

Tomasz Rawa^{1, 2}, Jarosław Reguła^{1, 2}

¹Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Postępowanie w przypadku wystąpienia gastroenterologicznych działań niepożądanych przy stosowaniu niwolumabu

Management of gastrointestinal toxicity from nivolumab therapy

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rawa T, Reguła J. Management of gastrointestinal toxicity from nivolumab therapy. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 225–229.

DOI: 10.5603/OCP.2017.0026.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła
 Klinika Gastroenterologii Onkologicznej
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
 Faks: 22 546 30 35
 e-mail: jaroslaw.regula@coi.pl

STRESZCZENIE

Niwolumab jest przeciwciałem monoklonalnym o działaniu immunomodulującym, blokującym receptor PD-1. To działanie prowadzi do wzrostu aktywności limfocytów T skierowanej przeciwko tkance nowotworu, ale też innym tkankom organizmu. Może to skutkować wystąpieniem powikłań o podłożu autoimmunologicznym ze strony różnych narządów i układów. Do najczęstszych należą powikłania ze strony przewodu pokarmowego pod postacią zapalenia jelit i/lub wątroby. Szybkie rozpoznanie i właściwe postępowanie w przypadku tych powikłań pozwala na ich skuteczne leczenie, a u wielu chorych także na kontynuację leczenia niwolumabem.

Słowa kluczowe: niwolumab, immunoterapia, działania niepożądane, zapalenie jelit, zapalenie wątroby

ABSTRACT

Nivolumab is a monoclonal antibody with immunomodulatory action blocking a PD-1 receptor (programmed death-1). This action causes T-cell activation against the neoplasm and all other body tissues. This can lead to many different autoimmune-regulated toxicities. The most common are gastrointestinal complications such as enterocolitis and hepatitis. These adverse events may be successfully treated if a diagnosis is quick and appropriate. Such an approach may also enable continuation of nivolumab therapy in many patients.

Key words: nivolumab, immunotherapy, adverse events, colitis, hepatitis

Copyright © 2017 Via Medica
 ISSN 2450–1646

Wstęp

Niwolumab jest nowoczesnym lekiem przeciwnowotworowym, który obecnie może być stosowany w immunoterapii czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerki, ziarnicy złośliwej oraz raka urotelialnego i raka płaskonabłonkowego głowy i szyi.

Trwają badania nad skutecznością tego leku w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego i wątroby [1].

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym należącym do grupy leków, których działanie przeciwnowotworowe wynika z wpływu na układ immunologiczny. Mechanizm jego działania polega na za-blokowaniu receptora PD-1 (*programmed cell death-1*),

co uniemożliwia mu połączenie się z ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach nowotworowych, prowadząc do zahamowania proliferacji limfocytów T i zatrzymania wydzielania cytokin przeciwnowotworowych. Zatem zablokowanie przez niwolumab połączenia receptora PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2 powoduje działanie odwrotne, czyli zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej limfocytów T [2].

Niwolumab i inne leki o podobnym, immunomodulującym działaniu (m.in. ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab) wpływają na każdą tkankę, nie tylko nowotworową. Dlatego ich stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań o podłożu autoimmunologicznym (tzw. irAEs, *immune-related adverse events*) [3, 4]. W przypadku niwolumabu powikłania te najczęściej manifestują się osłabieniem, wysypką, biegunką, zaparciem, świądem skóry oraz bólami stawowymi. Większość tych objawów rozwija się z mających podłożo immunologiczne zapalen skóry, jelit, stawów czy wątroby [5].

Obecnie dane o działaniach niepożądanych niwolumabu i innych inhibitorów PD-1 znane są z pojedynczych prac. Większość informacji dotyczących skutków ubocznych immunoterapii pochodzi z badań nad ipilimumabem, którego mechanizm działania jest inny, ale zbliżony do niwolumabu. Dlatego zasady postępowania w razie wystąpienia powikłań związanych ze stosowaniem niwolumabu są przeniesione z danych uzyskanych w badaniach nad ipilimumabem. Wydaje się jednak, że działania niepożądane niwolumabu są rzadsze i mniej nasilone niż w przypadku ipilimumabu [6–8].

Do powikłań leczenia niwolumabem związanych z przewodem pokarmowym należą przede wszystkim zapalenie jelit i zapalenie wątroby. Opisano także pojedyncze przypadki zapalenia przełyku i trzustki.

Zapalenie jelit

U około 1/3 chorych poddanych immunoterapii występuje biegunka. Zwykle pojawia się ona około 3. miesiąca leczenia [9]. Może mieć tło infekcyjne — grzybicze, bakteryjne, wirusowe — ale też autoimmunologiczne. Do rozwoju autoimmunologicznego zapalenia jelit dochodzi u 8–22% chorych poddanych immunoterapii [10]. Zapalenie autoimmunologiczne może doprowadzić do potencjalnie ciężkiego uszkodzenia jelit i perforacji (1–1,5% pacjentów otrzymujących ipilimumab) [10, 11], a także zgonu (1,1%) [12]. Dane pochodzące bezpośrednio z badań nad niwolumabem wskazują, że klinicznie ciężka postać biegunki (stopień 3. i 4. wg CTAE, *Common Terminology Adverse Events*) rozwija się u rzadziej niż po ipilimumabie, bo u 1–2% chorych [13, 14].

W związku z różnymi możliwymi przyczynami biegunki jej wystąpienie stanowi wskazanie do jej diagnostyki. Powinna być ona przeprowadzona możliwie szybko,

gdyż wczesne ustalenie przyczyny biegunki pozwala na jej skuteczne leczenie [15]. Diagnostyka w pierwszym etapie obejmuje badania wykluczające tło infekcyjne — powinno się wykonać badania kału: mykologiczne, parazytologiczne oraz oceniające obecność toksyny *Cl. difficile*. Badanie stolca należy uzupełnić o ocenę krwi pod kątem zakażenia CMV (cytomegalowirus). Wykluczenie tła infekcyjnego sugeruje tło autoimmunologiczne biegunki [10]. Dodatkowymi objawami wskazującymi na taką przyczynę są współistniejące owrzodzenia w jamie ustnej, zmiany okołoodbytowe (ropnie, szczeliny, przetoki), a także zapalenie stawów, zmiany skórne, uszkodzenie wątroby czy endokrynopatia [16]. W badaniach laboratoryjnych można stwierdzić niedokrwistość, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i hipalbuminemię [16].

Pewne rozpoznanie nieswoistego zapalenia jelit można ustalić tylko na podstawie badania endoskopowego i histopatologicznego. U większości chorych zapalenie jelit po immunoterapii dotyczy odbytnicy i/lub lewej połowy okrężnicy. Dlatego pierwszym badaniem może być fibrosigmoidoskopia (badanie pozwalające na ocenę odbytnicy i lewej połowy okrężnicy). Jeżeli wypadnie ona prawidłowo, należy wykonać pełną kolonoskopię, gdyż u części chorych zmiany dotyczą wyłącznie proksymalnego odcinka okrężnicy [16]. W badaniu endoskopowym stwierdza się zapalenie pod postacią braku rysunku naczyniowego, wybroczyn, zaczerwienienia i obrzęku błony śluzowej, a także nadżerek i owrzodzeń [16, 17]. Badanie histopatologiczne (ewentualnie immunohistochemiczne) wyklucza tło infekcyjne i pozwala na potwierdzenie nieswoistego zapalenia jelita. Ocena mikroskopowa uszkodzeń jelit spowodowanych ipilimumabem wykazuje inny rodzaj zmian histopatologicznych niż te obserwowane w chorobie Crohna czy wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego [16]. Inaczej niż po ipilimumabie, badania sugerują podobieństwo obrazu mikroskopowego wywołanego niwolumabem do zmian obserwowanych we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, co mogłoby mieć implikacje terapeutyczne polegające na wprowadzeniu do leczenia preparatów kwasu 5-aminosalicylowego [18].

Niezależnie od przyczyny i stopnia nasilenia objawów pierwszym krokiem terapeutycznym w przypadku wystąpienia biegunki powinna być dieta mająca na celu zwolnienie perystaltyki jelit i zmniejszenie wydzielania jelitowego. W związku z tym chory nie powinien spożywać surowych warzyw i surowych owoców, które zawierają pektyny (środki pobudzające perystaltykę). Największe ilości pektyn znajdują się w jabłkach, morelach, czereśniach, marchwi, pomarańczach, bananach i skórkach owoców cytrusowych. Chorzy z biegunką nie powinni także jeść przetworów z tych owoców, np. dżemów, gdyż one też zawierają pektyny. Kolejną grupę produktów spożywczych, które należy odstawić w razie

Tabela 1. Postępowanie w zapaleniu jelit po niwolumabie zależnie od stopnia nasilenia objawów według Common Terminology Adverse Events (CTAE) [1]**Stopień 1. (G1, grade 1)**

Do 3 luźnych wypróżnień na dobę — kontynuować podawanie niwolumabu — dieta, leki zapierające

Stopień 2. (G2)

4–6 wypróżnień na dobę, ew. krew w kale, ew. objawy ogólne — zaprzestać podawania niwolumabu — budezonid lub prednizon

Stopień 3./4. (G3/G4)

> 6 wypróżnień na dobę, ew. krew w kale, objawy ogólne, niedobory — zaprzestać podawania niwolumabu — dożylnie steroidy, ew. infliksymab

biegunki, stanowią: soja, owies, kukurydza oraz cukierki i napoje gazowane, ponieważ zawierają one fruktozę i sorbitol. Wszystkie te produkty zwiększają objętość stolca [10, 19, 20]. Jeżeli biegunka jest nasiloną i ma wodnisty charakter, może być przyczyną odwodnienia i dyselektrolitemii. Wtedy dodatkowo trzeba stosować — najlepiej doustnie — nawodnienie oraz powszechnie dostępne preparaty wieloelektrolitowe. W łagodnej postaci biegunki (stopień 1. wg CTAE) nie ma potrzeby odstawienia niwolumabu. Objawowo mogą być stosowane leki zapierające, jak loperamid czy siarczan atropiny [1, 10].

Jeżeli powyższe działania są nieskuteczne i dochodzi do rozpoznania lub silnego podejrzenia autoimmunologicznego zapalenia jelit (po wykluczeniu infekcji) oraz w sytuacji, gdy objawy są nasilone, immunoterapia powinna zostać przerwana, a do leczenia trzeba włączyć glikokortykoidy. W przypadku umiarkowanych objawów (stopień 2. wg CTAE) w leczeniu można wykorzystać budezonid w dawce 9 mg/d. przez 8 tygodni [21]. Gdy lek ten zawiedzie lub gdy objawy są burzliwe, należy niezwłocznie zastosować tradycyjne glikokortykoidy w dawce odpowiadającej 0,5–1,0 mg/kg prednizolonu. Brak skuteczności doustnych steroidów lub rozwój ciężkiego zapalenia (stopień 3. i 4. wg CTAE) są wskazaniami do dożylnego leczenia metyloprednizolonem w dawce 1–2 mg/kg przez 5 dni. Po tym czasie należy stosować doustne glikokortykoidy w dawce zmniejszanej o 4 mg metyloprednizolonu co 7 dni [10]. Kortykoterapia u chorych z zapaleniem jelit po niwolumabie cechuje się wysoką skutecznością, wynoszącą 87,5% [22]. Istnieje jednak niewielka grupa chorych opornych na takie leczenie. Jeżeli po 5 dniach dożylnego steroidoterapii nie ma poprawy, należy zastosować wlew dożylny infliksymabu w dawce 5 mg/kg. Prawie wszyscy pacjenci wykazują bardzo dobrą odpowiedź na pojedynczą dawkę infliksymabu [10, 11, 16, 23]. Wyjątkowo zdarza się konieczność jej powtórzenia — 2 tygodnie od pierwszego podania. Drugim wskazaniem do leczenia infliksymabem jest nawrót zapalenia podczas zmniejszania dawki steroidów [17, 18]. Pojedyncze badania wskazują, że skutecznym lekiem w przypadku steroidoopornego zapalenia jelita

po niwolumabie może być też wedolizumab [24]. Farmakoterapia zapalenia jelita po niwolumabie bardzo rzadko okazuje się nieskuteczna. W takiej sytuacji, gdy dochodzi do ciężkiego zapalenia jelit, które wiąże się z ryzykiem perforacji, powinno dojść do kolektomii z ileostomią [16]. Nie ma pewnych danych na temat powrotu do immunoterapii po opanowaniu zapalenia jelita. Wydaje się, że jeżeli miało ono umiarkowany przebieg (stopień 2. i 3. wg CTAE) i nie wymagało stosowania infliksymabu, można podjąć ponowną próbę leczenia niwolumabem. Panuje natomiast zgoda, że nie powinno się wracać do immunoterapii u chorych, u których rozwinęło się ciężkie zapalenie jelita lub wymagających leczenia infliksymabem [1, 10].

Zasady postępowania w przypadku zapalenia jelita w zależności od stopnia nasilenia objawów według CTAE przedstawiono w tabeli 1.

Zapalenie wątroby

Niwolumab i inne leki anty-PD-1 mogą także powodować zapalenie wątroby. Powikłanie to może się pojawić w każdym okresie leczenia, chociaż najczęściej występuje między 6. a 12. tygodniem terapii. Dotyczy ono 1–5% chorych [3, 25].

Objawy kliniczne zapalenia wątroby pojawiają się późno i są związane z jej ciężkim uszkodzeniem. Dlatego, aby wcześniej wykryć uszkodzenie wątroby, przed leczeniem i w jego trakcie jej czynność powinna być monitorowana. Podstawowe badania obejmują ocenę aktywności aminotransferaz, γ -glutamylotranspeptydazy, fosfatazy alkalicznej oraz stężenia bilirubiny całkowitej.

Pojawienie się podczas farmakoterapii laboratoryjnych cech uszkodzenia wątroby silnie przemawia za ich polekową przyczyną. Zawsze jednak obowiązuje wykluczenie innych, częstszych przyczyn uszkodzenia wątroby — nadużywania alkoholu, zakażenia wirusami hepatotropowymi oraz specyficznego dla immunoterapii zakażenia CMV. W celu potwierdzenia immunologicznego tła uszkodzenia wątroby dodatkowo wskazana jest ocena obecności przeciwciał przeciwdających

Tabela 2. Postępowanie w zapaleniu wątroby po niwolumabie zależnie od nasilenia objawów według Common Terminology Adverse Events (CTAE) [1]**Stopień 1. (G1)**Aminotransferazy $< 3 \times$ norma — kontynuować podawanie niwolumabu — dieta plus obserwacja stężenia aminotransferaz co 7 dni**Stopień 2. (G2)**Aminotransferazy $3\text{--}5 \times$ norma — zaprzestać podawania niwolumabu — dieta plus obserwacja stężenia aminotransferaz $2 \times$ na tydzień — jeśli brak poprawy, to zastosować prednizolon doustnie**Stopień 3. (G3)**Aminotransferazy $5\text{--}20 \times$ norma i/lub objawy niewydolności wątroby — zaprzestać podawania niwolumabu na zawsze

— dieta plus metyloprednizolon dożylnie, jeśli brak poprawy, to zastosować mykofenolat mofetilu

Stopień 4. (G4)Aminotransferazy $> 20 \times$ norma — zaprzestać podawania niwolumabu na zawsze — dieta plus metyloprednizolon dożylnie,

jeśli brak poprawy, to zastosować mykofenolat mofetilu

oraz przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim. Badania obrazowe (ultrasonografia, tomografia komputerowa) są przydatne, ale nie rozstrzygają o immunologicznej przyczynie uszkodzenia wątroby. Biopsja wątroby nie jest konieczna. Może być przydatna w przypadkach wątpliwych bądź o piorunującym przebiegu [26].

Stwierdzenie uszkodzenia wątroby jest wskazaniem do powtarzania badań laboratoryjnych co najmniej raz na tydzień [1]. Utrzymywanie się nieprawidłowych wartości stężeń aminotransferaz lub bilirubiny całkowitej nawet na niewielkim poziomie (aminotransferazy przekroczone $3\text{--}5 \times$ ponad normę, stopień 2.) jest wskazaniem do wstrzymania immunoterapii oraz rozpoczęcia podawania glikokortykoidów w dawce odpowiadającej $1\text{--}2$ mg/kg mc./dzień prednizolonu [27]. Jeżeli leczenie to jest nieskuteczne lub jeśli w czasie zmniejszania dawki leku następuje nawrót objawów, wskazany jest powrót do dawki 2 mg/kg mc./dzień prednizolonu. Zapalenie wątroby zwykle ustępuje po $4\text{--}6$ tygodniach właściwego leczenia i wtedy można podjąć próbę powrotu do immunoterapii [1]. Ostatnio pojawiły się doniesienia sugerujące korzyści wynikające z dodania do glikokortykoidów kwasu ursodezoksycholowego, jest jednak zbyt wcześnie, by zalecać stosowanie tego leku u wszystkich chorych [28].

Ostateczne, bezpowrotne, odstawienie niwolumabu jest konieczne w razie wystąpienia ostrego rozległego uszkodzenia wątroby (bardzo wysokie wartości aminotransferaz — stopień 3. wg CTAE) lub pojawienia się objawów jej niewydolności (m.in. narastająca hiperbilirubinemia — stopień 3. wg CTAE). Poza odstawieniem leku w takiej sytuacji powinna być stosowana dożylna glikokortykoterapia oraz N-acetylocysteina w dawce 1200 mg [28]. Brak poprawy po takim leczeniu jest wskazaniem do podania mykofenolatu mofetilu w dawce 1000 mg [4, 29–31]. W przeciwieństwie do innych powikłań immunoterapii, w zapaleniu wątroby podawanie infliksymabu nie jest polecane ze względu na jego hepatotoksyczność.

Zasady postępowania w przypadku zapalenia wątroby zależnie od stopnia nasilenia objawów według CTAE przedstawione w tabeli 2.

W razie uszkodzenia wątroby poza farmakoterapią działanie wspomagające ma dieta oparta na świeżej i zdrowej żywności. Wskazane jest spożywanie produktów lekkostrawnych. Należy ograniczyć podaż tłuszczu w diecie, a sam tłuszcz powinien być pochodzenia roślinnego, np. olej rzepakowy, słonecznikowy, sojowy, oliwa z oliwek. Zaleca się spożywanie produktów gotowanych, pieczonych w folii lub duszonych. Przeciwwskazane jest jedzenie potraw smażonych [32].

Inne powikłania ze strony przewodu pokarmowego

W literaturze przedmiotu opisano dotąd kilka przypadków zapalenia przełyku w trakcie immunoterapii niwolumabem. Zwykle manifestowało się ono dysfagią, gastroscopia wykazywała makroskopowo zapalenie przełyku, a mikroskopowo stwierdzano nacieki z limfocytów śród nabłonkowych. W leczeniu skuteczne były glikokortykoidy w dawce takiej jak w zapaleniu jelit [33]. W czasie stosowania niwolumabu możliwe jest również wystąpienie zapalenia trzustki. Wszystko wskazuje na to, że przebiega ono bezobjawowo i wyraża się jedynie podwyższonymi wartościami amylazy i lipazy w surowicy [34]. Taka sytuacja nie wymaga istotnych działań medycznych.

Piśmiennictwo

- Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4): iv119–iv142, doi: [10.1093/annonc/mdx225](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225), indexed in Pubmed: 28881921.
- Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor. *J Cancer.* 2017; 8(3): 410–416, doi: [10.7150/jca.17144](https://doi.org/10.7150/jca.17144), indexed in Pubmed: 28261342.

3. Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L, et al. "Cutaneous Side Effects" Committee of the Work Group Dermatological Oncology (ADO). Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14(7): 662–681, doi: [10.1111/ddg.13047](https://doi.org/10.1111/ddg.13047), indexed in Pubmed: [27373241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27373241/).
4. Topley BA, Lipson EJ. Identification and management of toxicities from immune checkpoint-blocking drugs. *Oncology (Williston Park)*. 2014; 28 Suppl 3: 30–38, indexed in Pubmed: [25384885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25384885/).
5. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015; 4(5): 560–575, doi: [10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06](https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06), indexed in Pubmed: [26629425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629425/).
6. Weber JS, Kähler 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.6750), indexed in Pubmed: [22614989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614989/).
7. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690), indexed in Pubmed: [22658127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658127/).
8. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016; 60: 210–225, doi: [10.1016/j.ejca.2016.02.024](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.024), indexed in Pubmed: [27084345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084345/).
9. Gonzalez RS, Salaria SN, Bohannon CD, et al. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis'. *Histopathology*. 2017; 70(4): 558–567, doi: [10.1111/his.13118](https://doi.org/10.1111/his.13118), indexed in Pubmed: [28000302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28000302/).
10. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, et al. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(4): 406–417, doi: [10.1111/apt.13281](https://doi.org/10.1111/apt.13281), indexed in Pubmed: [26079306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26079306/).
11. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*. 2006; 24(15): 2283–2289, doi: [10.1200/JCO.2005.04.5716](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.5716), indexed in Pubmed: [16710025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16710025/).
12. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1845–1855, doi: [10.1056/NEJMoa1611299](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611299), indexed in Pubmed: [27717298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717298/).
13. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030), indexed in Pubmed: [26027431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26027431/).
14. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014; 384(9948): 1109–1117, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60958-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60958-2), indexed in Pubmed: [25034862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25034862/).
15. Linardou H, Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma. *Ann Transl Med*. 2016; 4(14): 272, doi: [10.21037/atm.2016.07.10](https://doi.org/10.21037/atm.2016.07.10), indexed in Pubmed: [27563659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27563659/).
16. Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(4): 395–401, doi: [10.1093/ecco-icc/ijv227](https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijv227), indexed in Pubmed: [26783344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26783344/).
17. Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. Nivolumab-Induced Colitis Treated by Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(4): e80–e81, doi: [10.1016/j.cgh.2016.09.017](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.017), indexed in Pubmed: [27664866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664866/).
18. Kubo K, Kato M, Mabe K. Nivolumab-Associated Colitis Mimicking Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(9): A35–A36, doi: [10.1016/j.cgh.2017.03.026](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.03.026), indexed in Pubmed: [28351793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28351793/).
19. Yamada's Textbook of Gastroenterology, 2 Volume Set, 6th Edition. Wiley-Blackwell 2015: 1958–1973.
20. Cherry NI. Evaluation and management of treatment-related diarrhea in patients with advanced cancer: a review. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 36(4): 413–423, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2007.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.10.007), indexed in Pubmed: [18411014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18411014/).
21. 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](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1024), indexed in Pubmed: [19671877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671877/).
22. Collins M, Michot JM, Danlos FX, et al. P315 Gastrointestinal immune related adverse events associated with programmed-Death 1 blockade. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(suppl_1): S237–S237, doi: [10.1093/ecco-icc/ijx002.440](https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijx002.440).
23. 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, doi: [10.1200/JCO.2015.60.8448](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8448), indexed in Pubmed: [26282644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26282644/).
24. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother*. 2017; 66(5): 581–592, doi: [10.1007/s00262-017-1962-6](https://doi.org/10.1007/s00262-017-1962-6), indexed in Pubmed: [28204866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28204866/).
25. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016; 60: 190–209, doi: [10.1016/j.ejca.2016.02.025](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.025), indexed in Pubmed: [27085692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085692/).
26. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev*. 2016; 45: 7–18, doi: [10.1016/j.ctrv.2016.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.003), indexed in Pubmed: [26922661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922661/).
27. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017; 28(2): 368–376, doi: [10.1093/annonc/mdw443](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw443), indexed in Pubmed: [27687304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687304/).
28. Ziemer M, Koukoulitoti E, Beyer S, et al. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *J Hepatol*. 2017; 657–665.
29. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol*. 2011; 29(9): e237–e240, doi: [10.1200/JCO.2010.32.2206](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2206), indexed in Pubmed: [21220617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21220617/).
30. Johnicilla M, Misdraji J, Pratt DS, et al. Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic Characterization in a Series of 11 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(8): 1075–1084, doi: [10.1097/PAS.0000000000000453](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000453), indexed in Pubmed: [26034866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26034866/).
31. Weber J, Antonia SJ, Topalian S, et al. Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2015; 33.
32. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(1): 95–106, doi: [10.1016/j.mayocp.2013.09.016](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.09.016), indexed in Pubmed: [24388027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24388027/).
33. Boike J, DeJulio T. Severe Esophagitis and Gastritis from Nivolumab Therapy. *ACG Case Rep J*. 2017; 4: e57, doi: [10.14309/crj.2017.57](https://doi.org/10.14309/crj.2017.57), indexed in Pubmed: [28459081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459081/).
34. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62(1): 102–111, doi: [10.1136/gutjnl-2012-302779](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779), indexed in Pubmed: [23100216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23100216/).