hematologic. On the other hand, due to the specific mechanism of action, we have to face diametrically different side effects, we were used to be in the past. These effects are similar to autoimmune diseases, called as immune-related adverse events (irAEs). In most cases, these effects are of lower severity and are easily manageable. However, in some cases, or in cases of delayed intervention, they may have a fatal outcome. The main prerequisite for managing side effects is their good knowledge (occurrence, dynamics, mortality, etc.). It is essential to mention that these situations can be prevented with proper management and patient cooperation.

Key words: immunotherapy, checkpoint inhibitor, side effects, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, atezolizumab.

Úvod

V poslední dekádě jsme svědky postupného nárůstu využití imunoterapie v léčbě nádorových onemocnění. Průlomem v onkologii bylo objevení a pochopení funkce regulačních receptorů imunitní reakce a s tím související možnost jejich ovlivnění pomocí tzv. checkpoint inhibitorů (1, 2). Přes nepochybný průlom v terapii nádorových onemocnění imunoterapie přináší i určitá rizika. Jako doposud každá modalita v armamentariu onkologa má i imunoterapie své nežádoucí účinky.

Projevy nežádoucích účinků imunoterapie se podstatně liší od ostatních léčebných modalit,

kteří jsou používány v onkologii (radioterapie, cytostatická léčba, cílená léčba) a vyžaduje i odlišný přístup. S tím, jak se využití imunoterapie rychle rozvíjí a dostává se v onkologii stále častěji do běžného užívání v rámci každodenní praxe, je nutné počítat i s tím, že se s možnými komplikacemi léčby budou setkávat i lékaři z jiných medicínských oborů nejen v rámci nemocnice, ale i lékaři mimo onkologická centra. Dále je nutné předpokládat, že i nežádoucí účinky s nižší incidencí se při širším použití mohou vyskytnout v relativně vyšším počtu.

Na druhou stranu s postupujícím časem máme stále lepší přehled o tom, jaké nežádoucí

účinky očekávat a zároveň jak postupovat v rámci managementu těchto nežádoucích účinků v reálné praxi. I přes možnost aktivní léčby irAE pomocí imunosupresiv, která tvoří pouze nepatrný zlomek celého procesu managementu irAE, zůstává hlavním přístupem ke zvládnutí irAE aktivní předcházení a časné rozpoznání rizika rozvoje fatálního irAE. K tomu je nutná znalost vlastního mechanismu vzniku, výskytu irAE pro jednotlivé checkpoint inhibitory i v závislosti na druhu léčené malignity. Dále je nutná znalost dynamiky průběhu irAE, její nástup, odeznění, ale i míra možné fatality. Následující článek shrnuje aktuální znalosti a podává možný návod k zvládnutí irAE.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., jindrich.kopecky@fnhk.cz

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. C): 6–12

Článek přijat redakcí: 15. 10. 2019

Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2019

Mechanismus vzniku nežádoucích účinků

Mechanismus vzniku nežádoucích účinků imunoterapie úzce souvisí s vlastním mechanismem regulace aktivity cytotoxických T-lymfocytů. Je nutné si uvědomit, že abychom mohli ovlivnit imunitní systém a uzpůsobit ho k boji s nádorovými buňkami, musíme zasáhnout do systému, který byl evolučně uzpůsoben k jiným aktivitám. Jedná se především o boj s patogeny, tedy s něčím, co je vnímáno naším organismem jako cizí. Dochází k imunitní reakci, která má dvě fáze. V první, aktivní fázi, dochází ke stimulaci imunitního systému pro boj s patogenem. Po jeho zničení nastává druhá, inhibiční fáze, která má za cíl ukončení imunitní reakce tak, aby nedocházelo k destrukci vlastních tkání (3).

Nádorová buňka, která vychází z vlastní tkáně, využívá tyto mechanismy ke svému přežití. Je schopna pomocí různých únikových mechanismů, jako např. ztráty povrchových antigenů či vytvářením imunosupresivního prostředí, utlumit imunitní reakci. Použití checkpoint inhibitorů představuje jeden způsob, jak těmto únikovým mechanismům zabránit. Porušením poměrně křehké rovnováhy mezi stimulačními a inhibičními mechanismy ve prospěch aktivace imunitního systému na jedné straně docílíme stimulace protinádorové aktivity. Na druhé straně však tímto zásahem oslabujeme mechanismy, které za normálních okolností brání rozvoji imunitní reakce namířené proti vlastním antigenům. Toxicitu checkpoint inhibitorů tak lze do značné míry charakterizovat jako autoimunitní reakci proti určitému orgánu nebo skupině orgánů, která může imitovat některá autoimunitní onemocnění.

Souhrnně lze říci, že vzhledem k místu působení anti-CTLA-4 (anti-cytotoxický T-lymfocytový antigen 4) protilátek může být dosaženo ovlivnění širšího spektra T-lymfocytů než v případě anti-PD-1/PD-L1 (anti-programmed cell death 1/programmed death-ligand 1) protilátek. To může být vysvětlením častějších a závažnějších projevů toxicity právě při terapii anti-CTLA-4 protilátkami (4). Nižší incidenci nežádoucích účinků spojených s anti-PD-L1 terapií oproti anti-PD-1 protilátkám lze zase vysvětlit tím, že v případě inhibice PD-L1 ligandu existuje ještě druhá dráha imunitní reakce zprostředkovaná cestou PD-L2 ligandu, a je tedy dosahováno alespoň částečné inhibice zaručující homeostázu (5).

Incidence nežádoucích účinků

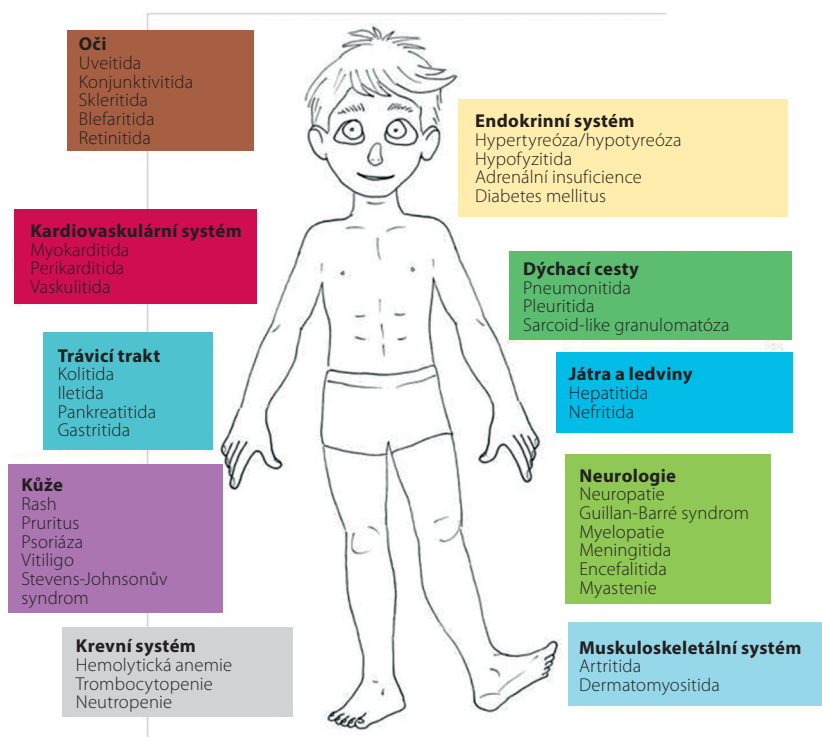
Výskyt nežádoucích účinků souvisí úzce s mechanismem inhibice CTLA-4, PD-1 a PD-L1 dráhy. CTLA-4 řídí amplitudu imunologické odpovědi v časných stádiích aktivace T-lymfocytů. Cesty PD-1 a PD-L1 působí v pozdějších stádiích, což omezuje aktivitu T-lymfocytů především na periferní tkáně. To je také důvodem, proč existují rozdíly v incidenci imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAE) mezi jednotlivými checkpoint inhibitory. Výskyt závažných irAE se pohybuje okolo 30 % při použití anti-CTLA-4 protilátek ve srovnání s 16 % u anti-PD-1 protilátek. Výskyt závažných irAE stupně 3 a více se zvyšuje v případě použití kombinace anti-CTLA-4 s anti-PD-1 protilátkami až na 50 % (6).

Porovnání závažnosti irAE mezi jednotlivými preparáty je vzhledem k časté absenci přímého srovnání preparátů v jednotlivých klinických studiích velmi obtížné. V rámci meta-analýz, které hodnotily jak preparáty mezi sebou, tak i různá dávkovací schémata (7,8), se ukazuje, že s výjimkou ipilimumabu, není statistického rozdílu ve výskytu nežádoucích účinků v závislosti na podané dávce (7). V rámci meta-analýzy, kde bylo hodnoceno přes 15 tisíc pacientů, převážně z klinických studií fáze 3, se ukazuje, že léčba samotnou anti-PD-1 terapií (nivolumab) či anti-PD-L1 (atezolizumab) je spojena s nižším výskytem nežádoucích účinků.

ků stupně 1–5 ve srovnání s anti-CTLA-4 terapií (ipilimumab, tremelimumab), s kombinací dvou checkpoint inhibitorů či kombinací checkpoint inhibitoru s konvenční terapií nebo konvenční terapií samotnou. Incidence nežádoucích účinků byla v této meta-analýze pro atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab a ipilimumab zhodnocena následovně 66,4 %, 71,8 %, 75,1 % a 86,8 %. Přičemž incidence závažnějších nežádoucích účinků stupně 3 a více byla pak 15,1 %, 14,1 %, 19,8 %, a 28,6 % (7).

Z recentně publikovaných dat ohledně mortality spojené s terapií checkpoint inhibitory víme, že příčina úmrtí je při léčbě anti-CTLA-4 a anti-PD-1 protilátkami diametrálně odlišná (9). V případě anti-CTLA-4 terapie byla hlavní příčinou úmrtí kolitida a perforace gastrointestinálního traktu. Naopak u anti-PD-1 terapie se jednalo o pneumonitidu, hepatitidu a neurotoxicitu. V případě kombinované terapie byly hlavním důvodem úmrtí kolitida a myokarditida. Další, pro klinickou praxi důležitou, informací vyplývající z publikovaných studií a meta-analýz je doba, za jakou můžeme očekávat vznik fatální komplikace. Ta se pro kombinovanou terapii dvěma checkpoint inhibitory pohybuje okolo 14 dní. V případě anti-PD-1 terapie a terapie ipilimumabem se vyskytuje za přibližně čtyřicet dní. Míra fatálních případů v důsledku toxicity je 0,36 % pro anti-PD-1, 0,38 % pro anti-PD-L1,

Obr. 1. Spektrum nežádoucích účinků spojených s checkpoint inhibitory



Tab. 1. Procentuální zastoupení nejčastějších irAE (adaptováno z (16))

| | Anti-PD-1 (n = 4 077) | | Anti-PDL1 (n = 275) | | Anti-CTLA-4 (n = 2 520) | |
|--------------------------|--------------------------|------------|------------------------|------------|----------------------------|------------|
| | Jakýkoliv stupeň | Stupeň ≥ 3 | Jakýkoliv stupeň | Stupeň ≥ 3 | Jakýkoliv stupeň | Stupeň ≥ 3 |
| Hypotyreóza | 5,1 % | 0,1 % | 2,2 % | 0,0 % | 1,2 % | 0,0 % |
| Hypertyreóza | 1,6 % | 0,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,5 % | 0,0 % |
| Hypofýzitis | 0,2 % | 0,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,2 % | 0,8 % |
| Adrenální nedostatečnost | 0,0 % | 0,0 % | 0,7 % | 0,4 % | 0,4 % | 0,2 % |
| Nauzea | 10,5 % | 0,3 % | 7,7 % | 0,0 % | 17,3 % | 1,2 % |
| Zvracení | 3,1 % | 0,3 % | 1,1 % | 0,4 % | 9,8 % | 1,0 % |
| Průjem | 12,1 % | 1,0 % | 7,3 % | 0,0 % | 30,2 % | 7,4 % |
| Kolitida | 0,7 % | 0,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 5,7 % | 4,1 % |
| Hepatitida | 0,4 % | 0,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,4 % | 0,2 % |
| Atralgie | 7,0 % | 0,2 % | 6,2 % | 0,0 % | 2,1 % | 0,2 % |
| Arthritis | 0,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,2 % | 0,0 % |
| Myalgie | 3,0 % | 0,2 % | 2,9 % | 0,0 % | 0,6 % | 0,0 % |
| Pruritus | 14,0 % | 0,1 % | 5,1 % | 0,0 % | 21,8 % | 0,4 % |
| Rash | 12,2 % | 0,3 % | 5,5 % | 0,0 % | 21,4 % | 1,1 % |
| Vitiligo | 4,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,1 % | 0,0 % |
| Dušnost | 2,8 % | 0,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,3 % | 0,6 % |
| Pneumonitida | 2,4 % | 0,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,4 % | 0,1 % |
| Únava | 25,2 % | 1,0 % | 14,9 % | 1,1 % | 21,9 % | 2,2 % |
| Pyrexie | 3,2 % | 0,1 % | 4,4 % | 0,0 % | 6,0 % | 0,2 % |
| Anémie | 4,8 % | 0,7 % | 0,7 % | 0,0 % | 1,6 % | 0,3 % |
| Lymfopenie | 1,0 % | 0,4 % | 2,6 % | 0,4 % | 0,9 % | 0,1 % |

1,08 % pro anti-CTLA-4 a 1,23 % pro kombinaci PD-1/PD-L1 a CTLA-4 (9).

Z těchto dat a našich vlastních zkušeností vyplývá, že kombinovaná léčba, ať už dvěma checkpoint inhibitory či kombinací standardní terapie a checkpoint inhibitoru, je spojena s vyšším rizikem výskytu nežádoucích účinků, a to zejména v případech, kdy je použita anti-CTLA-4 monoklonální protilátka. Na to je nutné při terapii checkpoint inhibitory pamatovat a o možných nežádoucích účincích a jejich projevech informovat pacienta a jeho ošetřující lékaře.

Spektrum nežádoucích účinků v závislosti na použitém typu checkpoint inhibitoru

Spektrum irAE je značně variabilní. Teoreticky může postihnout jakýkoliv orgán, tkáň a lokalitu lidského těla, kde se nachází buňky imunitního systému. Spektrum základních nežádoucích účinků je zobrazeno na obrázku 1.

Mezi irAE vyskytující se v určité míře (tabulka 1) u všech v současné době používaných checkpoint inhibitorů patří: endokrinní (poruchy štítné žlázy, hypofýzy a nadledvin), gastrointestinální (průjem, kolitida, nauzea), plicní (pneumonitida), kožní (vyrážka, svědění a vitiligo) a muskuloskeletální projevy (artralgie, myalgie). Mezi další symptomy často spojené

s léčbou checkpoint inhibitory patří únava, pyrexie a anorexie.

Nežádoucí účinky spojené s anti-CTLA-4 terapií jsou velice dobře popsány na základě zkušeností získaných z klinických studií, ale i klinické praxe (10). Nejčastěji bývá postižen zažívací trakt (jako například průjemovitá onemocnění a kolitidy) a kůže (pruritus, rash). Méně často dochází k postižení jater (elevarce jaterních enzymů, autoimunitní hepatitida), endokrinních žláz (hypothyroidismus, hypofýzitis a hypokortikalismus), což může vést ke snížení produkce příslušných hormonů a nervového systému (motorická neuropatie s nebo bez současné senzorické neuropatie). Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky anti-CTLA-4 terapie patří autoimunitní kolitida, která může vést až k perforační náhlé příhodě břišní a smrti pacienta. Nástup nežádoucích účinků se může objevit v průběhu infuzního podání, za 24–72 hodin od podání, ale i později. Není výjimečné, že se projevy toxicity objeví až v několikaměsíčním odstupu od ukončení léčby a na tuto skutečnost je nutno myslet. Doba nástupu a kulminace se u různých nežádoucích účinků může lišit (11). Nejčastěji k projevům toxicity dochází v období podání třetí a čtvrté dávky ipilimumabu. Doba do odeznění nežádoucího účinku se pohybuje mezi 2 až 6 týdny, avšak v případě endokrinopatií se ve většině případů

jedná o trvalé postižení s nutností doživotní hormonální substituce.

Nejčastější nežádoucí účinky doprovázející léčbu anti-PD-1 protilátkami jsou únava, kožní vyrážka, průjem, nevolnost a snížená chuť k jídlu. Většina nežádoucích účinků se objevuje v průběhu prvních 12 až 14 týdnů léčby. Podobně jako v případě anti-CTLA-4 terapie se nejdříve vyskytuje kožní toxicita, následována gastrointestinální toxicitou. Později dochází k nástupu jaterní toxicity a endokrinních nežádoucích účinků (11, 12). Závažnou komplikací u této skupiny látek je léčbou indukovaná pneumonitida. Ta může mít mírný nebo zcela asymptomatický průběh diagnostikovaný jen na základě grafického vyšetření, ale i podobu život ohrožující pneumonitidy (13). Většina nežádoucích účinků vyvolaných léčbou anti-PD-1 protilátkami (s výjimkou endokrinopatií) odezní do 5 týdnů od zahájení léčby projevů toxicity, nicméně jejich restituce se zdá být pomalejší než v případě anti-CTLA-4 terapie.

Léčba anti-PD-L1 protilátkami je z historického hlediska používána nejkratší dobu, a tak i data týkající se toxicity jsou střídmejší oproti léčbě anti-CTLA4 a anti-PD-1 a opírají se především o analýzy klinických studií (14, 15). Ukazuje se však, že profil nežádoucích účinků je velice podobný jako v případě anti-PD-1 protilátek. Jejich incidence a závažnost je však ve srovnání s anti-CTLA4 a anti-PD-1 nižší (tabulka 2).

Při porovnávání rizika výskytu irAE mezi jednotlivými checkpoint inhibitory je nutné očekávat vyšší výskyt kolitidy, kožních obtíží, hypofýzitis u anti-CTLA-4 terapie, zatímco pneumonitida, hypotyreóza, artralgie jsou častějším projevem irAE u anti-PD-1 terapií (16). K dispozici máme i přímé srovnání výskytu nežádoucích účinků vyskytujících se při léčbě anti-CTLA-4 a anti-PD-1 protilátkami v rámci klinické studie fáze III, ve které byla srovnávána léčba nivolumabem, ipilimumabem a jejich kombinací s vyšší toxicitou právě v rameni s kombinovanou léčbou (tabulka 3) (6). V případě dvojkombinace se nejedná pouze o vyšší míru výskytu irAE, ale je nutné počítat i s možností postižení více orgánových systémů najednou.

Spektrum nežádoucích účinků v závislosti na nádoru

Riziko irAE se liší nejen v závislosti na typu použitého checkpoint inhibitoru, ale ukazuje se, že i v závislosti na typu zhoubného nádoru

Tab. 2. Výskyt nežádoucích účinků pro jednotlivé léky (6, 41, 42, 43)

| | Nivolumab (N = 406) 41 | | Pembrolizumab (N = 278) 42 | | Atezolizumab (N = 310) 43 | | NIVO + IPI (N = 313) 6 | |
|----------------------|---------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|------------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| | Grade 1–4 | Grade 3–4 | Grade 1–4 | Grade 3–4 | Grade 1–4 | Grade 3–4 | Grade 1–4 | Grade 3–4 |
| Počet pacientů % (n) | 79 (319) | 19 (76) | 79 (221) | 13,3 (37) | 69 (215) | 16 (50) | 95,5 (299) | 55 (172) |
| Únava | 33 (134) | 2 (10) | 21 (58) | 0 | 30 (90) | 2 (5) | 35,1 (110) | 4,2 (13) |
| Nechutenství | 12 (48) | < 1 (2) | NR | NR | 12 (36) | 1 (2) | 17,9 (56) | 1,3 (4) |
| Pruritus | 14 (57) | 0 | 14 (41) | 0 | 10 (31) | < 1 (1) | 33,2 (104) | 1,9 (6) |
| Nauzea | 14 (57) | < 1 (1) | 10 (28) | 0 | 14 (42) | 0 | 25,9 (81) | 2,2 (7) |
| Diarrhea | 12 (50) | 1 (5) | 16 (47) | 2,5 (7) | 8 (24) | < 1 (1) | 44,1 (138) | 9,3 (29) |
| Anémie | 8 (32) | 2 (7) | NR | NR | 3 (9) | 1 (3) | NR | NR |
| Dušnost | 7 (30) | 1 (3) | NR | NR | 3 (10) | 1 (2) | 10,2 (32) | 0,6 (2) |
| Rash | 10 (41) | < 1 (2) | 14 (41) | 0 | 7 (23) | < 1 (1) | 40,3 (126) | 4,8 (15) |
| Pneumonitis | 4 (16) | 1 (6) | 0,4 (1) | 0 | 2 (7) | 1 (2) | NR | NR |
| Kolitida | 1 (4) 6 | < 1 (2) 6 | 1 (5) | 1,4 (4) | 1 (3) | 1 (2) | 11,8 (32) | 7,7 (24) |
| Hypothyroidismus | 8 (27) 6 | 2 | 10 (28) | 0,4 (1) | NR | NR | 15 (47) | 2,6 (8) |
| Elevace JT enzymů | 7,4 (24) 6 | 2,3 (7) 6 | NR | NR | 3 (10) | 1 (2) | 32,9 (103) | 14,4 (45) |

JT – jaterní; Grade – označení pro stupeň toxicity; NR – nehlášeno

ru. Při porovnávání výskytu irAE u tří nejčastěji léčených nádorů pomocí checkpoint inhibitorů (melanom, ledvina a nemalobuněčný plicní karcinom – NSCLC) se ukazuje, že pacienti s melanomem mají vyšší frekvenci výskytu gastrointestinálních a kožních irAE a naopak nižší frekvenci výskytu pneumonitidy ve srovnání s NSCLC. Podobně při porovnání výskytu irAE mezi melanomem a renálním karcinomem se ukazuje vyšší výskyt pneumonitidy a dušnosti u nádorů ledvin. Naopak kloubní a svalové obtíže jsou častější u melanomu (16).

I přes relativně vysokou incidenci irAE je nutné si uvědomit, že ta nebývá hlavním důvodem pro přerušení léčby. Přerušení léčby z důvodů irAE se pohybuje na základě dostupných dat mezi 3–25 % pro anti-CTLA-4 a 3–12 % pro anti-PD-1 terapii. V případě kombinací dvou checkpoint inhibitorů bylo pozorováno i vyšší procento ukončení kombinované terapie, avšak s možností pokračování léčby samotnou anti-PD-1 terapií.

Při zavádění inovativní terapie je důležitá i informace týkající se mortality spojené s léčbou. Tak, jak se lékaři postupně seznamovali s irAE, byli postupně schopni časnějšího rozpoznávání možných rizik a symptomů, které by mohli vést k fatálnímu dopadu. Míra výskytu úmrtí spojených s anti-PD-1 terapií se pohybuje mezi 0,1–0,3 %. Nejčastější příčinou úmrtí byly sekundární komplikace spojené s pneumonitidou. V případě klinických studií s anti-CTLA-4, kdy docházelo k úmrtí u cca 1 % pacientů, bylo úmrtí nejčastěji v návaznosti na komplikace po gastrointestinálních irAE (16).

Nežádoucí účinky u sekvenční terapie checkpoint inhibitorů

Vzhledem k nezanedbatelné toxicitě kombinované léčby checkpoint inhibitory se nabízí možnost použít oba checkpoint inhibitory sekvenčně. Bohužel data, která by podporovala tento přístup, jsou vzhledem náročnosti realizace takovýchto studií, značně limitovaná. Doposud máme k dispozici pouze výsledky nerandomizované klinické studie fáze II pro nivolumab a ipilimumab (17). Účinnost mluví ve prospěch sekvence nivolumab, ipilimumab. Objektivní léčebná odpověď je vyšší u sekvence nivolumabu následovaného ipilimumabem (41 % vs. 20%). Medián celkového přežití pro sekvenci nivolumab, ipilimumab zatím nebyl dosažen, zatímco medián přežití pro sekvenci ipilimumab, nivolumabem činil 16,9 měsíců (95 % CI 9,2–26,5).

Hlavním důvodem pro přerušení léčby v případě sekvence nivolumab, ipilimumab byl výskyt toxicity (35 %) a progresi nemoci (26 %), naopak v případě sekvenční terapie ipilimumab, nivolumab byla léčba ve většině případů ukončena pro progresi (56%) a pouze v 17% pro toxicitu. Výskyt nežádoucích účinků stupně 3–4 byl vyšší pro sekvenční terapii nivolumab, ipilimumab (63 % vs. 50%) a nutnost použití systémové imunosupresivní léčby bylo 84% a 51 % pro sekvenci nivolumab, ipilimumab, respektive ipilimumab nivolumab.

Výskyt nežádoucích účinků jako biomarker léčebné odpovědi

Od počátku zavedení léčby checkpoint inhibitory se hledají prediktivní markery, které

by určily, kteří pacienti budou mít léčebnou odpověď. Tak jako v případě jiných léčebných přístupů, kdy výskyt nežádoucího účinku může být spojen s predikcí účinnosti léčby, je možné nahlížet na irAE jako na možný klinický biomarker pro léčebnou odpověď.

Ukazuje se, že u pacientů, u nichž se během léčby protilátkami anti-PD-1 a anti-PD-L1 objevují irAE, je pozorováno zlepšení výsledků léčebné odpovědi jako celková míra odpovědi (ORR), přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS) (18–20). U pacientů léčených anti-CTLA-4 protilátkami není tato souvislost zcela konzistentní a je nutné dále zdůraznit, že se jedná ve většině případů o pacienty s maligním melanomem (21–24).

Odlíšné výsledky můžeme pozorovat i na základě toho, o jaký nádor se jedná. Zatím nejslibnější výsledky potvrzující souvislost mezi irAE a účinností léčby anti-PD-1 protilátkami máme pro plicní tumory. Zde je výskyt irAE opakovaně jednoznačně spojen s pozitivním léčebným výsledkem, přičemž nejsilnější korelace byla pozorována s výskytem endokrinopatií (25–28). Nicméně i v případě dalších nádorů se ukazuje, že výskyt irAE je spojen s lepší léčebnou odpovědí. To platí pro nádory ledvin (29, 30), uroteliální karcinom (20), gastrointestinální tumory (31) nebo nádory hlavy a krku (32). U pacientů s maligním melanomem můžeme pozorovat také korelaci mezi irAE a účinností. Nicméně jejich spojení, až na výskyt vitiliga, není tak jednoznačné jako v případě nádoru plic či ledvin (33, 34).

Nežádoucí účinky u pacientů s autoimunitním onemocněním

Přítomnost autoimunitního onemocnění je ve většině případů vylučujícím kritériem pro úhradu léčby checkpoint inhibitory. Výjimku tvoří autoimunitní onemocnění jako diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní onemocnění štítné žlázy a kožní autoimunitní choroby. Je však nutné zdůraznit, že vzhledem k častému vyloučení těchto pacientů z klinických studií, nemáme dostatečné množství prospektivních informací ohledně vlivu léčby na výskyt irAE u pacientů s preexistujícím autoimunitním onemocněním. O bezpečnosti checkpoint inhibitorů nám poskytují cenné informace retrospektivní sledování. Ukazuje se, že účinnost checkpoint inhibitorů je podobná bez ohledu na přítomnost autoimunitního onemocnění (35). Při hodnocení nežá-

Tab. 3. Přehled nežádoucích účinků v rámci klinické studie CheckMate 067 (6)

| Nežádoucí účinky, % | Nivo + Ipi (n = 313) | | Nivo (n = 313) | | Ipi (n = 311) | |
|---|-------------------------|------------|-------------------|------------|------------------|------------|
| | Všechny stupně | Stupeň 3/4 | Všechny stupně | Stupeň 3/4 | Všechny stupně | Stupeň 3/4 |
| Jakékoliv nežádoucí účinky | 99,7 | 68,7 | 99,5 | 43,5 | 99 | 55,6 |
| Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby | 36,4 | 29,4 | 7,7 | 5,1 | 14,8 | 13,2 |
| Kůže | | | | | | |
| Pruritus | 33,2 | 1,9 | 18,8 | 0 | 35,4 | < 1 |
| Rash | 40,3 | 4,8 | 25,9 | < 1 | 32,8 | 1,9 |
| Gastrointestinální toxicita | | | | | | |
| Průjem | 44,1 | 9,3 | 19,2 | 2,2 | 33,1 | 6,3 |
| Kolitida | 11,8 | 7,7 | 1,3 | < 1 | 11,6 | 8,7 |
| Jaterní toxicita | 30 | 19 | 6 | 3 | 7 | 2 |
| ALT elevace | 17,6 | 8,3 | 3,8 | 1,3 | 3,9 | 1,6 |
| AST elevace | 15,3 | 6,1 | 3,8 | 1 | 3,5 | < 1 |
| Endokrinní toxicita | | | | | | |
| Hypothyroidismus | 15 | < 1 | 8,6 | 0 | 4,2 | 0 |
| Únava | 35,1 | 4,2 | 34,2 | 1,3 | 28 | 1 |
| Nevolnost | 25,9 | 2,2 | 13,1 | 0 | 16,1 | < 1 |
| Pyrexie | 18,5 | < 1 | 5,8 | 0 | 6,8 | < 1 |
| Nechutenství | 17,9 | 1,3 | 10,9 | 0 | 12,5 | < 1 |
| Zvracení | 15,3 | 2,6 | 6,4 | < 1 | 7,4 | < 1 |
| Dužnost | 10,2 | < 1 | 4,5 | < 1 | 4,2 | 0 |

Tab. 4. Obecná doporučení postupu v závislosti na stupni nežádoucího účinku

| Stupeň toxicity dle CTCAE | Typ péče | Steroidy | Pužití dalších imunosupresiv | Imunoterapie a další přístup |
|---------------------------|-------------------|--|--|--|
| 1 | ambulantní | Nejsou doporučovány | Nejsou doporučovány | Pokračovat v léčbě |
| 2 | ambulantní | Topické nebo systémové steroidy p.o. 0,5–1 mg/kg/d | Nejsou doporučovány | Dočasné přerušení |
| 3 | hospitalizace | Systémová aplikace steroidů p.o. nebo i.v. 1–2 mg/kg/d na 3–5 dnů s následnou redukcí na 1 mg/kg/d | Zvážit při přetrvávání symptomů při léčbě steroidů po 5–7 dnech, spolupráce s ostatními obory dle postiženého orgánu | Přerušení léčby, znovu zahájení po zvážení rizika/benefitu |
| 4 | hospitalizac./IIP | Systémová aplikace metylprednisonu i.v. 1–2 mg/kg/d na 3–5 dnů s následnou redukcí na 1 mg/kg/d | Zvážit při přetrvávání symptomů při léčbě steroidů po 5–7 dnech, spolupráce s ostatními obory dle postiženého orgánu | Trvalé ukončení léčby |

CTCA – common terminology criteria for adverse events

doucích účinků je jejich výskyt podobný jako u pacientů bez této predispozice (36). Nicméně je nutné počítat s vyšším rizikem vzniku a často i časnějším nástupem (35). V neposlední řadě se ukazuje, že ač je zde jisté riziko při léčbě checkpoint inhibitory tzv. flare-up fenoménu autoimunitního onemocnění, nejsou hlavním důvodem pro přerušení samotné léčby (37). Na druhou stranu i přes dobrou léčebnou odpověď na kortikoterapii byla hlášena i úmrtí související s léčbou a je tedy nutné u této specifické skupiny pacientů zvažovat rizika a přínosy léčby checkpoint inhibitory. Nicméně přítomnost autoimunitního onemocnění by neměla být

vnímána jako absolutní kontraindikace pro použití checkpoint inhibitorů. Pro klinickou praxi je podstatné, že léčba checkpoint inhibitory nesmí být zahájena, pokud autoimunitní onemocnění vyžaduje systémovou léčbu kortikoidy v dávce odpovídající ekvivalentu ≥ 10 mg prednisonu denně. Stejně tak, pokud je nutné v průběhu léčby navýšit léčbu kortikoidy nad tuto dávku, musí být léčba checkpoint inhibitory přerušena.

Management nežádoucích účinků

I přes výše vyjmenovaná rizika vzniku, výskytu a závažnosti irAE je dobré si uvědomit,

že v případě obezřetného přístupu je možné snížit nežádoucí dopady na pacientovo zdraví a předejít tak riziku fatálních konsekvencí. Tento aktivní přístup je nutné mít od počátku, tedy ještě před zahájením léčby. Úspěch či neúspěch managementu nežádoucích účinků je rovněž závislý na edukaci nejen ošetřujícího lékaře, ale i pacienta. Nejde pouze o znalost spektra možných imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jejich obvyklé kinetiky. Ale jde rovněž o znalost zdravotního stavu a anamnézy pacienta (imunitně podmíněné nemoci, infekční onemocnění, léková anamnéza, apod.). Nejdůležitějším nástrojem v této počáteční fázi léčby je dobrá komunikace s pacientem. Je proto dobré věnovat prvotnímu rozhovoru před zahájením léčby dostatečný čas. Pacient musí být obeznámen se spektrem možných toxických účinků léčby a dostatečně motivován, aby v případě jejich rozvoje vyhledal lékařskou péči. Před zahájením léčby je vhodné pacienta vybavit informačními materiály o léčbě a jejich nežádoucích účincích, které může pacient poskytnout i svému praktickému lékaři a dalším specialistům. Neodmyslitelnou součástí vstupního vyšetření je zhodnocení laboratorních parametrů pacienta, které slouží v dalším průběhu léčby jako referenční hodnoty pro srovnání a zhodnocení vývoje.

Pro vlastní léčbu nežádoucích účinků byla vypracována podrobná doporučení, která vycházejí ze zkušeností získaných v rámci klinických studií a reálné praxe. V současné době existují algoritmy pro jednotlivé nežádoucí účinky, které byly již mnohokrát publikovány. Pro české prostředí byly tyto algoritmy zpracovány v článku autorů Lakomý a Poprach (38).

Lékem první volby pro irAE jsou kortikosteroidy. Jejich použití se řídí především závažností (stupněm) toxicity (tabulka 4). Dalšími léky, které je možné použít po selhání kortikoidů, jsou infliximab (především gastrointestinální toxicita) a mykofenolát mofetil (převážně jaterní toxicita). V dalších krocích v případě selhání léčby s kortikoidy je možné použít širokou škálu imunosupresivních léků jako cyklofosamid, azathioprin, rituximab, intravenózní podání imunoglobulinu, či provést plazmaferézu (39, 40). Nutno však podotknout, že doporučení těchto preparátů či technik se opírá pouze o kazuistická sdělení a jedná se o off-label indikaci. Na druhou stranu je však nutné podotknout, že v případě irAE rezistentních ke kortikosteroidům a běž-

ně požívaným imunosupresivům to může být jediná možnost, jak zvrátit potenciálně fatální komplikace léčby.

Dále je třeba zdůraznit, že včasné zahájení imunosupresivní léčby kortikosteroidy je základem krokem ke zvládnutí toxicity, snížení morbidit a případně i mortality. Před zahájením léčby kortikosteroidy, stejně jako i jinými imunosupresivy, je však nutné nejprve vyloučit případný infekční původ obtíží. Opomenutí tohoto kroku by v případě infekční etiologie (např. klostridiová enterokolitida) mohlo mít závažné až fatální následky.

Dalším důležitým krokem před zahájením léčby kortikoidy či jinými imunosupresivy je nutné zhodnocení všech příznaků a zvážení i možnost, že tyto příznaky nemusí nutně souviset s léčbou. Vyloučit to, že se nejedná o projev progresu základního onemocnění nebo koincidenci s jinou komorbiditou. Na základě klinických studií víme, že progresu onemocnění byla častějším důvodem pro ukončení imunoterapie než toxicita spojená s léčbou. Na druhou stranu však existuje široká škála vzácně se vyskytujících nežádoucích účinků, které mohou vést k podcenění symptomatologie a opožděné léčebné intervenci. Je proto nezbytné, aby pacient se symptomy možné toxicity byl vyšetřen ošetřujícím onkologem, který má zkušenosti s daným typem léčby, aby se zabránilo podcenění možného nebezpečí na jedné straně a nadbytečné imunosupresivní léčbě na straně druhé.

Závěr

Imunoterapie představuje velký přínos pro onkologické pacienty napříč širokým spektrem

nádorových onemocnění. S účinností této léčby jdou však v ruku v ruce i nežádoucí účinky, které se mohou lišit nejen pro jednotlivé preparáty, ale i pro jednotlivé nádory. Je nutné si uvědomit, že naprostá většina dat o toxicitě pochází ze studií, kde bylo léčeno metastatické onemocnění. U pacientů léčených v rámci adjuvantního režimu je proto na místě vyšší obezřetnost i co se týká toxicity. Je nutné myslet na to, že toxicita může postihovat různé orgánové systémy a projevit se v různé intenzitě od lehkých až po život ohrožující stavy, kde může neadekvátní léčba vyústit v závažné následky. Použití kombinace dvou checkpoint inhibitorů má jistě vysokou léčebnou efektivitu, avšak i nejvyšší zatížení nežádoucími účinky a měla by být podávána na pracovišti nejen s dostatečnými zkušenostmi, ale i s dobrým zázemím a vzhledem k nástupu doby fatálních toxicit i v dobré dojížděné vzdálenosti pro pacienta. Ukazuje se však, že u adekvátně edukovaného a motivovaného pacienta je možné vyřešit většinu nežádoucích účinků dříve, než mohou způsobit nevratné poškození organismu.

Stojí za zapamatování

- Spektrum nežádoucích účinků spojených s imunoterapií je diametrálně odlišené od konvenční terapie.
- Výskyt a průběh nežádoucích účinků je velmi variabilní, nejčastěji k nim dochází v průběhu prvních tří měsíců, ale mohou se objevit i po ukončení samotné léčby. Je proto nutné pacienta monitorovat i po skončení terapie.
- Ve většině případů se jedná o reverzibilní nežádoucí účinky s výjimkou endokrinopatií,

které mívají zpravidla trvalý charakter s nutností hormonální substituce.

- Léčba a postup u irAE se řídí na základě stupně nežádoucího účinku.
- Hlavní skupinou léků v managementu irAE jsou kortikosteroidy.
- Časné zahájení léčby imunosupresivy je předpokladem úspěšného zvládnutí irAE.
- Před zahájením imunosupresivní terapie je vždy nutné nejprve vyloučit možnou infekční etiologii symptomů.
- Vysazování kortikoidů by mělo být pomalé, v opačném případě hrozí vyšší míra relapsu irAE.
- Pokud nedochází ke zlepšení příznaků do pěti dnů po nasazení adekvátní dávky kortikoidů, je vhodná eskalace imunosupresivní terapie.
- Nezapomínat na antibiotickou profylaxi při dlouhodobé kortikoterapii.
- Ne vždy se musí jednat o symptom v souvislosti s irAE, ale může jít i o projev samotné progresu onemocnění.
- Kombinovaná terapie checkpoint inhibitory má sice vyšší léčebnou účinnost, je však zároveň toxičtější s časnějším nástupem irAE.
- Základním předpokladem úspěšného zvládnutí nežádoucích účinků je správně edukovaný a motivovaný pacient.

„Práce byla realizována za podpory Ministerstva zdravotnictví ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace (FNHK) – RVO (FNHK, 00179906) a vznikla v rámci projektu Specifického vysokéhoškolského výzkumu 2016 260286 a výzkumným programem UK Progres Q40/06.“

LITERATURA

1. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995; 3(5): 541–547.
2. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008; 26: 677–704.
3. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002; 296(5566): 301–305.
4. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018; 378(2): 158–168.
5. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(24): 6580–6587.
6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(1): 23–34.
7. Xu C, Chen YP, Du XJ, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2018; 363: k4226.
8. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016; 54: 139–148.
9. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4(12): 1721–1728.
10. Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, et al. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist*. 2013; 18(6): 733–743.
11. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012; 30(21): 2691–2697.
12. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014; 32(10): 1020–1030.
13. Costa R, Carneiro BA, Agulnik M, et al. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*. 2017 Jan 31; 8(5): 8910–8920. doi: 10.18632/oncotarget.13315.
14. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016; December 07. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2).
15. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34(26): 3119–3125.
16. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*. 2017; 28(10): 2377–2385.

17. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 943–955.
18. Riudavets M, Barba A, Maroto P, et al. Correlation between immune-related adverse events (irAEs) and efficacy in patients with solid tumors treated with immune-checkpoint inhibitors (ICIs). *Journal of Clinical Oncology.* 2018; 36(Suppl. 15): 3064–3064.
19. Rogado J, Sanchez-Torres JM, Romero-Laorden N, et al. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2019; 109: 21–27.
20. Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, et al. Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *J Clin Oncol.* 2019; 37(30): 2730–2737.
21. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2015; 33(28): 3193–3198.
22. Mian I, Yang M, Zhao H, et al. Immune-related adverse events and survival in elderly patients with melanoma treated with ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology.* 2016; 34(Suppl. 15): 3047–3047.
23. Eigentler TK, Schlaak M, Hassel JC, et al. Effectiveness and tolerability of ipilimumab: experiences from 198 patients included in a named-patient program in various daily-practice settings and multiple institutions. *J Immunother.* 2014; 37(7): 374–381.
24. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(22 Pt 1): 6681–6688.
25. Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, et al. Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2019; 20(3): 201–207.
26. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019; 145(2): 479–485.
27. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, et al. Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol.* 2017; 12(12): 1798–1805.
28. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer.* 2018; 115: 71–74.
29. Elias R, Yan F, Singla N, et al. Immune-related adverse events are associated with improved outcomes in ICI-treated renal cell carcinoma patients. *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37(Suppl. 7): 645–645.
30. Verzoni E, Carteni G, Cortesi E, et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 99.
31. Das S, Ciombor KK, Haraldsdottir S, et al. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) in gastrointestinal (GI) cancer: Immune-related adverse events (irAEs) and efficacy. *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37(Suppl. 15): 4116–4116.
32. Foster CC, Kochanny S, Khattri A, et al. Association of immune-related adverse events (irAEs) with improved response, progression-free survival, and overall survival for patients with metastatic head and neck cancer receiving anti-PD-1 therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2018; 36(Suppl. 15): 6014–6014.
33. Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, et al. Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019; 145(2): 511–521.
34. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35(7): 785–792.
35. Danlos FX, Voisin AL, Dyeve V, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer.* 2018; 91: 21–29.
36. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, et al. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol.* 2018; 36(19): 1905–1912.
37. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, et al. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018; 168(2): 121–130.
38. Lakomy R, Poprach A. [Side effects of Modern Immunotherapy and How to Solve Them in the Clinics]. *Klin Onkol.* 2015; 28(Suppl. 4): 4s103–114.
39. Touat M, Talmasov D, Ricard D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol.* 2017; 30(6): 659–668.
40. Kopecky J, Kubecek O, Geryk T, et al. Nivolumab induced encephalopathy in a man with metastatic renal cell cancer: a case report. *J Med Case Rep.* 2018; 12(1): 262.
41. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1803–1813.
42. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 387(10031): 1909–1920.
43. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521–2532.