

Nežádoucí účinky moderní imunoterapie a jejich řešení v klinické praxi

Side-effects of Modern Immunotherapy and How to Solve Them in the Clinics

Lakomý R., Poprach A.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno
Oba autoři se na práci podíleli stejným dílem.

Souhrn

Východiska: Standardní léčba pokročilého maligního melanomu se v posledních letech mění. Paliativní chemoterapie je nahrazována efektivnější cílenou léčbou a moderní imunoterapií založenou na protilátkách proti kontrolním bodům imunitní reakce (tzv. checkpoint inhibitory). Dnes standardně používaný ipilimumab (anti-CTLA-4 protilátka) dokázal významně prodloužit celkového přežití a dosáhl dlouhodobé kontroly onemocnění u cca 20 % pacientů. K dalším perspektivním preparátům patří anti-PD-1 protilátky (nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab) a anti-PD-L1 protilátky. Unikátní mechanismus účinku je doprovázen novými typy imunitně podmíněných vedlejších příhod. **Cíl:** Shrnutí aktuálních poznatků o toxicitě protilátek proti kontrolním bodům imunitní reakce a návrh jejího řešení v běžné klinické praxi.

Klíčová slova

melanom – imunoterapie – ipilimumab – toxicita

Summary

Background: The standard treatment of advanced melanoma has been changing in recent years. Palliative chemotherapy is being replaced by more efficient targeted therapies and modern immunotherapies based on antibodies against checkpoints of the immune response (so-called checkpoint inhibitors). Today's standard ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody) could significantly prolong overall survival and achieved long-term disease control in about 20% of patients. There are other perspective immune modulating agents, such as anti-PD-1 antibodies (nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab) and anti-PD-L1 antibodies. Unique mechanism of action is accompanied by new types of immune-related adverse events. **Aim:** The aim of the article is to summarize current knowledge about the toxicity of these antibodies and propose solutions in routine clinical practice.

Key words

melanoma – immunotherapy – ipilimumab – toxicity

Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This study was supported by MZ CZ – RVO (MMCI, 00209805).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
 Masarykův onkologický ústav
 Žlutý kopec 7
 656 53 Brno
 e-mail: lakomy@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 6. 2015

Přijato/Accepted: 31. 7. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20154S103>

Úvod

Léčba založená na monoklonálních protilátkách proti kontrolním bodům imunitní reakce je dnes považována za průlomovou metodu v onkologii. Výsledky s anti-CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytární antigen-4) protilátkou ipilimumabem u pokročilého maligního melanomu znamenaly doslova revoluci v protinádorové imunoterapii a byly impulzem pro vývoj nových protilátek zaměřených na další kontrolní molekuly (tzv. checkpointy) [1,2]. Z nich je nutné zmínit protilátky proti receptoru programované buněčné smrti (PD-1) – nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab a proti jeho ligandu (PD-L1) – BMS-936559 a MPDL3280A (atezolizumab) [3–7]. Výhodou výše uvedených preparátů je kromě jejich účinnosti také

jejich potenciální univerzálnost, což je zásadní pro široké využití u řady malignit. Vývoj a použití imunoterapie dosáhly zatím největších pokroků u pokročilého melanomu, ale v brzké době budeme podobně léčit i nemalobuněčný plicní karcinom a další nádory. Princip účinku checkpoint inhibitorů (anti-CTLA-4, anti-PD-1 a anti-PD-L1 protilátek) spočívá v blokádě inhibičních receptorů na buňkách imunitního systému nebo nádoru, a tím prolomení tolerance imunitního systému vůči nádoru. Ipilimumab působí spíše na „centrální úrovni“ v orgánech lymfatického systému. Zde, po prezentaci antigenů dendritickými buňkami, blokadou inhibičního CTLA-4 receptoru udržuje aktivaci T lymfocytů, ty pak putují do nádorové tkáně, kde plní svoji funkci. Protilátky bránící inhi-

biční interakci mezi PD-1 a PD-L1/L2 naopak sekundárně potencují efektorovou složku imunity „periferně“ přímo v nádorové tkáni. Prolomení tolerance vůči nádoru však může být doprovázeno i nežádoucím prolomením tolerance vůči „normálním tkáním“, což vede k vedlejším účinkům, které se svým charakterem blíží autoimunitním onemocněním – tzv. imunitně podmíněné vedlejší účinky (immune related adverse events – ir-AEs). Vzhledem k vysoké četnosti ir-AEs s rizikem rozvoje život ohrožujících komplikací je nezbytná dostatečná edukace pacienta a rodinných příslušníků. Nutná je také osvěta mezi lékaři prvního kontaktu (RZP, praktický lékař, internisté, neurologové, dermatologové), kteří se běžně s těmito novými léky nesetkávají. Byla vypracována do-

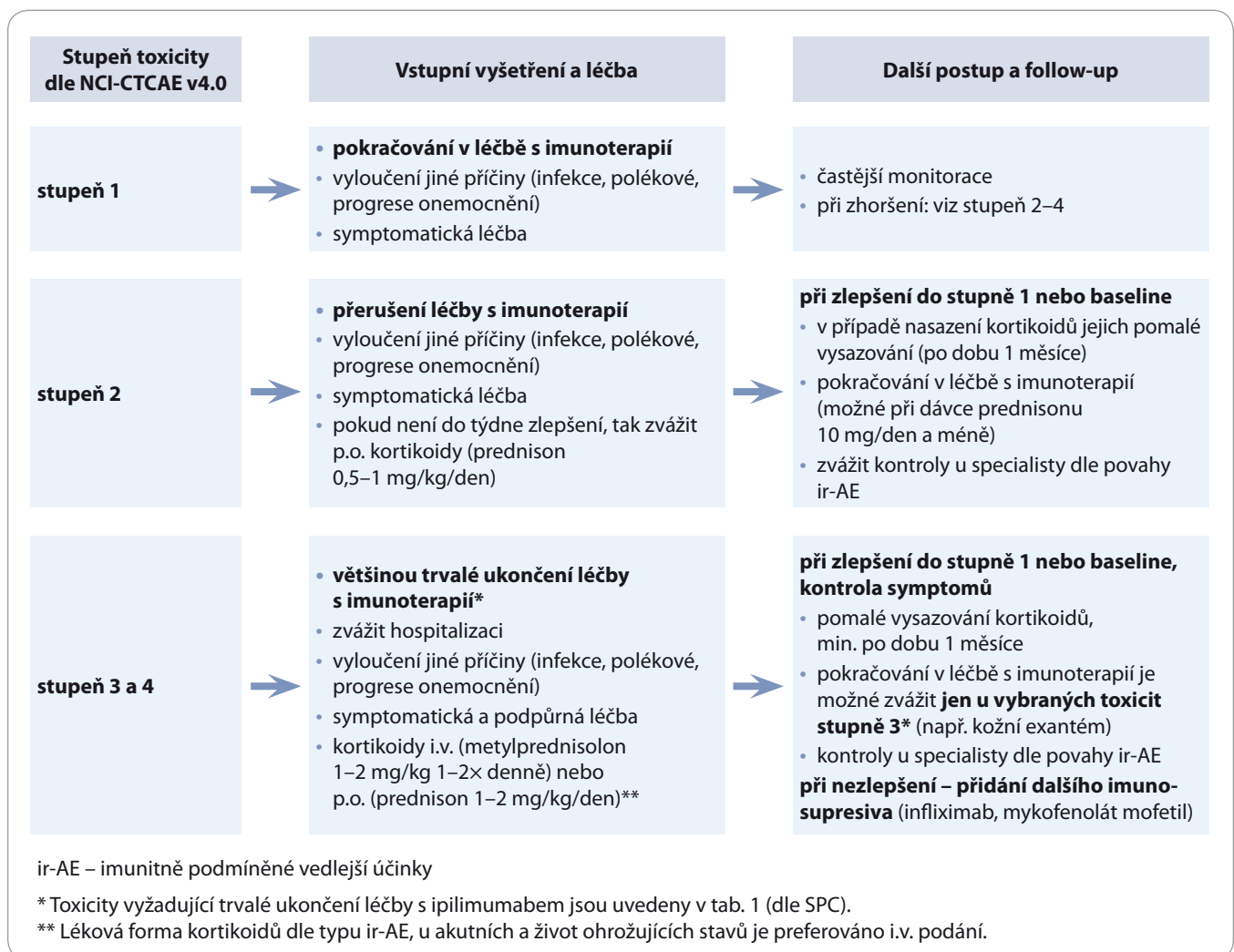


Schéma 1. Obecná doporučení pro řešení ir-AEs (immune-related adverse events).

poručení, jak při podezření na ir-AEs postupovat. Časně zahájení imunosupresivní léčby kortikosteroidy je zásadním krokem ke zvládnutí příhody, snížení morbidity a případně i mortality, obecný princip léčby ukazuje schéma 1. Pokud nejsou kortikoidy dostatečně účinné, tak se přidávají další imunosupresiva jako infliximab nebo mykofenolát mofetil. Kvůli překotnému vývoji protilátek a postupnému získávání zkušeností nejsou doporučení pro léčbu ir-AEs jednotná. Nejvíce zkušeností máme s ipilimumabem, proto se doporučení pro tento lék používají i u dalších checkpoint inhibitorů. Se získáváním dalších zkušeností s léčbou ir-AEs, vývojem nových protilátek a jejich kombinací (anti-CTLA-4 + anti-PD-1 protilátky) jsme svědky různých modifikací původních postupů.

Vedlejší účinky ipilimumabu

Četnost vedlejších účinků ipilimumabu je poměrně vysoká, v registrační studii s dávkou 3 mg/kg se pohybovala kolem 80–90 %. Naštěstí šlo ve většině případů o mírnou až střední toxicitu (stupeň 1 a 2). Závažná (stupeň 3) a život ohrožující toxicita (stupeň 4) dle NCI-CTCAE v3.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0) byla zaznamenána u cca 20–25 % pacientů [1]. Aktuálně je ve studiích používána již nová klasifikace NCI-CTCAE v4.0 [8]. K vedlejším účinkům může dojít již v průběhu infuze nebo po ní (nevolnost, zvracení, teplota, bolesti a točení hlavy, vyrážka a svědění kůže), jde však o ojedinělé a ve většině případů nezávažné reakce. Obecně je doporučeno přerušit infuzi do ústupu potíží, případně podání antihistaminik nebo antipyretik a následně její opětovné spuštění s pomalejší rychlostí (přibližně poloviční) a monitorací pacienta [9]. Před další aplikací je vhodné zvážit premedikaci antihistaminiky a/nebo antipyretiky. Při vážné reakci 3. a 4. stupně (bronchospasmus, hypotenze, anafylaxe) je postup identický jako při jiných hypersenzitivních reakcích a je doporučeno trvalé ukončení léčby. Více obávané jsou však ir-AEs, které jsou nejčastější a rostou s dávkou. Při dávce 3 mg/kg se objevují až u 60 % pacientů, vážná ir-AE toxicita stupně 3 a 4 byla za-

znamenána u 10–15 % pacientů [1,10]. K nejčastějším ir-AEs patří kožní toxicita (vyrážka, svědění kůže), enterokolitida a průjemy, endokrinopatie (hypofyzitida, tyreoiditida) a elevace jaterních testů. Imunitní systém však může napadnout jakýkoliv orgán v těle (srdce, plíce, ledviny, nervový systém, oči, hematopoetický systém a další). Biopsie pak nejčastěji prokáže infiltraci tkáně T lymfocyty, případně neutrofilů [9]. Z časového hlediska můžeme nejdříve očekávat kožní toxicitu (po třech týdnech), následuje kolitida s průjemy (po pěti týdnech), pak jaterní toxicita (po 6–7 týdnech) a zpravidla poslední bývá endokrinopatie (po 7–8 týdnech od započetí léčby) [11]. Ir-AEs se ale mohou objevit i několik týdnů a měsíců po skončení léčby, na což se nesmí zapomínat. V dalším textu se budeme věnovat nejčastějším ir-AEs a jejich řešení.

Imunitně podmíněná kožní toxicita

Kožní toxicita patří k nejčastějším ir-AEs (40–45 %) a obvykle se vyskytuje jako první po 3. týdnu léčby s vrcholem v 6. týdnu [1,11]. Většinou jde o toxicitu stupně 1 (postižení < 10 % povrchu těla) nebo 2 (postižení mezi 10 a 30 % povrchu těla). Vážné toxicity (3. a 4. stupeň) jsou naštěstí vzácné, v registrační studii byly jen kolem 1–2 %. Obvyklým projevem jsou makulopapulózní exantém (20 %) a/nebo svědění kůže (25 %). Může se také objevit vitiligo, které se neléčí (pouze kosmetický problém), ale pacient musí být edukován o ochraně před UV zářením. Puchýře jsou už projevem vážné reakce. Steven-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza se vyskytují u < 1 % pacientů a jsou důvodem pro trvalé ukončení léčby.

Exantém 1. stupně léčíme lokálními kortikosteroidy (např. betametazon 0,1% krém), při současném svědění kůže je vhodné přidat perorální (p.o.) antihistaminika a pokračujeme v léčbě ipilimumabem. U exantému 2. stupně postupujeme stejně, jen další aplikaci ipilimumabu odložíme. Pokud nedojde ke zlepšení během 1–2 týdnů, tak přidáme p.o. kortikoidy (prednison 0,5–1 mg/kg/den) a konzultujeme stav s dermatologem. Po zlepšení do 1. stupně pokračujeme v léčbě ipilimu-

mabem [12]. Při exantému 3. stupně (postižení > 30 % tělesného povrchu) přerušujeme léčbu ipilimumabem, konzultujeme dermatologa, zvážíme hospitalizaci a kožní biopsii, zahájíme léčbu intravenózními (i.v.) kortikoidy (metylprednisolon 1–2 mg/kg/den) nebo p.o. kortikoidy (prednison 1–2 mg/kg/den). Po zlepšení toxicity do stupně 1 kortikoidy postupně vysazujeme, minimálně po dobu jednoho měsíce. Po úpravě exantému do 1. stupně můžeme pokračovat v léčbě ipilimumabem [12]. V případě život ohrožující toxicity (stupeň 4) je postup stejný jako u 3. stupně, ale preferujeme i.v. kortikoidy a léčba ipilimumabem je trvale ukončena. Ipilimumab se také trvale ukončuje při svědění kůže 3. stupně [13]. Algoritmus léčby kožní toxicity znázorňuje schéma 2.

Imunitně podmíněná kolitida a průjem

Průjem indukovaný ipilimumabem je druhou nejčastější autoimunitně podmíněnou vedlejší příhodou. Začíná se objevovat po 5. týdnu od započetí léčby. Při dávkování ipilimumabu 3 mg/kg se vyskytuje u cca 30 % pacientů, incidence stoupá s dávkou – 44 % při dávce 10 mg/kg i.v. [1,2,10]. Závažný průjem nebo kolitida 3. a 4. stupně se v případě dávky 3 mg/kg vyskytl asi u 5–8 % pacientů, u kolitidy bývá nejčastěji postižen sestupný tračník [10]. Velkou hrozbou je pak možnost vzniku střevní perforace s potenciálně fatálními následky. U průjmu 1. stupně (do tří stolic nad běžný počet – baseline) je postup symptomatický. Dle potřeby je možné podat loperamid 2 mg p.o. à 4–6 hod, vyloučit mléko a projímavá jídla, dbát na dostatečnou hydrataci, pátrat po jiných příčinách průjmu (jiné polékové, infekční, dietní), sledovat počet stolic, přítomnost krve a hlenu ve stolici, bolesti břicha [12]. V léčbě ipilimumabem při stabilním stavu můžeme pokračovat. Pokud dojde ke zhoršení do stupně 2 (4–6 stolic nad baseline), tak musí být léčba ipilimumabem přerušena, pátráme po příčinách, další opatření jsou stejná jako při toxicitě 1. stupně. Při průjmech s krví je doporučováno zvážení sigmoidoskopie k vyloučení současné kolitidy. Pokud dojde ke spontánní úpravě nebo zlep-

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v4.0	Vstupní vyšetření a léčba	Další postup a follow-up
stupeň 1 exantém s postižením < 10 % povrchu těla s/bez doprovodných symptomů (svědění, pálení, suchá kůže)	<ul style="list-style-type: none"> • pokračování v léčbě s imunoterapií • vyloučit jinou etiologii • lokální kortikoidy v masti • promašťovací krémy • antihistaminika p.o. nebo jiné protisvědivé léky dle potřeby 	<ul style="list-style-type: none"> • častější monitorace • při zhoršení: viz stupeň 2–4
stupeň 2 exantém s postižením 10–30 % povrchu těla s/bez doprovodných symptomů (svědění, pálení, suchá kůže)	<ul style="list-style-type: none"> • zvážit přerušeni léčby s imunoterapií na 1–2 týdny • vyloučit jinou etiologii • lokální kortikoidy v masti • promašťovací krémy • antihistaminika p.o. nebo jiné protisvědivé léky dle potřeby 	<p>při zlepšení do stupně 1 nebo baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> • pokračování v léčbě s imunoterapií <p>při přetrvávání nebo zhoršení potíží</p> <ul style="list-style-type: none"> • zvážit nasazení p.o. kortikoidů (prednison 0,5–1 mg/kg/den), konzultace dermatologa, po zlepšení postupné vysazování kortikoidů po dobu 1 měsíce • při zlepšení do stupně 1 nebo baseline – pokračování v léčbě s imunoterapií
stupeň 3 exantém s postižením > 30 % povrchu těla s/bez doprovodných symptomů (svědění, pálení, suchá kůže)	<ul style="list-style-type: none"> • přerušeni léčby s imunoterapií • zvážit hospitalizaci • vyloučit jinou etiologii • konzultace dermatologa, zvážit kožní biopsii • zahájit léčbu s i.v. nebo p.o. kortikoidy (metylprednisolon 1–2 mg/kg/den nebo prednison 1–2 mg/kg/den) 	<p>při zlepšení do stupně 1 nebo baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomalé vysazování kortikoidů, min. po dobu 1 měsíce • možno zvážit pokračování v léčbě s imunoterapií (neplatí, pokud byl pruritus stupně 3) • dispenzarizace u dermatologa
stupeň 4 exantém s postižením > 30 % povrchu těla se závažnými symptomy (puchýře, ulcerace, nekrózy, trvalé svědění), Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza	<ul style="list-style-type: none"> • trvalé ukončení léčby s imunoterapií • nutná hospitalizace, nejlépe na JIP, podpůrná terapie, infuze, korekce vnitřního prostředí • vyloučit jinou etiologii • konzultace dermatologa, zvážit kožní biopsii • zahájit léčbu s i.v. kortikoidy – metylprednisolon 1–2 mg/kg (1–2× denně) nebo ekvivalentní jiný i.v. kortikoid, po stabilizaci převod na p.o. formu • CAVE – oportunní infekce 	<p>při zlepšení do stupně 1 nebo baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomalé vysazování kortikoidů, min. po dobu 1 měsíce • dispenzarizace u dermatologa

Schéma 2. Doporučený postup při výskytu imunitně podmíněné kožní toxicity (stupeň 1–4).

šení do 1. stupně toxicity, tak je možný návrat k ipilimumabu. Pokud ale průjem stupně 2 trvá i přes výše uvedená opatření více než 5–7 dní nebo se vrací, nebo je přítomna také kolitida dle sigmoideo-

skopie, tak přistupujeme k p.o. léčbě kortikoidy (prednison 1 mg/kg/den nebo ekvivalent) [9,13]. Po zlepšení stavu se léčba kortikoidy postupně vysazuje (min. 1 měsíc), po úpravě průjmu do

stupně 1 je možné pokračování v ipilimumabu. Pozor na rychlé vysazení kortikoidů, jinak hrozí riziko opětovného zhoršení potíží a nedostatečného efektu následné eskalované dávky kortikoidů.

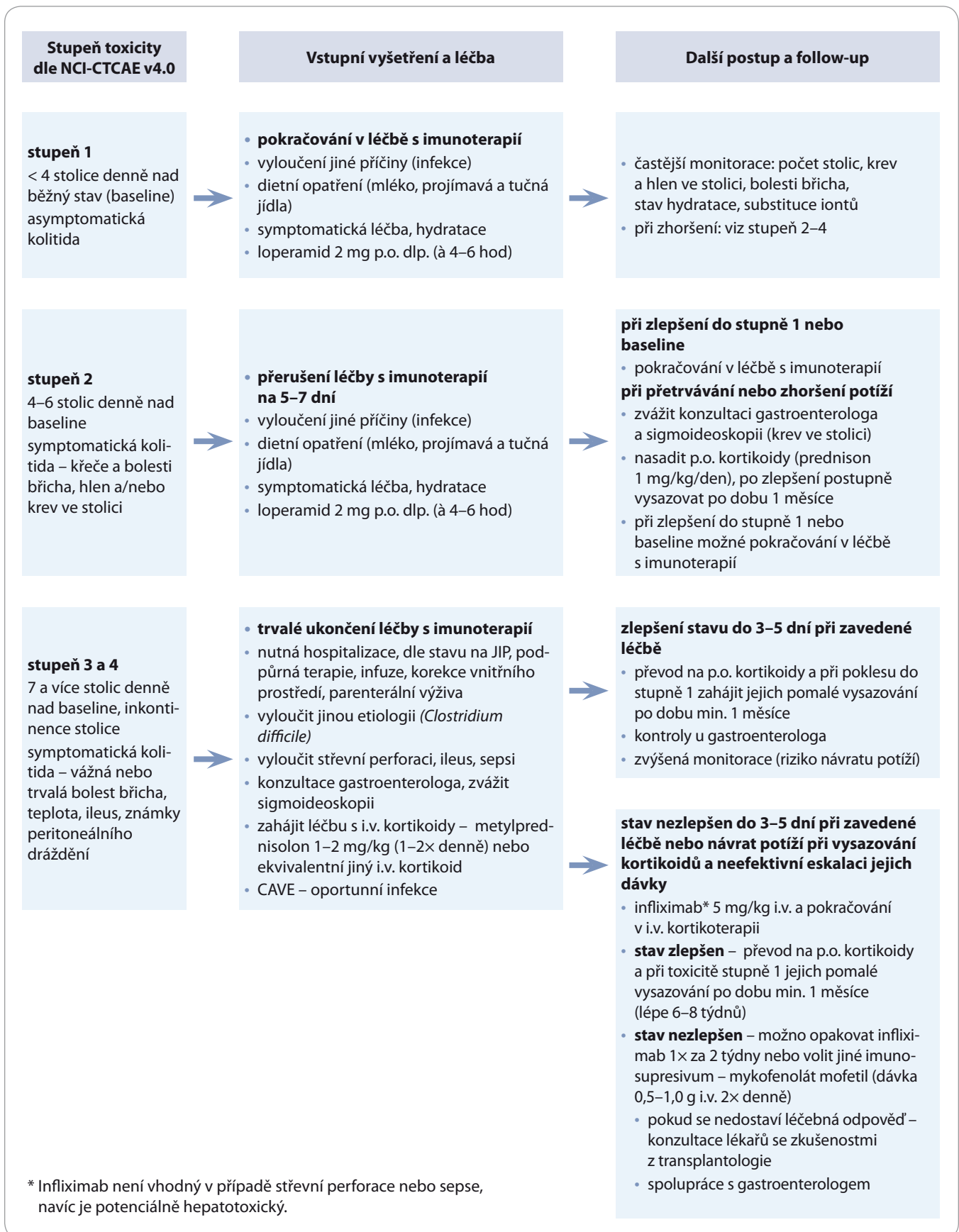


Schéma 3. Doporučený postup při výskytu imunitně podmíněné kolitidy a průjmu (stupeň 1–4).

Pacienti s průjmy 3. a 4. stupně (> 6 stolic nad baseline) a/nebo vážnou kolitidou trvale ukončují léčbu s ipilimumabem. V dané situaci je indikována hospitalizace, pátrání po jiných příčinách (*Clostridium difficile*), zvažení sigmoideoskopie, vyloučení perforace střeva s peritonitiidou, zahájení režimových opatření, kontroly vnitřního prostředí se substitucí iontů, parenterální podpůrná hydratace a výživa. V medikamentózní léčbě jsou jednoznačně preferovány i.v. kortikoidy (methylprednisolon 1–2 mg/kg 1–2krát denně). Po zlepšení stavu přecházíme na ekvivalentní p.o. kortikoid a při toxicitě 1. stupně zahájíme jeho postupné vysazování, opět minimálně po dobu jednoho měsíce. Pokud ale nedojde ke zlepšení symptomů do 3–5 dní po nasazení vysokých dávek i.v. kortikoidů nebo se při vysazování kortikoidů potíže vracejí a již na eskalované kortikoidy nereagují, tak je při absenci sepse indikována léčba infliximabem (monoklonální protilátka proti tumor nekrotizujícímu faktoru α) v dávce 5 mg/kg i.v. Infliximab je možno při nedostatečném efektu po dvou týdnech opakovat, případně podat ještě další imunosupresivum mykofenolát mofetil [9,11]. Pokud veškerá výše uvedená léčebná opatření selhávají, tak lze přistoupit k provedení ileostomie nebo v nejhorším případě ke kolektomii (neovlivitelné krvácení, střevní perforace) [9]. Pokud se naopak stav po aplikaci infliximabu stabilizuje, tak léčba s kortikoidy pokračuje dále, s postupným pomalým vysazováním při poklesu do 1. stupně toxicity. U pacientů se závažnou kolitidou (ulcerace, krvácení) nebo nutností aplikace infliximabu je doporučováno kortikoidy vysazovat ještě pomaleji než obvykle, a to 6–8 týdnů. Podrobný algoritmus léčby uvádí schéma 3. Profylaktická aplikace p.o. kortikoidů (budesonid) neměla vliv na incidenci průjmů [14]. Dle dosud publikovaných výsledků se zdá, že imunosupresivní léčba kortikoidy nasazená v průběhu imunoterapie nemá zásadní vliv na léčebný efekt ipilimumabu [14,15].

Imunitně podmíněná hepatotoxicita

Jaterní toxicita způsobená ipilimumabem je sice vzácnější než předešlé imu-

nitně podmíněné nežádoucí účinky léčby, ale i tato představuje potenciálně život ohrožující příhodu. Nástup tohoto ir-AE obvykle přichází po 6. týdnu od zahájení léčby ipilimumabem, po 14. týdnu je již velmi vzácný [11]. Pokud se dodržují veškerá doporučení v diagnostice a léčbě, je prognóza pacientů s tímto typem ir-AE výborná, k úpravě jaterního souboru dochází obvykle velmi rychle po zahájení příslušné léčby – průměrně do dvou týdnů [16]. Ve studii 3. fáze s dávkou ipilimumabu 3 mg/kg u předlěčených pacientů s diseminovaným či lokálně pokročilým inoperabilním maligním melanomem byl výskyt imunitně podmíněné jaterní toxicity všech stupňů zaznamenán max. u 4 % pacientů, stupeň 3 se vyskytl jen u 1,1 % pacientů a nebyl hlášen jediný případ jaterní toxicity stupně 4 [1]. V jiné studii III. fáze u nepředlěčených pacientů s pokročilým maligním melanomem, kde se podával ipilimumab (10 mg/kg) + dakarbazin vs. dakarbazin + placebo, byl však výskyt jaterní toxicity mnohem vyšší v rameni s ipilimumabem. Hepatotoxicita jakéhokoliv stupně v tomto rameni byla zaznamenána u cca 29 % pacientů, 3. a 4. stupeň pak u více než 15 % pacientů [2]. Je otázkou, zda se na vyšší míře hepatotoxicity podílela kombinace ipilimumabu s dakarbazinem nebo vyšší dávka ipilimumabu. Určitou odpověď na tuto otázku poskytují data ze studie II. fáze, kdy vyšší dávka ipilimumabu byla spojena s vyšším výskytem jaterní toxicity [10,17]. V této studii se podával ipilimumab v dávce 10 mg/kg předlěčeným pacientům s maligním melanomem (neresekeabilní III. nebo IV. stadium), hepatotoxicita všech stupňů se vyskytla u 9 % pacientů, stupeň 3 a 4 pak u 7,1 % z nich. Pacient s hepatotoxicitou může být asymptomatický (v laboratoři obvykle nacházíme elevaci ALT a/nebo AST a/nebo bilirubinu), často si však stěžuje na teploty, únavu, nevolnost, žloutenku, změnu barvy stolice či moče, někdy svědění kůže. Při vyšetření pacienta je nutný pečlivý odběr anamnézy k vyloučení jiné noxy – houby, alkohol, kontakt s chemikáliemi či vliv současné medikace (např. paracetamol a jiné). Při klinickém vyšetření může být patrná kromě ikteru také hepatomegalie, pacient je někdy schvá-

cený, klinický nálezh však může být i zcela negativní. Vždy je nutné u 2. a vyššího stupně hepatotoxicity vyloučit infekční příčinu, dále se odebírají protilátky proti nukleárnímu antigenu a proti mitochondriálnímu antigenu (ANA, SMA). Taktéž je nutné vyloučení progresu maligního onemocnění příslušnými zobrazovacími metodami. U 3. a 4. stupně toxicity se zvažuje jaterní biopsie (typickým nálezem pro hepatotoxicitu jsou infiltrace jaterního parenchymu T lymfocyty, někdy s nekrózou hepatocytů). Na schématu 4 jsou patrné algoritmy léčby a následného sledování pacientů s touto toxicitou, včetně možnosti návratu k ipilimumabu. Všeobecně platí, že pokud se vyskytne toxicita 4. stupně, tak se léčba ipilimumabem trvale ukončuje. U stupně 3 můžeme zvážit návrat k léčbě ipilimumabem, pokud nejsou hladiny AST a/nebo ALT vyšší než osminásobek horní hranice normy, u celkového bilirubinu pak pětinasobek horní hranice normy. U těchto pacientů se k ipilimumabu můžeme vrátit, pokud dojde k poklesu hladin AST či ALT nebo celkového bilirubinu do stupně 2 a méně. Zatím není zcela jasný názor, jak postupovat u současného zvýšení AST/ALT a celkového bilirubinu, zde je nutná velká opatrnost již u 2. stupně toxicity, která může být známkou vážnějšího postižení jater. V rámci zvládnání tohoto specifického nežádoucího účinku je důležitá především mezioborová spolupráce (onkolog, gastroenterolog se zaměřením na transplantologii, rentgenolog a další), ostražitost při podávání této formy imunoterapie a koncentrace pacientů v příslušných centrech.

Imunitně podmíněná endokrinopatie

Podobně jako imunitně podmíněná hepatopatie se endokrinopatie vyskytuje méně často než kožní či gastrointestinální toxicita, ale opět představuje potenciálně život ohrožující stav. Záludnost endokrinopatií spočívá v pozdním nástupu (7–8 týdnů po zahájení léčby s ipilimumabem, nejvyšší výskyt mezi 12. a 24. týdnem), a na rozdíl od hepatotoxicity pravděpodobnost jejího výskytu s časem po léčbě neklesá, ale křivka má charakter platů [11]. V registrační studii s pokročilým melanomem s dávkou ipili-

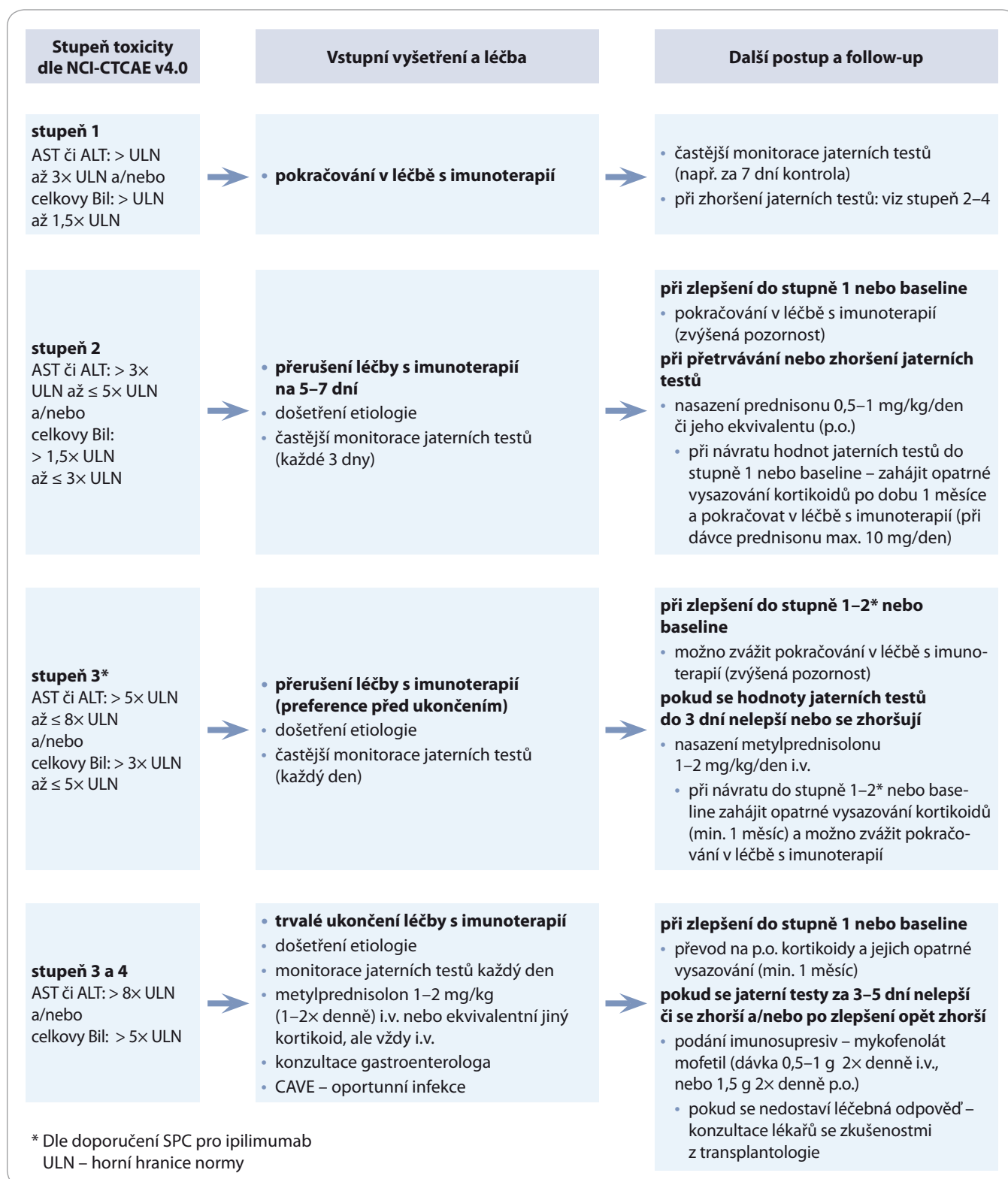


Schéma 4. Doporučený postup při výskytu imunitně podmíněné hepatotoxicity (stupeň 1–4).

mumabu 3 mg/kg se endokrinopatie vyskytla u přibližně 4–8 % pacientů s ipilimumabem v obou ramenech studie (všechny stupně), stupeň 3 pak jen u cca

2,3 % a stupeň 4 u 1,5 % pacientů [1]. Ve studii O'Day et al – předléčení pacienti s neoperabilním maligním melanomem III. nebo IV. stadia (ipilimu-

mab 10 mg/kg) – byla zaznamenána endokrinopatie všech stupňů u 5,8 % pacientů, 1,3 % pacientů mělo toxicitu 3. stupně, žádný pacient neměl toxicitu

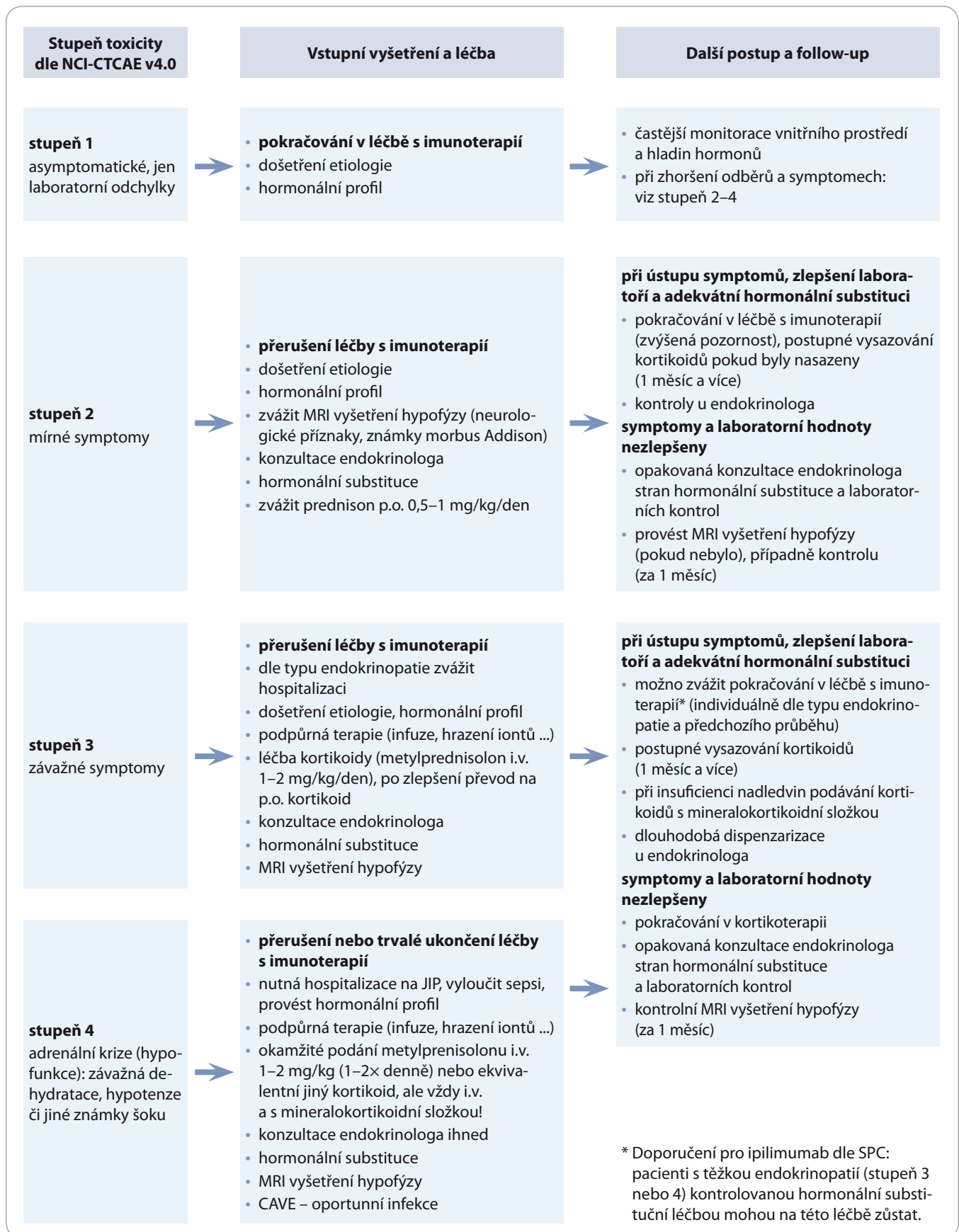


Schéma 5. Doporučený postup při výskytu imunitně podmíněné endokrinopatie (stupeň 1–4).

Tab. 1. Situace vyžadující trvalé ukončení ipilimumabu dle SPC [13].

Závažné nebo život ohrožující nežádoucí účinky	NCI-CTCAE v3 stupeň ^a
gastrointestinální závažné příznaky (bolest břicha, těžký průjem nebo významná změna v počtu stolic, krev ve stolici, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální perforace)	průjem nebo kolitida stupně 3 nebo 4
jaterní výrazné zvýšení hladiny aspartát aminotransferázy (AST), alanin aminotransferázy (ALT) nebo celkového bilirubinu nebo příznaky hepatotoxicity	AST nebo ALT > 8× horní hranice normy nebo celkový bilirubin > 5× horní hranice normy
kůže život ohrožující kožní vyrážka (zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxickou epidermální nekrolýzu) nebo výrazně rozšířený pruritus interferující s aktivitami denního života nebo vyžadující lékařskou intervenci	vyrážka stupně 4 nebo pruritus stupně 3
neurologické nově vzniklá nebo zhoršující se těžká motorická nebo senzorická neuropatie	motorická nebo senzorická neuropatie stupně 3 nebo 4
jiné orgánové soustavy^b (např. nefritida, pneumonitida, pankreatitida, neinfekční myokarditida)	≥ stupeň 3 imunitně podmíněné reakce ^c ≥ stupeň 2 pro imunitně podmíněné poruchy oka, které NEREAGUJÍ na lokální imunosupresivní terapii

^a Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Verze 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^b Jakékoliv jiné nežádoucí účinky, u nichž je prokázána imunitní souvislost nebo existuje na takovou souvislost podezření, by měly být hodnoceny podle CTCAE. Rozhodnutí o ukončení podávání přípravku ipilimumab je třeba provést podle závažnosti příhody.

^c Pacienti s těžkou endokrinopatií (stupeň 3 nebo 4) kontrolovanou hormonální substituční léčbou mohou na této léčbě zůstat.

4. stupně [17]. Z možných endokrinopatií jmenujeme hypopituitarismus (s nebo bez hypofyzitidy), hypofunkci nadledvin, hypo- či hyperfunkci štítné žlázy a hypofunkci gonád. Při podezření na tento typ nežádoucího účinku opět odebíráme anamnézu (výskyt endokrinopatií v osobní a rodinné anamnéze), subjektivně si pacient může stěžovat na nespecifické příznaky: únava, slabosti, teploty, bolesti břicha, zvracení, průjmy, bolesti hlavy či poruchy čítí. Klinicky jsou varovnými příznaky dehydratace, hypotenze nebo jiné známky nastupujícího syndromu systémové zánětlivé odpovědi. V laboratoři kromě základních odběrů vnitřního prostředí (často hyperkalemie, hyponatremie a hypoglykemie) a krevního obrazu provádíme screening endokrinopatií: odběr volného T3 a T4, TSH, protilátky proti tyreoidální peroxidáze – anti-TPO, dále ranní sérový kortizol, hladiny kortikotropinu (ACTH), u mužů pak hladinu testosteronu a u žen FSH a LH. V rámci diferenciální diagnostiky se zvažuje ACTH stimulační test. Ze zobrazovacích metod je indikováno MRI vyšetření mozku se zaměřením na oblast

hypofýzy a taktéž k vyloučení mozkových metastáz.

Na schématu 5 jsou pak schematicky znázorněny možné algoritmy léčby pacientů s endokrinopatií. Na tomto místě je však nutné podotknout, že jednotný konsensus léčby a monitorace není znám, v literatuře se některé údaje o léčbě tohoto nežádoucího účinku a možnostech návratu k léčbě ipilimumabem rozcházejí [11,16,18]. Prioritní jsou opakované konzultace a spolupráce s endokrinologem. Pokud je nutné podat kortikoidy (3. a 4. stupeň toxicity), tak preferujeme podání kortikoidů s mineralokortikoidní aktivitou a jejich vysazování musí být opět velmi pozvolné. Doba do vymizení obtíží pacienta a regresi změn na MRI vyšetření mozku může být delší než 20 týdnů. Nejsou výjimečné ani případy, kdy pacienti museli užívat hormonální substituci (nejčastěji hydrokortizonem či tyreoidálními hormony) celoživotně [11]. Porucha funkce štítné žlázy se může časem upravit, ale snížená produkce mineralokortikoidů, glukokortikoidů a pohlavních hormonů může být trvalá. Spolupráce s endokrinologem je proto nutností.

Méně časté imunitně podmíněné vedlejší účinky

K dalším možným, ale vzácným (méně než 1 % případů) imunitně podmíněným nežádoucím účinkům ipilimumabu patří: meningitida, uveitida, pneumonitida, pankreatitida, perikarditida, myokarditida, nefritida, různé angiopatie, hemolytické anémie, trombocytopenie a další. Jednoznačné léčebné postupy nejsou známy, při výskytu těchto nežádoucích účinků se léčba řídí podobně jako při jiných autoimunitních onemocněních (kortikoidy představují první volbu v léčbě) (schéma 1). Obecně je toxicita 3. a 4. stupně důvodem k ukončení léčby ipilimumabem, podrobněji viz tab. 1 citující SPC [13].

Imunitně podmíněná neurologická toxicita

Neuropatie vznikající při léčbě ipilimumabem jsou málo časté, jejich incidence se pohybuje do 1 % a zpravidla se objevují už po 2. cyklu [12]. Může jít o poruchy na úrovni mozku i periferních nervů, se senzorickým nebo motorickým deficitem různého stupně. Byly popsány případy

aseptické meningitidy, optické neuritidy, myastenien gravis nebo Guillain-Barré syndromu [19]. Příznaky mohou být omylem zaměňovány za neuropatii při jiných onemocněních, např. diabetu. Při výskytu nových neurologických potíží nebo zhoršení dřívějších je nutné konzultovat neurologa, pátrat také po jiných příčinách (mozkové metastázy) a vyloučit neuroinfekci. Imunitně podmíněná neurotoxická 2. stupně je léčena p.o. kortikoidy (prednison 1 mg/kg/den). Toxicita 3. a 4. stupně léčíme v úvodu vysokými dávkami i.v. kortikoidů (metylprednisolon 1–2 mg/kg 1–2krát denně) a po zlepšení symptomů přecházíme na p.o. formu. Opět jako u jiných ir-AEs musí být vysazování kortikoidů pozvolné, min. 1 měsíc. V případě 3. a 4. stupně toxicity je léčba s ipilimumabem trvale ukončena.

Imunitně podmíněná oční toxicita

Nejčastěji se jedná o episkleritidu a uveitidu s incidencí < 1 %, se vznikem cca dva měsíce od započetí léčby. K základním symptomům patří bolest, pálení a zarudnutí očí, fotofobie, rozmazané vidění, snížená produkce slz. V úvodu je nutné konzultovat oftalmologa a vyloučit jinou příčinu. U 1. a 2. stupně toxicity situaci řešíme lokálními kortikoidy v očních kapkách (1% prednisolon). U toxicity 3. a 4. stupně jsou již nutné vysoké dávky systémových kortikoidů s pomalým vysazováním alespoň jeden měsíc. Definitivní ukončení ipilimumabu je opět indikováno u toxicity stupně 3 a 4 nebo u případů, kdy lokální kortikoidy nebyly dostatečně účinné [11].

Imunitně podmíněná plicní toxicita

U ipilimumabu se vyskytuje velmi zřídka, byly popsány případy sarkoidózy a pneumonie. Několik vážných případů pneumonitidy se objevilo ve studiích časně fáze s anti-PD-1 protilátkami, ojediněle s fatálním průběhem, zvláště u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem [6,20,21]. Při klinických potížích (kašel, dušnost) je nutné provést RTG plic, případně CT vyšetření, vyloučit infekci, konzultovat pneumologa, zvážit bronchoskopii s laváží a/nebo plicní biopsii. Při podezření na ir-AE postupujeme podle obecných doporučení (schéma 1). Vyšší opatrnost je nutná již u 1. stupně toxicity a u 2. stupně neváhat s nasaze-

ním p.o. kortikoidů. Toxicita 3. a 4. stupně znamená trvalé ukončení léčby.

Imunitně podmíněná pankreatitida

a elevace pankreatických enzymů

Incidence akutní pankreatitidy s klinickými příznaky (bolesti břicha, nevolnost, zvracení) a elevací amyláz a lipáz je při léčbě ipilimumabem poměrně nízká (< 1,5 %) [11]. Častěji se ale jedná o asymptomatickou elevaci amyláz a lipáz, jejíž klinický význam není zcela jasný, každopádně vyžaduje zvýšenou opatrnost. Postupujeme podle obecných doporučení, p.o. kortikoidy u pankreatitidy 2. stupně (s klinickými příznaky), vysoké dávky i.v. kortikoidů a trvalé ukončení léčby u 3. a 4. stupně (schéma 1) [12,22].

Imunitně podmíněné vedlejší účinky u anti-PD-1/PD-L1 protilátek

Toxicita těchto protilátek je obecně menší než u ipilimumabu [4,6,7,20,23]. Vážná kožní toxicita stupně 3 a 4 se vyskytuje výjimečně (2 %). Také průjem 3. a 4. stupně je málo častý (1–2 %), podobně jako hepatotoxicita (do 3 %) a vážné endokrinopatie (< 1 %). Na rozdíl od ipilimumabu se ale častěji po anti-PD-1 protilátkách objevuje pneumonitida (< 5 %). Základem léčby vážné pneumonitidy jsou opět kortikoidy ve vysokých dávkách (metylprednisolon 2 mg/kg i.v. 1–2krát denně), případně infliximab. Další toxicity jsou spíše sporadické, je ale třeba s nimi počítat. Principy léčby ir-AEs po anti-PD-1/PD-L1 protilátkách jsou stejné jako u ipilimumabu.

Imunitně podmíněné vedlejší účinky u kombinace anti-PD-1 a anti-CTLA-4 protilátky

Podstatně vyšší četnost ir-AEs byla popsána ve studiích s kombinací anti-PD-1 a anti-CTLA-4 protilátkou (nivolumab + ipilimumab). Zde se výskyt vážných ir-AEs 3. a 4. stupně pohyboval kolem 50 %, s významným zastoupením gastrointestinální toxicity (15 %) a hepatotoxicity (19 %). Řada vážných toxicit však splňovala jen laboratorní kritéria NCI-CTCAE (např. elevace amylázy a lipázy bez klinických známek pankreatitidy). Při kombinaci se neobjevila žádná nová toxicita [5,23].

Checkpoint inhibitory u pacientů s autoimunitním onemocněním

I když dle souhrnu údajů o přípravku ipilimumab (SPC) není uvedena žádná kontraindikace kromě hypersenzitivity na léčivou nebo pomocnou látku, je vážné aktivní autoimunitní onemocnění obecně považováno za kontraindikaci k léčbě ipilimumabem [13]. U těchto pacientů však nejsou větší zkušenosti, protože byli primárně vyloučeni z klinických studií [1,2]. Aplikace ipilimumabu je spojována s vysokým rizikem zhoršení autoimunity s možnými fatálními následky. Již se ale objevují kazuistiky pacientů s vážnou a současně léčenou autoimunitou (sklerosis multiplex, seronegativní revmatoidní artritida), u kterých byla léčba ipilimumabem dobře tolerována [24]. Jde zatím o první zkušenosti, ze kterých nelze dělat závěry, a stále platí, že u pacientů s autoimunitním onemocněním v anamnéze se ipilimumab musí podávat s vysokou opatrností po zhodnocení potenciálního rizika a přínosu. Podobný problém se týká pacientů po orgánových transplantacích na chronické imunosupresivní léčbě či po prodělané hepatitidě B nebo C. I tyto pacienti byli vyřazeni z klinických studií s ipilimumabem a podobně jako u autoimunitních onemocnění kazuistická sdělení nepotvrzují obavy z vážnější toxicity ve srovnání s běžnou populací [25–27]. Přicházejí však nové léky s lepším profilem toxicity (anti-PD-1 a anti-PD-L1 protilátky). Je možné, že na základě nových poznatků s těmito léky dojde k přehodnocení původních doporučení.

Doporučení pro praxi

- Ir-AEs jsou časté vedlejší účinky checkpoint inhibitorů, mohou být potenciálně život ohrožující, není znám prediktivní biomarker pro výskyt ir-AEs. Nebyla potvrzena jednoznačná souvislost mezi výskytem a intenzitou ir-AEs a účinností imunoterapie (kromě vitiliga).
- K nejčastějším ir-AEs patří kožní toxicita (exantém, pruritus), GIT toxicita (průjem, kolitida), endokrinní toxicita (hypopituitarismus, hypofyzitida, hypotyreóza, insuficience nadledvin), jaterní toxicita (elevace transamináz, hepatitida), u anti-PD-1 protilátek

pneumonitida. K rozvoji ir-AE ale může dojít kdekoli v těle [28,29].

- Ir-AEs mají dobře popsany počátek a délku trvání (kinetiku), ale mohou se vyskytnout i několik měsíců po léčbě (endokrinopatie), není znám bezpečný interval od ukončení léčby. U stejného pacienta se může rozvinout více ir-AEs.
- Incidence ir-AEs je vyšší u ipilimumabu (dávková závislost) ve srovnání s anti-PD-1/PD-L1 protilátkami. Ještě vyšší je u kombinace ipilimumabu a nivolumabu. Ústup toxicity u anti-PD-1/PD-L1 protilátek může být pomalejší, proto je doporučováno dlouhodobé sledování [30].
- Nezbytné jsou pravidelné laboratorní kontroly (krevní obraz, ionty, glykemie, jaterní testy, funkce ledvin, hormony štítné žlázy) před každou aplikací protilátky a v intervalech 6–12 týdnů po dobu prvních šesti měsíců po léčbě. Při výskytu únavy nebo nespecifických potíží navíc vyšetřujeme hladinu ACTH, ranního kortizolu a u mužů i testosteronu [30].
- Nepodceňovat ir-AEs. Důležité je časně zahájení imunosupresivní léčby s kortikoidy a jejich pomalé vysazování, řídit se aktuálními doporučeními, používat klasifikaci toxicity dle NCI-CTCAE. Při neúčinnosti kortikoidů přidáváme další imunosupresiva – infliximab, mykofenolát mofetil. Nebylo prokázáno, že by imunosupresivní léčba pro ir-AEs snižovala efekt imunoterapie.
- Pozor na zvýšené riziko oportunních infekcí při dlouhodobé imunosupresi (mykotické a virové infekce). Zvážit profylaxi pneumocystové pneumonie (cotrimoxazol).
- Ir-AEs stupně 3 a 4 většinou znamenají trvalé ukončení léčby s checkpoint inhibitory. U vybraných toxicit vysokého stupně je ale možno po jejich ústupu v imunoterapii pokračovat (např. exantém 3. stupně, endokrinopatie 3. a 4. stupně).
- Redukce dávky imunoterapie pro ir-AE není povolena, jen odklad. Maximální interval přerušení léčby pro ir-AE není pevně stanoven, obecně je akceptováno 12 týdnů od poslední dávky. Kortikoidy p.o. by měly být zcela nebo téměř vysazeny (prednison 10 mg/den a méně).

- Doporučení k léčbě ir-AEs jsou univerzální pro všechny checkpoint inhibitory, i když vycházejí především ze zkušeností z klinických studií s ipilimumabem. Lze očekávat úpravy na základě zkušeností s novými léky, jde o dynamický proces.
- Pro časnou diagnostiku a léčbu ir-AEs je nezbytná multioborová týmová spolupráce pod vedením onkologa (dermatolog, gastroenterolog, endokrinolog, neurolog a další).
- Spolupráce pacienta je základní kritérium při zahajování léčby, pro nespolupracujícího pacienta není léčba s checkpoint inhibitory vhodná.

Závěr

Úspěch ipilimumabu u pokročilého melanomu ukázal nové možnosti v léčbě nádorových onemocnění. Imunitně podmíněné vedlejší účinky a jejich vážné komplikace zpočátku vedly k velkým obavám a k rezervovanému postoji u řady onkologů. S postupným získáváním zkušeností jsme se naučili toxicitu řešit a při dodržování doporučených postupů je dnes léčba ipilimumabem bezpečná. S příchodem dalších protilátek a jejich kombinací se mohou objevit nové vedlejší účinky. Základem úspěšné léčby s checkpoint inhibitory je kromě erudovaného lékaře i edukovaný a spolupracující pacient. Při rozvoji vedlejších účinků je nezbytná multioborová spolupráce. Každé pracoviště, kde se podává moderní imunoterapie, by si mělo vybudovat tým specializovaných odborníků. Checkpoint inhibitory budou vzhledem k univerzálnímu mechanismu účinku časem používány k léčbě více malignit, čímž se výrazně zvýší počet pacientů s ir-AEs, na což musíme být připraveni.

Literatura

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2517–2526. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.
3. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(4): 375–384. doi: 10.1016/S1473-2045(15)70076-8.

4. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 320–330. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
5. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.
6. Hamid O, Robert C, Daud A et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 134–144. doi: 10.1056/NEJMoa1305133.
7. Robert C, Ribas A, Wolchok JD et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384(9948): 1109–1117. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
8. Cancer.gov [homepage on the Internet]. New York: National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0; c2014 [updated 2014 March 25; cited 2015 May 5]. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_4.0.
9. Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS et al. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist* 2013; 18(6): 733–743. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0483.
10. Wolchok JD, Neyns B, Linette G et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomized, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 155–164. doi: 10.1016/S1473-2045(09)70334-1.
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. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750.
12. Schmerling RA. Toxicity of checkpoint inhibitors. *Chin Clin Oncol* 2014; 3(3): 31. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.08.03.
13. Sukl.cz [homepage on the Internet]. State institute for drug control. Summary of product characteristics Yervoy; c2012 [updated 2012 March 15; cited 2015 May 5]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf.
14. Weber J, Thompson JA, Hamid O et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15(17): 5591–5598. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1024.
15. Harmankaya K, Erasim C, Koelblinger C et al. Continuous systemic corticosteroids do not affect the ongoing regression of metastatic melanoma for more than two years following ipilimumab therapy. *Med Oncol* 2011; 28(4): 1140–1144. doi: 10.1007/s12032-010-9606-0.
16. Della Vittoria Scarpatti G, Fusciello C, Perri F et al. Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: management of adverse events. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 203–209. doi: 10.2147/OTT.S57335.
17. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010; 21(8): 1712–1717. doi: 10.1093/annonc/mdq013.
18. Lemech C, Arkenau HT. Novel treatments for metastatic cutaneous melanoma and the management of emergent toxicities. *Clin Med Insights Oncol* 2012; 6: 53–66. doi: 10.4137/CMO.S5855.
19. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 991–993. doi: 10.1093/annonc/mdr028.

20. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2443–2454. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
21. Langer CJ. Emerging immunotherapies in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): the role of immune checkpoint inhibitors. *Am J Clin Oncol* 2015; 38(4): 422–430. doi: 10.1097/COC.000000000000059.
22. Baurain JF, Smylie M, Ascierto PA et al. Outcomes of ipilimumab treatment-related adverse events in patients with metastatic melanoma (MM) who received systemic corticosteroids in a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl): abstr. 8539.
23. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Efficacy and safety results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI alone in treatment-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr. LBA1.
24. Kyi C, Carvajal RD, Wolchok JD et al. Ipilimumab in patients with melanoma and autoimmune disease. *J Immunother Cancer* 2014; 2(1): 35. doi: 10.1186/s40425-014-0035-z.
25. Lipson EJ, Bodell MA, Kraus ES et al. Successful administration of ipilimumab to two kidney transplantation patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2014; 32(19): e69–e71. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2314.
26. Ravi S, Spencer K, Ruisi M et al. Ipilimumab administration for advanced melanoma in patients with pre-existing Hepatitis B or C infection: a multicenter, retrospective case series. *J Immunother Cancer* 2014; 2(1): 33. doi: 10.1186/s40425-014-0033-1.
27. Sharma A, Thompson JA, Repaka A et al. Ipilimumab administration in patients with advanced melanoma and hepatitis B and C. *J Clin Oncol* 2013; 31(21): e370–e372. doi: 10.1200/JCO.2012.47.1946.
28. Kopecký J, Kubeček O, Trojanová P et al. Adverse effects of modern treatment of malignant melanoma and their treatment/management. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 393–400. doi: 10.14735/amko2014393.
29. Kopecký J, Trojanová P, Kubeček O et al. Treatment possibilities of ipilimumab-induced thrombocytopenia – case study and literature review. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45(4): 381–384. doi: 10.1093/jjco/hyu222.
30. Weber JS, Yang JC, Atkins MB et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol* 2015; 33(18): 2092–2099. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0379.