

# Kombinované režimy v imunoterapii

## Combined Regimens in Immunotherapy

Melichar B., Spisarová M.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

### Souhrn

Příchod imunoterapie mění náš pohled na obecnou strategii léčby metastatického onemocnění. S výjimkou relativně vzácných nádorů je léčba metastatického onemocnění dosud považována za paliativní a v systémové léčbě volíme často monoterapii s ohledem na lepší toleranci. Imunoterapie s sebou přináší perspektivu dlouhodobé, možná i trvalé odpovědi a na rozdíl od jiných typů cílené léčby je imunoterapie účinná napříč spektrem nádorových onemocnění. Kombinované režimy zvyšující účinnost léčby v tomto kontextu tedy mají jasný význam. Jako zatím nejnadějnější se jeví výsledky kombinace ipilimumabu a nivolumabu u metastatického maligního melanomu a metastatického karcinomu ledviny. Výrazného zvýšení procenta nemocných odpovídajících na léčbu a statisticky i klinicky významného prodloužení celkového přežití je ale dosaženo za cenu závažné toxicity. Toxické projevy jsou však zvládnutelné podpůrnou léčbou a kombinovaná imunoterapie se postupně prosazuje jako standard léčby u těchto dvou nádorových onemocnění. Probíhají však také studie s kombinací nivolumabu a ipilimumabu u jiných nádorů a rovněž probíhají studie dalších kombinací zahrnujících protilátky ovlivňující kontrolní body imunitní odpovědi s jinými cílenými léky nebo cytotoxickou chemoterapií. Dalšími možnostmi jsou kombinace s chirurgickým výkonem, tedy adjuvantní nebo neoadjuvantní podání imunoterapie, a kombinace s radioterapií, kde se nabízí využít abscopálního efektu. Závěrem je nutno zdůraznit, že kombinované režimy v imunoterapii přinášejí velmi nadějně výsledky, jsou však na samém počátku svého vývoje. Teprve další generace klinických studií budou moci ukázat, do jaké míry dokážou tyto kombinované režimy naplnit vysoká očekávání klinických onkologů i celé veřejnosti.

### Klíčová slova

imunoterapie – ipilimumab – nivolumab – pembrolizumab

### Summary

The advent of immunotherapy has changed our concept of how to manage metastatic disease. With the exception of relatively rare tumors, the treatment of metastatic cancer is still considered as palliative, and in systemic treatment immunotherapy is often selected, considering better tolerance. Immunotherapy opens the perspective of a long-term, possibly durable, response, and, in contrast to other approaches to targeted therapy, is active across a spectrum of tumors. Combined regimens that increase the efficacy, given the context, are thus of importance. The most promising results are currently obtained using a combination of ipilimumab and nivolumab for the treatment of metastatic malignant melanoma and metastatic renal cell carcinoma. Toxicity of the treatment can be managed by supportive care, and combination immunotherapy is gradually becoming established as a standard option in the management of these two neoplastic disorders. Moreover, additional trials using a combination of ipilimumab and nivolumab to treat other tumors are underway as well as studies of other combinations, including those that employ antibodies acting on immune checkpoints in combination with other targeted agents or cytotoxic chemotherapy. Other options include combinations with surgical therapy, i.e., adjuvant or neoadjuvant administration of immunotherapy or with radiotherapy based on the abscopal effect of radiation. Thus, although the results of combination immunotherapy are very promising, this strategy is still in its infancy. Thus, only the next generation of clinical trials will be able to determine to what extent these combined regimens can meet the high expectations of medical oncologists and the general public.

### Key words

immunotherapy – ipilimumab – nivolumab – pembrolizumab

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.



prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.  
Onkologická klinika  
LF UP a FN Olomouc  
I. P. Pavlova 6  
779 00 Olomouc  
e-mail: melichar.bohuslav@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 9. 2017

Přijato/Accepted: 3. 10. 2017

doi: 10.14735/amko20173545

## Úvod

Účinnost monoterapie v léčbě nádorových onemocnění je omezená. Již při léčbě lokalizovaných nádorů zpravidla nespolehnáme pouze na jedinou metodu a většinou kombinujeme chirurgickou léčbu s radioterapií a systémovou léčbou, přičemž v případě chemoterapie volíme prakticky vždy kombinovanou léčbu. V léčbě metastatických nádorů sice podáváme monoterapii poměrně často, ale takové užití monoterapie je zde určeno ohledy nikoliv na účinnost, ale na vedlejší účinky. Indikace chemoterapie, považující formy systémové léčby, je totiž ve většině případů metastatického onemocnění paliativní a při nízké pravděpodobnosti dlouhodobé odpovědi se stává nejdůležitějším aspektem tolerance a kvalita života.

Příchod imunoterapie však náš pohled na strategii systémové léčby metastatického onemocnění zásadním způsobem mění. Na rozdíl od jiných modalit systémové léčby, cytotoxické chemoterapie, hormonální léčby nebo klasické cílené léčby, je v případě imunoterapie odpověď na léčbu dlouhodobá, v některých případech možná i trvalá, a je tedy obtížné zde mluvit o vysloveně paliativní léčbě. S měněním se léčebným záměrem, který s trochou odvahy můžeme začít nazývat léčbou kurativní, se samozřejmě zásadním způsobem mění naše požadavky stran účinnosti a tolerance léčby. Cílem se stává, jako v léčbě časnějších stadií nádorového onemocnění, maximální účinnost, a to i za cenu nutnosti zvládnutí zvýšené toxicity.

Pokud máme hovořit o kombinované léčbě, je potřeba vyjasnit některé pojmy. Kombinovaná léčba může znamenat podání více léků buď současně (konkomitantní režim), nebo po sobě (sekvenční režim). Pokud z nějakého důvodu, jakým může být tolerance nebo dosažení maximální kumulativní dávky či počtu předepsaných podání jednoho z léků, pokračujeme jen v části kombinovaného režimu i jediným lékem, nelze v takovém případě mluvit o monoterapii, jedná se stále o kombinovaný režim. Tento přehledný článek je zaměřen především na kombinace léčiv, zejména léků cílených na imunitní systém. Záměrem není snižovat eventuelní účinnost

kombinací imunoterapie s chirurgickou léčbou či radioterapií, tyto kombinace jsou rovněž velmi nadějně, avšak dat u nich máme ještě méně než v případě kombinované imunoterapie. Tato problematika bude tedy zmíněna velmi stručně.

Moderní imunoterapie je spojena s příchodem monoklonálních protilátek ovlivňujících kontrolní body imunitní odpovědi (tzv. immune checkpoints) [1]. V současné době jsme svědky rychlého rozvoje této léčby, ve fázi I však především zavádění monoterapie v celém spektru nádorových onemocnění. Rozvoj kombinované léčby samozřejmě následuje až po etablování léčiv v léčbě pokročilého onemocnění v monoterapii.

## Účinnost kombinací protilátek ovlivňujících kontrolní body imunitní odpovědi v léčbě metastatického maligního melanomu

Onemocněním, které se stalo jakýmsi modelem pro zavádění imunoterapie do léčby nádorových onemocnění, je maligní melanom (malignant melanoma – MM). Nejinak tomu je i v případě kombinované imunoterapie. V léčbě MM byla nejprve prokázána účinnost ipilimumabu, protilátky proti CTLA-4. Ipilimumab se po mnoha desetiletích stal prvním lékem, pro který bylo u metastatického MM prokázáno prodloužení přežití [2]. Protilátky proti PD-1 nivolumab a pembrolizumab byly nejprve zkoušeny u nemocných s metastatickým MM po selhání ipilimumabu. Účinnost léčby u těchto pacientů se zdála být vyšší než účinnost ipilimumabu, což vedlo ke studii přímo srovnávající tyto dva přístupy imunoterapie. V randomizované studii fáze III byla prokázána vyšší účinnost pembrolizumabu ve srovnání s ipilimumabem [3]. Odlišnost mechanismu účinku protilátek proti CTLA-4 a PD-1 vedla ke studiím jejich kombinací. Tyto kombinace se ukázaly jako velmi účinné. I když máme k dispozici velmi přesvědčivé výsledky randomizovaných studií dokládajících účinnost kombinované imunoterapie, tato léčba se teprve zavádí do léčebných schémat.

Kombinovaná léčba protilátkou proti CTLA-4 (ipilimumab) a protilátkou proti

PD-1 (nivolumab) byla nejprve zkoumána v randomizované studii fáze II CheckMate 069. Ve srovnání s monoterapií ipilimumabem vedlo podání kombinace ipilimumabu a nivolumabu k prodloužení přežití. Kombinovaná imunoterapie vedla k výrazně vyššímu procentu objektivní odpovědi (objective response – OR) – 59 vs. 11 %. Dvouleté přežití bylo u nemocných léčených kombinací 63,8 vs. 53,6 % u nemocných léčených pouze ipilimumabem [4].

Velmi nadějně a ve své podstatě měnící dosavadní klinickou praxi jsou však zejména výsledky studie fáze III CheckMate 067, která srovnávala účinky kombinace nivolumab + ipilimumab proti účinku nivolumabu a ipilimumabu v monoterapii [5]. Nivolumab a ipilimumab se ukázaly jako synergické v kontrole metastatického MM. Celkem 945 pacientů s pokročilým onemocněním, kteří nebyli doposud léčeni, bylo stratifikováno podle PD-L1 exprese, přítomnosti *BRAF* mutace a stadia onemocnění. Studie byla koncipována tak, aby zjistila rozdíly mezi dobou do progresse (time to progression – TTP) a celkovým přežitím (overall survival – OS) u pacientů léčených nivolumabem nebo nivolumabem s ipilimumabem oproti léčbě ipilimumabem samotným. Medián délky přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) u kombinace byl 11,5 vs. 2,9 měsíce u samotného ipilimumabu (HR 0,42; 95% CI 0,31–0,57) a 6,9 měsíce u nivolumabu (HR 0,57; 95% CI 0,43–0,76). Medián délky PFS byl u kombinace lepší než u monoterapie nivolumabem (HR 0,74; 95% CI 0,6–0,92). Celková léčebná odpověď (overall response rate – ORR) byla pozorována v 57,6 % u kombinace v porovnání s 43,7 % u nivolumabu a 19 % u ipilimumabu. Tyto výsledky se promítly i do významně zlepšeného přežití nemocných. Po min. době sledování 36 měsíců nebylo mediánu přežití u nemocných léčených kombinací dosaženo, při monoterapii nivolumabem byl medián přežití 37,6 měsíce a při monoterapii ipilimumabem 19,9 měsíce. Tento výrazně lepší výsledek byl však za cenu vyššího výskytu závažnější toxicity. S léčbou spojené vedlejší účinky stupně 3/4 byly zaznamenány u 59 % nemocných léčených kombinací oproti 21 %

v rameni s nivolumabem a 28 % v rameni s ipilimumabem [6].

Výsledky délky PFS stratifikované podle PD-L1 exprese byly obzvláště zajímavé ve vztahu k možným prediktorem účinnosti. U pacientů s pozitivní expresí PD-L1 ligandu byl medián PFS 14 měsíců u pacientů léčených kombinací nebo nivolumabem samotným, ale u pacientů s PD-L1 negativním tumorem bylo PFS delší u kombinace než u nivolumabu samotného (11,2 vs. 5,3 měsíce). Avšak v interpretaci těchto výsledků musíme být opatrní, neboť procento pacientů s pozitivní PD-L1 expresí bylo pouze mezi 21,7 a 25,3 %, což je menší procento ve srovnání s jinými studiemi.

Důležitým faktorem, který je třeba vzít v úvahu, je skutečnost, že prodloužení TTP a zvýšení ORR, kterých bylo dosaženo v rámci kombinací léčby, je spojeno s vyšším výskytem nežádoucích účinků (adverse events – AE). Jak bylo uvedeno výše, ve studii CheckMate 067 výrazně více pacientů, kteří dostávali kombinaci nivolumab + ipilimumab, mělo AE stupně 3–4 a 36,4 % muselo předčasně ukončit léčbu kvůli této toxicitě. Nicméně u > 2/3 (67,5 %) pacientů, kteří ukončili terapii, přetrvávala klinická odpověď. Tato data jsou shodná s těmi, která vyšla ze studie kombinující nivolumab + ipilimumab CheckMate 069, ve které mělo AE stupně 3–4 54 % pacientů, u pacientů, u kterých tento stupeň AE vedl k předčasnému ukončení léčby, bylo 38 %, a u 68 % z nich pokračovala klinická odpověď navzdory ukončení léčby [7]. Jednou z důležitých charakteristik AE spojených s imunoterapií v kombinaci je toxické poškození více než jednoho orgánu, které u monoterapie vidáme velmi zřídka. Profil AE je jinak velmi podobný jako u monoterapie, tedy poškození kůže, gastrointestinálního traktu, jater, endokrinního systému nebo plic. Navíc tyto vedlejší účinky jsou dobře zvládnutelné pomocí standardních postupů pro imunitně podmíněné nežádoucí účinky (immune related adverse events – irAEs). Je na místě poznamenat, že takovéto irAE jsou více spojeny s léčbou ipilimumabem a irAE tohoto stupně byly pozorovány i ve studiích s vysokodávkovaným ipilimumabem, např. fáze III kombinující dakarba-

zin a ipilimumab 10 mg/kg (50 % mělo irAEs stupně 3–4) [8]. Velmi důležité je, že v této velké mezinárodní studii nebylo zaznamenáno úmrtí spojené s léčbou. Toxicita vyššího stupně zaznamenána u léčby kombinací nivolumab + ipilimumab ve spojení s výsledky o PD-L1 expresi vede k možnosti použití kombinací terapie pouze u PD-L1 negativních pacientů, PD-L1 pozitivní pacienti by mohli dostávat pouze nivolumab v monoterapii, což by vedlo k redukci toxicity léčby s obdobnými výsledky týkajícími se TTP.

### **Kombinace protilátek ovlivňujících kontrolní body imunitní odpovědi u dalších solidních nádorů**

Kombinovaná léčba inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi se však samozřejmě netýká pouze léčby MM. Tato kombinace byla rovněž studována u nemocných s malobuněčným karcinomem plic (small cell lung cancer – SCLC) po selhání chemoterapie založené na derivátech platiny ve studii časně fáze CheckMate 032 [9]. Vyšší procento ORR bylo pozorováno u nemocných s kombinovanou léčbou, doba trvání léčebné odpovědi trvala v řadě případů > 6 měsíců. Ve studii CheckMate 012 u metastatického nemalobuněčného karcinomu plic (non small cell lung cancer – NSCLC) bylo rovněž pozorováno vysoké procento ORR při podání kombinace ipilimumab + nivolumab [10].

Nadějné výsledky přinesla také studie časně fáze s kombinací nivolumabu a ipilimumabu u metastatického karcinomu ledviny CheckMate 016 [11]. Zcela nedávno pak byly prezentovány první výsledky studie fáze III CheckMate 214 u pacientů s metastatickým karcinomem ledviny srovnávající efekt kombinace nivolumab + ipilimumab v porovnání s dosud standardní léčbou sunitinibem, který je v současné době nejčastěji používaným lékem v 1. linii léčby tohoto nádorového onemocnění [12]. Do studie byli zařazeni pacienti s pokročilým nebo metastatickým karcinomem ledviny (renal cell carcinoma – RCC) bez předchozí léčby. Kombinace imunoterapie dosáhla primárního cíle, a to ve zlepšení OS. Me-

dián OS byl ve skupině s kombinovanou terapií 28,2 vs. 22,1 měsíce ve skupině pacientů léčených sunitinibem. Výrazně lepší výsledky ve srovnání se sunitinibem měla kombinovaná imunoterapie u nemocných s metastatickým RCC a špatnou nebo intermediární prognózou. Data o OS tak vyzdvihují potenciál kombinované imunoterapie jako nové léčebné možnosti pro léčbu pokročilého světlobuněčného karcinomu ledviny.

### **Kombinace monoklonálních protilátek ovlivňujících kontrolní body imunitní odpovědi s dalšími imunomodulačními léky**

Kombinovaná imunoterapie se samozřejmě neomezuje na podání kombinací monoklonálních protilátek zaměřených na kontrolní body imunitní odpovědi. V současné době jsou intenzivně studovány možnosti kombinací protilátek cílících na kontrolní body imunitní odpovědi s jinými léčivy. Nabízí se zejména kombinace s bevacizumabem. Bevacizumab je samozřejmě především lékem zaměřeným na cévní zásobení nádoru, nicméně cílová molekula této protilátky, vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF), má řadu dalších účinků, které mohou být významné z pohledu imunoterapie. Z těchto účinků VEGF je v popředí nádorová hypertenze, která brání průniku léčiva do nádoru [13]. Bevacizumab je lékem, který je podáván výhradně v kombinacích, a právě inhibice nádorové hypertenze může být důležitým mechanismem účinku tohoto léku v kombinované léčbě. VEGF navíc působí silně imunosupresivním účinkem na dendritické buňky a lymfocyty [14]. Blokáda VEGF potencuje imunitní odpověď. V současné době probíhají studie kombinující bevacizumab s protilátkami proti PD-1/PD-L1, např. atezolizumabem.

Bevacizumab je již v současné době používán v léčbě metastatického RCC v kombinaci s interferonem-alfa (IFN-α). Výsledky léčby 1. linie touto kombinací jsou prakticky srovnatelné s výsledky běžně používaných orálních inhibitorů tyrozinových kináz sunitinibu a pazopanibu [15–17], i když přímé srovnání je pouze ze studie fáze II [18]. Navíc se uka-

zuje, že v kombinaci s bevacizumabem lze redukovat dávku (z 9 MU na 3 MU) bez snížení účinnosti této léčby [19,20]. Před érou monoklonálních protilátek proti kontrolním bodům imunitní odpovědi byla kombinace bevacizumab + IFN- $\alpha$  po dlouhou dobu jediným registrovaným režimem kombinované imunoterapie.

Bevacizumab je podáván v kombinaci s chemoterapií v řadě indikací [21–23], i když je otázkou, do jaké míry se zde na mechanismu účinku podílí vliv blokády VEGF na imunitní odpověď. Z běžně používaných monoklonálních protilátek pravděpodobně alespoň částečně působí prostřednictvím stimulace imunitního systému trastuzumab a cetuximab [24,25], které jsou převážně podávány v kombinovaných režimech s chemoterapií. Cytokiny, do nedávna jediné léky s vyhraněným účinkem na imunitní systém, se v léčbě nádorových onemocnění využívají již málo, i když jistotu byly kombinované režimy cytokinů (IFN- $\alpha$  v kombinaci s IL-2) nebo v kombinaci s chemoterapií velmi oblíbené, zejména u MM a RCC [26–28]. S příchodem účinné cílené léčby však režimy kombinující chemoterapii s IL-2 a/nebo IFN- $\alpha$  přestaly být používány.

### Kombinace imunoterapie s chemoterapií

Jako nadějně se ukazují kombinace monoklonálních protilátek proti kontrolním bodům imunitní odpovědi s chemoterapií. I když byla cytotoxická chemoterapie po dlouhá desetiletí vnímána jako silně imunosupresivní a cytotoxické léky jsou někdy používány v léčbě autoimunitních onemocnění, mohou některé cytotoxické léky imunitní odpověď potencovat. Navíc u některých chemosenzitivních nádorů, např. u karcinomu prsu, infiltrace nádoru lymfocyty, tzv. tumor infiltrujícími lymfocyty (tumor infiltrating lymphocytes – TIL), predikuje citlivost nádoru na chemoterapii [29].

MM a RCC jsou rezistentní prakticky na všechny cytotoxické léky, a kombinace imunoterapie s cytotoxickou chemoterapií se proto zatím jeví u těchto nádorových onemocnění jako málo smysluplná, i když v prvních studiích u metastatického MM byl např. ipilimumab kombi-

nován s dakarbazinem [8]. Ukázalo se však, že v dané kombinaci nemá přidání dakarbazinu přínos a pouze zvyšuje toxicitu. Kombinační režimy chemoterapie a imunoterapie jsou studovány u nádorů citlivých na chemoterapii. Nejpersvědčivější výsledky pro kombinaci chemoterapie a imunoterapie jsou zatím u nemalobuněčného karcinomu plic. V randomizované studii se u nemocných postižených NSCLC s vysokou expresí PD-L1 ukázalo jednoznačně lepší podání pembrolizumabu ve srovnání s cytotoxickou chemoterapií [30]. Nádorů s vysokou expresí PD-L1 je ale < 25 %. U neselektované populace nemocných s NSCLC podání anti-PD1 protilátek (v tomto případě nivolumabu) k výsledkům lepším než s chemoterapií nevede [31]. Naskytá se otázka, jakým způsobem by bylo možné výsledky podání anti-PD1 léčby zlepšit kombinací s chemoterapií. Studie kombinující chemoterapii a imunoterapii proběhly u NSCLC s protilátkami proti CTLA-4 i proti PD-L1. V randomizované studii fáze II KEYNOTE-21 byl ke kombinaci pemetrexedu a karboplatiny přidán pembrolizumab nebo byla podána pouze chemoterapie [32]. ORR byla výrazně vyšší po přidání pembrolizumabu (55 vs. 29 %). Randomizované studie zkoumající přínos přidání anti-PD-1 protilátek k chemoterapii probíhají. Oproti tomu ve studii fáze III, kdy byl ke kombinaci paklitaxelu a karboplatiny přidán ipilimumab, nebyl zjevný přínos kombinované léčby, toxicita kombinované léčby byla přitom dle očekávání vyšší [33].

### Kombinace s nefarmakologickými léčebnými přístupy

Jak bylo již zmíněno výše, důležitou oblastí kombinované léčby je kombinace imunoterapie a nefarmakologických modalit protinádorové léčby. Tyto kombinace by mohly být předmětem samostatného přehledného článku a budou zde jen stručně zmíněny. Patří sem v první řadě kombinace s chirurgickou léčbou, tedy adjuvantní podání imunoterapie. Adjuvantní podání ipilimumabu prodlužuje dobu do recidivy po radikální operaci u kožního melanomu, nicméně data stran OS ještě nemáme k dispozici [34]. Zcela nedávno však bylo v randomizo-

vané studii u nemocných s kožním melanomem prokázáno, že ve srovnání s ipilimumabem výrazně prodlužuje dobu do recidivy nivolumab [35]. Další studie imunoterapie probíhají u celého spektra nádorových onemocnění, vč. studií s kombinovanou imunoterapií, i v adjuvantní indikaci.

Velké naděje jsou spojovány s kombinací imunoterapie a radioterapie. Bylo dokumentováno, že u nemocných léčebných imunoterapií a radioterapií může, pravděpodobně bez ohledu na sekvenci podání těchto modalit, dojít k tzv. abскопálnímu efektu [36]. Rovněž kombinace radioterapie a imunoterapie jsou předmětem intenzivního zkoumání, zejména u nádorových onemocnění, u kterých je radioterapie zásadní metodou léčby. Nedávno byla například publikována randomizovaná studie fáze III, ve které byla u nemocných s NSCLC po dokončené chemoradioterapii sekvenčně podávána monoklonální protilátka proti PD-L1 durvalumab nebo placebo [37]. U nemocných léčených kombinací s imunoterapií bylo výrazně vyšší procento ORR (28,4 vs. 16 %), délka ORR i interval do úmrtí nebo vzdálené metastázy. Medián TTP byl 16,8 měsíce při léčbě durvalumabem vs. 5,6 měsíce při podávání placeba.

### Závěr

Závěrem je nutno zdůraznit, že kombinované režimy v imunoterapii přinášejí velmi nadějně výsledky, jsou však na samém počátku svého vývoje. Teprve další generace klinických studií budou moci ukázat, do jaké míry dokážou tyto kombinované režimy naplnit vysoká očekávání klinických onkologů i celé veřejnosti.

### Literatura

1. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(5): 309–335. doi: 10.3322/caac.20132.
2. 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.
3. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2521–2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
4. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survi-



- val outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1558–1568. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7.
5. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
  6. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1345–1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
  7. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2006–2017. doi: 10.1056/NEJMoa1414428.
  8. 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.
  9. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 883–895. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5.
  10. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18(1): 31–41. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6.
  11. Ham mers HJ, Plimack ER, Infante JR et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(34): 3851–3858. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1985.
  12. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 5): 605–649. doi: 10.1093/annonc/mdx440.
  13. Boucher Y, Leunig M, Jain RK. Tumor angiogenesis and interstitial hypertension. *Cancer Res* 1996; 56(18): 4264–4266.
  14. Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med* 1996; 2(10): 1096–1103.
  15. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9605): 2103–2111. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7.
  16. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2144–2150. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7849.
  17. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2137–2143. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5561.
  18. Negrier S, Gravis G, Perol D et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(7): 673–680. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70124-3.
  19. Melichar B, Bracarda S, Matveev V et al. A multinational phase II trial of bevacizumab with low-dose interferon- $\alpha$ 2a as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: BEVLI. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2396–2402. doi: 10.1093/annonc/mdt228.
  20. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- $\alpha$ 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19(8): 1470–1476. doi: 10.1093/annonc/mdn161.
  21. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1539–1544. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
  22. Hurwitz H, Febrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–2342. doi: 10.1056/NEJMoa032691.
  23. Lang I, Brodowicz T, Ryvo L et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 125–133. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70566-1.
  24. Zhang W, Gordon M, Schultheis AM et al. ECGR2A and FCGR3A polymorphisms associated with clinical outcome of epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3712–3718. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8021.
  25. Musolino A, Naldi N, Bortesi B et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(11): 1789–1796. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8957.
  26. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U et al. Interleukin-2-and interferon-2alfa-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: A prospective randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1188–1194. doi: 10.1200/JCO.2004.06.155.
  27. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338(18): 1272–1278. doi: 10.1056/NEJM199804303381805.
  28. Eton O, Legha S, Bedikian A et al. Phase III randomized trial of cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) plus interleukin-2 (IL2) and interferon- $\alpha$ 2b (INF) versus CVD in patients (pts) with metastatic melanoma. *Proc ASCO* 2000; 19: 552a.
  29. Melichar B, Studentová H, Kalabova H et al. Predictive and prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. *Anticancer Res* 2014; 34(3): 1115–1125.
  30. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823–1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
  31. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2415–2426. doi: 10.1056/NEJMoa1613493.
  32. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEY-NOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1497–1508. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3.
  33. Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small I-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(30): 3449–3457. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7629.
  34. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 522–530. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1.
  35. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1824–1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030.
  36. Postow MA, Callahan MK, Barker CA et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012; 366(10): 925–931. doi: 10.1056/NEJMoa1112824.
  37. Antonia SJ, Vil legas A, Daniel D et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Smal I-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(20): 1919–1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.