

Paweł M. Potocki, Piotr J. Wysocki

Katedra i Klinika Onkologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Niwolumab w leczeniu raka nerkowokomórkowego w praktyce klinicznej

Clinical practice of renal cell carcinoma treatment with nivolumab

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Potocki PM, Wysocki PJ. Clinical practice of renal cell carcinoma treatment with nivolumab. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 237–245.

DOI: 10.5603/OCP.2019.0002.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Potocki
Klinika Onkologii, Szpital Uniwersytecki
w Krakowie
ul. Śniadeckich 10, 31–501 Kraków
Tel.: +48 12 424 89 12
e-mail: pawel.potocki@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

W ciągu ostatniej dekady nastąpił intensywny rozwój badań nad niwolumabem, jak i nad pozostałymi inhibitorami punktu kontrolnego. Jednym z nowotworów, w przypadku których istnieje najwięcej doświadczeń z niwolumabem, jest rak nerki. Wraz z coraz lepszym zrozumieniem mechanizmów działania komórkowej odpowiedzi immunologicznej, coraz lepiej rozumiemy, jakie jest miejsce niwolumabu wśród dostępnych w tym rozpoznaniu opcji terapeutycznych. W ostatnich kilku latach wyraźniej rysują się kierunki badań nad zwiększeniem skuteczności terapii inhibitorami punktu kontrolnego, toteż rozwijane są nowe skojarzenia leków immunokompetentnych. Niniejszy artykuł ma na celu przystępne przybliżenie onkologom praktykom kluczowych aspektów leczenia raka jasnokomórkowego nerki niwolumabem.

Słowa kluczowe: rak nerki, rak nerkowokomórkowy, niwolumab, anti-PD-1, immunoterapia, inhibitor punktu kontrolnego

ABSTRACT

Nivolumab, like other immune checkpoint inhibitors, has been intensively studied in the last decade, and there is vast evidence regarding nivolumab activity in the treatment of kidney cancer. Understanding the cellular immune response mechanism allows a better understanding of nivolumab's role compared to other available options. Recent years brought development of innovative immunotherapy combinations as a method for improving immunotherapy efficacy. This review aims at providing practicing oncologists with key aspects of renal cell carcinoma treatment with nivolumab.

Key words: kidney cancer, renal cell carcinoma; nivolumab, anti-PD-1, immunotherapy; checkpoint inhibitor

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450–1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 304–313

Wstęp

Rzadkie przypadki całkowitych remisji zaawansowanej choroby, występujące niespodziewanie, czasem całkowicie spontanicznie, od stuleci zwracały uwagę badaczy na potencjał immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Dość dobrze udokumentowane są XVII- i XVIII-wieczne próby wywoływania takiej reakcji. Już wtedy zauważono bowiem, że spontaniczne remisje najczęściej towarzyszyły ciężkiej infekcji. Prace XIX-wiecznych uczonych pozwoliły na opracowanie

pierwszych standaryzowanych terapii opartych na wyciągach z atenuowanych bakterii otoczkowych [1]. Dopiero jednak prace nad biologią molekularną komórki, prowadzone w drugiej połowie XX wieku, pozwoliły stworzyć teoretyczne podwaliny pod opracowanie współczesnych metod immunoterapii, tak dynamicznie rozwijanych w ciągu ostatniej dekady.

W 2018 roku według danych *Global Cancer Observatory* na raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal cell carcinoma*) zachorowało ponad 400 tysięcy osób, a zmarło z tego powodu ponad 175 tysięcy [2].

Do obserwowanych w XXI wieku postępów w leczeniu tej choroby przyczyniła się wiedza o jej osiowych patomechanizmach: nasilonej neoangiogenezie i deregulacji funkcjonowania układu odpornościowego, powodującej nadmierną aktywację niespecyficznego odpowiedzi zapalnej, przy niedostatecznej efektywności odpowiedzi swoistej. Rozwinięto szereg terapii mających zastosowanie w chorobie zaawansowanej: inhibitorów neoangiogenezy zależnej od czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), inhibitorów ssaczego celu dla rapamycyny (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) — innego białka uczestniczącego w patomechanizmie RCC, cytokin pobudzających odpowiedź swoistą i wreszcie inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego — przełomowych leków odhamowujących mechanizmy związane z prezentacją antygenów nowotworowych i cytotoksyczną aktywnością limfocytów T.

Niwolumab jest przedstawicielem inhibitorów punktu kontrolnego. Kliniczny etap rozwoju leku rozpoczął się w 2006 roku [3], a w grudniu 2014 roku uzyskał on pierwszą rejestrację. Obecnie (grudzień 2018) jest w Europie dopuszczony do stosowania w 6 wskazaniach obejmujących: czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerki, klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka rejonu głowy i szyi, raka urotelialnego.

Niniejszy artykuł jest skierowany do lekarzy klinicystów. Ma na celu przybliżenie profilu aktywności i bezpieczeństwa niwolumabu w leczeniu chorych na RCC, jak również zwrócenie uwagi na istotne klinicznie aspekty udziału układu odpornościowego w patofizjologii tego nowotworu.

Układ odpornościowy a karcynogeneza

Układ odpornościowy odgrywa ważną i wielopłaszczyznową rolę w etiopatogenezie nowotworów. Z jednej strony pewne przejawy jego aktywności mogą sprzyjać karcynogenezie, ułatwiać przetrwanie komórek nowotworowych w niszy metastatycznej czy prowadzić do nieefektywnej gospodarki białkowo-energetycznej w organizmie chorego. Z drugiej jednak strony jest on główną linią obrony przed jawną klinicznie chorobą.

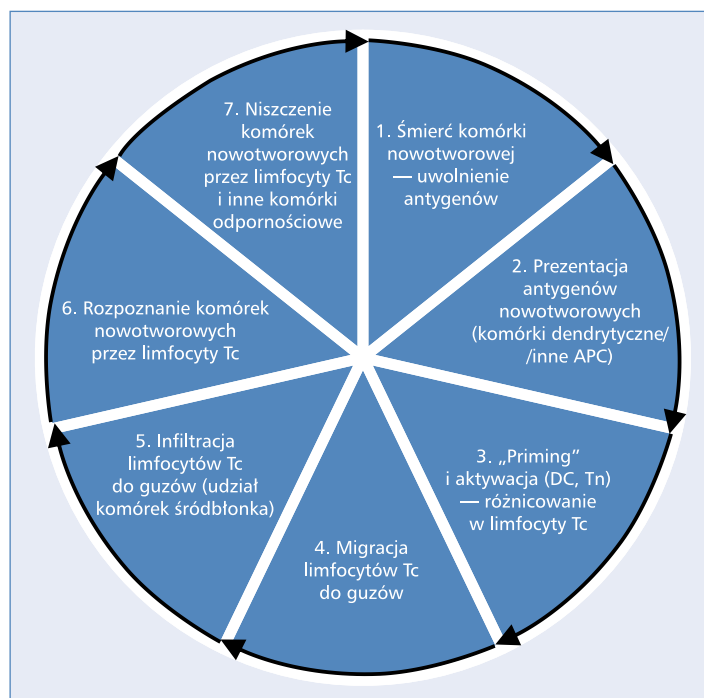
Wykazano, że komórki układu odpornościowego linii szpikowej i limfoidalnej, obecne w bezpośrednim sąsiedztwie klonu nowotworowego, jak również przestrzennie od niego oddalone, uczestniczą w powstawaniu wielu cech charakterystycznych nowotworu — klasycznych „*hallmarks of cancer*”. Dowiedziono, iż uczestniczą one w patologicznych pętłach sprzężenia zwrotnego powodujących: stymulację proliferacji, oporność na sygnały antyproliferacyjne, unikanie śmierci komórki, indukcję angiogenezy, inwazję tkanek sąsiednich i tworzenie przerzutów i wreszcie unikanie nadzoru immunologicznego (tab. 1) [4]. Ponadto nadmierna aktywacja niespecyficznego odpowiedzi zapalnej stanowi jeden z osiowych patomechanizmów kacheksji — jednego z najczęstszych powikłań choroby nowotworowej.

Nadzór immunologiczny (*immunosurveillance*) i mechanizmy jego unikania są zagadnieniami kluczowymi dla onkologii [5]. By dochodziło do swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej, nowotwór musi różnić się antygenowo od tkanek zdrowych. Takie neoantygeny są uwalniane z komórki rakowej, wychwytywane i prezentowane przez komórki dendrytyczne (DC, *dendritic cells*). By mogły

Tabela 1. Mechanizmy sprzyjające karcynogenezie, w których pośredniczą leukocyty [4]

Cecha nowotworu	Niektóre odpowiedzialne mechanizmy
Ciągła stymulacja proliferacji	Bezpośrednia produkcja czynników wzrostu (EGF, TGF, TNF, FGF, PDGF) Uwalnianie czynników wzrostu związanych w podścielisku
Oporność na sygnały antyproliferacyjne	Indukcja produkcji HIF, HSP i β -katenin Zmniejszanie ekspresji molekuł adhezyjnych
Unikanie śmierci komórki	Stymulacja szlaków związanych z przeżyciem (VCAM-1) Zależne od poziomu katepsyn zmniejszenie wrażliwości na uszkodzenia spowodowane chemioterapią
Indukcja angiogenezy	Uwalnianie czynników proangiogennych: VEGF, PDGF, TNF- α , Ang-2
Inwazja tkanek sąsiednich i tworzenie przerzutów	Proteoliza podścieliska Supresja funkcji molekuł adhezyjnych Zwiększenie przepuszczalności śródbłonek Tworzenie niszy premetastatycznej
Unikanie nadzoru immunologicznego	Deplecja komórek cytotoksycznych Stymulacja powstawania supresorowych limfocytów Treg Promocja mechanizmów tolerancji immunologicznej

Ang-2 — angiopoetyna-2; EGF (*epidermal growth factor*) — naskórkowy czynnik wzrostu; FGF (*fibroblast growth factor*) — czynnik wzrostu fibroblastów; HIF (*hypoxia induced factor*) — czynnik indukowany hipoksją; HSP (*heat shock protein*) — białko szoku cieplnego; PDGF (*platelet-derived growth factor*) — płytkopochodny czynnik wzrostu; TGF (*transforming growth factor*) — transformujący czynnik wzrostu; TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy guza; Treg (*T-regulatory lymphocyte*) — limfocyty T-regulatorowe; VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) — molekula adhezyjna komórki naczyniowej; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego



Rycina 1. Cykl immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej (na podstawie [6]). APC (*antigen presenting cell*) — komórki prezentujące antygen; DC (*dendritic cell*) — komórki dendrytyczne; Tn (*T-naive lymphocytes*) — limfocyty T-natywne; Tc (*T-cytotoxic lymphocytes*) — limfocyty T-cytotoksyczne

pełnić swoją funkcję, komórki prezentujące antygen muszą przejść proces aktywacji i dojrzewania, co zapewnia ekspresję odpowiednich sygnałów kostymulujących limfocyty T-natywne (Tn). Jeśli dojrzała DC zaprezentuje wychwycone antygeny w kontekście kompleksów zgodności tkankowej [(MHC, *major histocompatibility complex*) klas I i II] oraz odpowiedniej kostymulacji, dojdzie do selekcji i aktywacji antygenowo-swoistych Tn, ich różnicowania i proliferacji w kierunku klonu limfocytów T-cytotoksycznych (Tc) oraz komórek T pamięci (Tm).

Aktywowany klon Tc musi następnie dostać się w pobliże tkanki nowotworowej, po czym ją infiltrować. By komórka Tc mogła zniszczyć komórkę nowotworu, musi rozpoznać na jej powierzchni „swój” antygen, prezentowany w kontekście MHC klasy I, jednocześnie nie otrzymując sygnałów hamujących cytotoxyczność (cytokiny oraz błonowe molekuly immunosupresyjne na powierzchni komórek w mikrośrodowisku guza).

Zniszczona komórka raka uwalnia nową porcję neoantygenów, ponownie wychwytywanych i prezentowanych przez DC, zamykając i wzmacniając w ten sposób swoisty cykl immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej (ryc. 1) [6]. Każda iteracja tego cyklu może powodować powstanie klonów limfocytów Tc, aktywnych przeciwko kolejnym neoantygenom, potencjalnie generując coraz skuteczniejszą odpowiedź.

Wiadomo, że warunkiem koniecznym dla klinicznej manifestacji nowotworu jest ucieczka spod nadzoru

układu odpornościowego, a więc przerwanie jednego lub więcej etapów opisanego powyżej cyklu. By osiągnąć skuteczną i trwałą kontrolę układu odpornościowego nad nowotworem, czyli długotrwałą remisję choroby, należy cykl ponownie domknąć. W tym celu należy poznać jego słabe punkty i rozwinąć metody ich wzmacniania.

Wybrane mechanizmy ucieczki spod nadzoru immunologicznego — aspekty kliniczne

Systematyczny przegląd mechanizmów wykorzystywanych przez nowotwory do unikania kontroli układu odpornościowego przekracza ramy niniejszego artykułu. Fragment tego złożonego krajobrazu, istotny w odniesieniu do cyklu omówionego powyżej, przedstawiono w tabeli 2. Analiza wpływu powyższych mechanizmów na poszczególne etapy rozwoju przeciwnowotworowej odpowiedzi cytotoxycznej pozwala dostrzec możliwe punkty uchwytu interwencji terapeutycznych. Poniżej zostaną opisane te najistotniejsze z punktu widzenia klinicysty, prowadzącego terapię inhibitorami punktu kontrolnego w ramach codziennej praktyki.

Ekspresja receptora 1 programowanej śmierci komórki (PD-1, *programmed death receptor 1*) obserwowana jest przede wszystkim na powierzchni dojrzałych limfocytów Tc. Interakcja PD-1 ze specyficznymi ligan-

Tabela 2. Mechanizmy wpływające na przeciwnowotworowy nadzór immunologiczny na jego poszczególnych etapach [6, 11, 34, 35]

Etap	Mechanizmy upośledzające nadzór	Mechanizmy promujące nadzór
1. Śmierć komórek nowotworowej: uwolnienie antygenów	Niska antygenowość komórki (niskie TMB) Tolerogenna śmierć komórki	Wysoka antygenowość komórki (wysokie TMB, mutageny) Immunogenna śmierć komórki
2. Prezentacja antygenów nowotworowych	Cytokiny immunosupresyjne (IL-10, IL-4, IL-13) Niska dostępność DC	Cytokiny aktywujące (TNF- α , IL-1, IFN- α) Aktywacja PRR (DAMPs, PAMPs)
3. „Priming” i aktywacja Tn: różnicowanie w Tc	Supresyjna kostymulacja (CTLA4:B7.1, PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1) Cytokiny supresyjne: prostaglandyny Dostępność i różnorodność Tn Treg	Aktywująca kostymulacja (CD28:B7.1, OX40:OX40L, CD27:CD70) Cytokiny aktywujące (IL-2, IL-12)
4. Migracja Tc do guzów	Chemokiny przyciągające Treg i MDSC	Chemokiny przyciągające Tc (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10)
5. Infiltracja Tc do guzów	Neoangiogeneza (szczególnie zależna od VEGF)	Cząstki adhezyjne (ICAM1, selektyny)
6. Rozpoznanie komórek nowotworowych przez Tc	Niska antygenowość komórki (niskie TMB) Obniżona ekspresja MHC Niska liczebność klonu Tc	Wysoka antygenowość komórki Prawidłowa ekspresja TCR Wysokie powinowactwo TCR do antygeny
7. Niszczenie komórek nowotworowych przez Tc i inne komórki odpornościowe	Immunosupresyjna kostymulacja (PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1, MICA:MICB, BTLA; LAG-3) TNF- β	IFN- γ

BTLA (*B- and T-lymphocyte attenuator*) — atenuator limfocytów B i T; CCL (*chemokine (C-C motif) ligand 2*) — chemokina klasy CC; CTLA4 (*cytotoxic lymphocyte antigen-4*) — antygen-4 limfocyty cytotoksycznego; CXCL (*chemokine (C-X-C motif) ligand 2*) — chemokina klasy CXC; DAMPs (*damage associated molecular patterns*) — wzorce molekularne związane z uszkodzeniem komórek; IFN — interferon; IL — interleukina; LAG-3 (*lymphocyte-activating gene*) — gen aktywujący limfocyty (białkowy produkt jego transkrypcji); MDSC (*myeloid-derived suppressor cell*) — immunosupresyjna komórka pochodzenia szpikowego; MHC (*major histocompatibility complex*) — kompleks zgodności tkankowej; PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*) — wzorce molekularne związane z patogenami; ORR (*objective response ratio*) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; PD-1 (*programmed death receptor-1*) — receptor programowanej śmierci 1; PD-L1 — ligand receptora PD-1; PRR (*pattern-recognizing receptor*) — receptor rozpoznający wzorce; Tc (*T-cytotoxic lymphocytes*) — limfocyty T-cytotoksyczne; TCR (*T-cell receptor*) — receptor limfocyty T; TMB (*tumor mutational burden*) — obciążenie genomu nowotworu mutacjami; Tn (*T-naive lymphocytes*) — limfocyty T-natywne; TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworu; Treg (*T-regulatory lymphocyte*) — limfocyty T-regulatorowe; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego

dami PD-L1 lub PD-L2 powoduje supresję cytotoksycznej aktywności limfocytów. Liczne szlaki sygnałowe obecne w mikrośrodowisku guza prowadzą do ekspresji ligandów dla PD-1 na powierzchni różnych komórek obecnych w tym obszarze, a interakcja PD-1 z PD-L1/2 jest powszechnym mechanizmem unikania nadzoru układu odpornościowego [7, 8]. Z kolei blokowanie tej interakcji jest istotą działania niwolumabu. Opisano ponadto udział PD-1 w procesie aktywacji limfocytów Tn przez DC, jednak dostępne dane wskazują, że nie jest to efekt kluczowy dla działania inhibitorów punktu kontrolnego.

Immunogenność komórki nowotworowej może być rozpatrywana w dwu kategoriach: ilości i jakości neoantygenów zawartych w komórce oraz faktycznej ich dostępności dla DC. Zyskującym na znaczeniu biomarkerem pomocnym w przewidywaniu immunogenności jest TMB (*tumor mutational burden*) — obciążenie genomu nowotworu mutacjami, definiowany jako liczba mutacji na tysiąc par zasad DNA. Większa liczba mutacji przekłada się na większą ilość białek, o innej niż natywna strukturze — a więc neoantygenów. Wielu autorów

wykazało predykcyjną wartość TMB dla skuteczności immunoterapii, mierzonej zarówno czasem przeżycia, jak i głębokością uzyskanej odpowiedzi [9, 10].

Drugim czynnikiem warunkującym immunogenność komórki nowotworowej jest faktyczna dostępność jej antygenów dla komórek DC i Tc. Zjawisko to zależy od wielu czynników: ekspresji MHC, ekspresji samych neoantygenów, mechanizmu śmierci komórki nowotworowej związanej z efektywnym (śmierć immunogenna) bądź nieefektywnym (śmierć tolerogenna) uwalnianiem neoantygenów [11].

O ile terapeutyczny wpływ na TMB nie jest jeszcze praktycznie osiągalny, to niezwykle intensywnie badane są strategię skojarzeń inhibitorów punktu kontrolnego z terapiami mającymi zwiększać ekspresję neoantygenów oraz indukować immunogeniczną śmierć komórki [12]. Te same mechanizmy odpowiadają również za raportowane w literaturze dobre efekty kojarzenia immunoterapii z radioterapią, zwłaszcza w sytuacji oligoprogresji czy trudnych lokalizacji choroby [13–15]. Z punktu widzenia onkologa praktyka warto pamiętać o toczących się bardzo licznych badaniach klinicznych

nad skojarzeniami immunoterapii z innymi lekami, w tym chemioterapią, oraz o potencjalnie zwiększonej wartości paliatywnej radioterapii u chorych leczonych inhibitorami punktu kontrolnego (dane te, choć pochodzą z prac na niewielkich grupach chorych oraz opisów przypadków, są bardzo obiecujące).

Prezentacja antygeny przez DC i rekrutacja limfocytów Tn jest, obok samej reakcji cytotoksycznej, jednym z dwóch głównych etapów odpowiedzi odpornościowej, na które terapeutycznie wpływają inhibitory punktu kontrolnego. Ten niezwykle złożony mechanizm nie zostanie tu w całości omówiony, jednak pewien jego aspekt ma silne implikacje dla praktyki klinicznej. Komórki dendrytyczne, by skutecznie stymulować proliferację klonu Tc, muszą wpięrować aktywacji i dojrzewaniu. Prezentacja antygeny przez nieaktywne DC nie skutkuje rekrutacją Tn albo, co gorsza, rekrutacja odbywa się w kontekście molekuł kostymulujących odpowiedzialnych za indukcję tolerancji immunologicznej.

Do procesu dojrzewania komórek dendrytycznych potrzebne jest współistnienie szeregu sygnałów. Z funkcjonalnego punktu widzenia sygnały te można zaliczyć do dwóch grup: cytokin oraz czynników stymulujących tak zwane receptory rozpoznające wzorce (PRR, *pattern recognizing receptors*). Do ligandów receptorów z tej grupy należą między innymi: wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMPs, *damage associated molecular patterns*) oraz wzorce molekularne związane z patogenami (PAMPs, *pathogen associated molecular patterns*). Do DAMPs zalicza się produkty rozpadu komórek i podścieliska, na przykład białka szoku cieplnego (HSP, *heat shock proteins*), kalretikulinę, kwasy nukleinowe i produkty ich degradacji. Do PAMPs z kolei należą substancje będące „wspólnymi mianownikami” patogennych mikroorganizmów, takie jak konserwatywne ewolucyjnie fragmenty ściany komórkowej bakterii czy wirusowego RNA. DAMPs i PAMPs pojawiające się

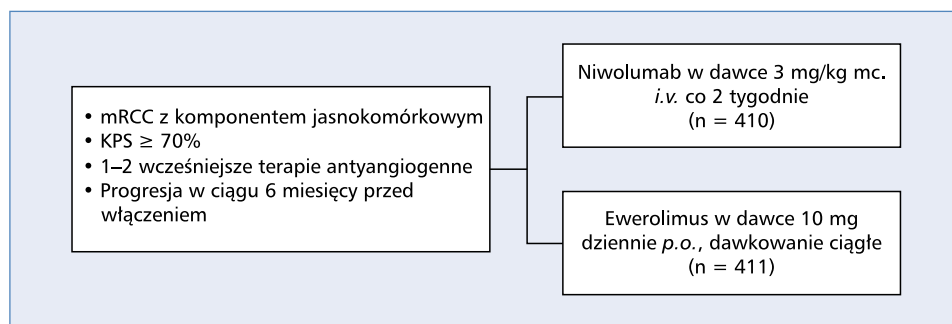
w krwi w przypadku uszkodzenia tkanek czy infekcji stanowią „sygnał niebezpieczeństwa” potrzebny do inicjacji dojrzewania DC. Brak odpowiedniej stymulacji PPR utrudnia aktywację odpowiedzi komórkowej, co normalnie stanowi mechanizm zabezpieczający przed autoimmunogennością, a w chorobie nowotworowej — jeden z mechanizmów ucieczki spod nadzoru immunologicznego [16].

Ważnym źródłem PAMPs jest mikroflora jelitowa, co zwróciło udział badaczy na jej udział w mechanizmach związanych z odpornością oraz nowotworzeniem. Poza wpływem na dojrzewanie DC wykazano istnienie wielu innych mechanizmów, przez które mikrobiom jelitowy może modulować odpowiedź komórkową i zapalną. Liczne zespoły wykazały silny związek między fenotypem komensalnej mikrobioty a skutecznością immunoterapii — tak w modelach zwierzęcych, jak i u ludzi [17–21]. Wreszcie, znając negatywny wpływ antybiotykoterapii na mikroflorę bakteryjną, kilku autorów wykazało niedawno silny negatywny wpływ terapii lekami przeciwbakteryjnymi na skuteczność terapii inhibitorami punktu kontrolnego. Prace te pokazały istotne statystycznie pogorszenie rokowania chorych [w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*)] w populacji leczonej antybiotykami w porównaniu z populacją niepoddawaną antybiotykoterapii (tab. 3). Onkolog stosujący immunoterapię powinien mieć świadomość tej zależności i w konsekwencji przywiązywać dużą wagę do wskazań, w jakich stosuje antybiotyki, a w szczególności do adekwatnej diagnostyki różnicowej między infekcjami a powikłaniami immunoterapii (np. bakteryjne zapalenie płuc vs. autoimmunologiczne zapalenie mięszu płucnego; infekcja *Clostridium difficile* vs. autoimmunologiczne zapalenie jelit). Dostępne dane nie uzasadniają jeszcze prób aktywnej modulacji składu mikroflory jelitowej w populacji leczonej standardowo — poza badaniami klinicznymi.

Tabela 3. Publikacje, w których antybiotykoterapię (ATB) powiązano z odpowiedzią na terapię inhibitorami punktu kontrolnego

Autor i rok badania	Rozpoznanie w populacji	N	Grupa leków	mPFS (ATB+ vs. ATB-)	mOS (ATB+ vs. ATB-)
Derosa i wsp., 2018 [36]	mRCC	121	Anty-PD-L1	1,9 vs. 7,4 mies. (p < 0,01)	17,3 vs. 30,6 mies. (p = 0,03)
Derosa i wsp., 2018 [36]	mNSCLC	239	Anty-PD-L1	1,9 vs. 3,8 mies. (p = 0,03)	7,9 vs. 24,6 mies. (p < 0,01)
Thompson i wsp., 2017 [37]	mNSCLC	74	Anty-PD-1	2,0 vs. 3,8 mies. (p < 0,001)	4,0 vs. 12,6 mies. (p = 0,005)
Huemer i wsp., 2018 [38]	mNSCLC	30	Anty-PD-1	2,9 vs. 3,1 mies. (p = 0,031)	11,1 vs. 15,1 mies. (p = 0,023)
Routy i wsp., 2018 [20]	mRCC, mUC, mNSCLC	249	Anty-PD-1, anty-PD-L1	3,5 vs. 4,1 mies. (p = 0,017)	11,5 vs. 20,6 mies. (p < 0,001)
Tinsley i wsp., 2018 [39]	mMM, mRCC, mNSCLC	303	Anty-PD-1, anty PD-L1	3,2 vs. 5,8 mies. (p = 0,049)	10,4 vs. 22,4 mies. (p = 0,001)

mRCC (*metastatic renal cell carcinoma*) — przerzutowy rak nerki; mNSCLC (*metastatic non-small cell lung cancer*) — przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca; mUC (*metastatic urothelial cancer*) — przerzutowy rak urotelialny; ATB — antybiotykoterapia; mPFS (*median progression-free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji; mOS (*median overall survival*) — mediana czasu przeżycia całkowitego



Rycina 2. Schemat badania CheckMate025. mRCC (*metastatic renal cell cancer*) — przerzutowy rak nerki; KPS (*Karnofsky Performance Status*) — stopień sprawności według Karnofsky'ego

Kacheksja jest wielopłaszczyznowym zaburzeniem obejmującym: niedobór białka i kalorii w mechanizmie tak zaburzonej podaży, jak i zwiększonego wydatkowania, niespecyficzną aktywację reakcji zapalnej o zasięgu systemowym, zwiększony katabolizm. Współwystępuje nawet w 80% przypadków nowotworów i jest głównym mechanizmem około 20% zgonów nowotworowych. Częstość i nasilenie kacheksji wydają się być uzależnione od zaawansowania choroby nowotworowej, jak również od biologii samego nowotworu. Z największym jej ryzykiem wiążą się przede wszystkim nowotwory żołądka i trzustki oraz nowotwory płuca, układu moczowego, układu chłonnego czy ginekologiczne [22]. Obecność kacheksji jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

Kacheksja jest również negatywnym czynnikiem prognostycznym dla terapii inhibitorami punktu kontrolnego, tak w modelach zwierzęcych, jak i w badaniach klinicznych z udziałem ludzi [23, 24]. Może ona sprzyjać ucieczce spod nadzoru immunologicznego: bezpośrednio indukując immunosupresję [interleukina-6 (IL-6), glikokortykosteroidy, deplecja komórek zaangażowanych w odpowiedź komórkową], ograniczając metaboliczne wsparcie dla wysokoenergetycznych procesów związanych z aktywnością klonu Tc, zwiększając klirens terapeutycznych przeciwciał monoklonalnych w warunkach systemowego niedoboru białek [25].

Chociaż w wytycznych powszechnie przyjęto, że kacheksję należy odpowiednio leczyć — przede wszystkim przez stosowne do sytuacji klinicznej wsparcie żywieniowe [26] — nie ma perspektywnych dowodów pozwalających wybrać optymalne postępowanie w przypadku chorych leczonych inhibitorami punktu kontrolnego. Istnieją interwencje o potencjalnie interesujących mechanizmach działania [np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), bezpośredni i pośredni antagoniści IL-6] — ich kojarzenie z inhibitorami punktu kontrolnego pozostaje jednak domeną badań. Z punktu widzenia praktykującego onkologa należy

pamiętać o zmniejszonej skuteczności immunoterapii u chorych kachektycznych (rozważyć alternatywną strategię terapii), a także o tym, jak wysokoenergetycznym procesem jest odpowiedź odpornościowa, i przeciwdziałać kacheksji zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Niwolumab w leczeniu raka nerki opornego na leczenie antyangiogenne

W listopadzie 2015 roku niwolumab uzyskał rejestrację amerykańskiej Agencji do spraw Żywnienia i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), a w kwietniu 2016 roku Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) we wskazaniu „zaawansowany rak nerkowokomórkowy u dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie”. Rejestracja przyznana została na podstawie wyników międzynarodowego badania III fazy CheckMate 025 (NCT01668784). Rekrutowano do niego dorosłych chorych na zaawansowanego RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia jedną lub dwiema liniami terapii antyangiogennej. Od października 2012 roku do marca 2014 roku losowo przydzielono 821 chorych do terapii niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub do terapii ewerolimusem w typowym ciągłym dawkowaniu 10 mg dziennie (ryc. 2) [27].

W najnowszej aktualizacji wyników badania [28], powstałej po 3 latach, pokazano dane dotyczące mediany czasu obserwacji wynoszącej 24 miesiące dla niwolumabu i 19 miesięcy dla ewerolimusu (tab. 4). Odsetki odpowiedzi wynosiły w tej analizie odpowiednio 26% i 5%, chociaż aż u 35% leczonych w ramieniu aktywnym odnotowano pierwotną oporność i progresję jako najlepszą odpowiedź. Co typowe dla immunoterapii, nie wszystkie odpowiedzi pojawiały się w pierwszym obrazowaniu — część występowała później. Mediana OS wynosiła 25,8 vs. 19,7 miesiąca [iloraz ryzyka (HR, *hazard ratio*), 0,74, $p = 0,0005$]. Wskaźniki przeżyć 2-letnich różniły się

istotnie, kształtując się na poziomie 52% vs. 42%, a przeżyć 3-letnich: 39% vs. 30%. Mediany PFS (4,2 vs. 4,5 miesiąca) i czasu trwania odpowiedzi (12,3 vs. 12,0 miesiące) nie różniły się istotnie między grupami. Trwałe odpowiedzi obserwowano u większego odsetka chorych przyjmujących niwolumab (18% vs. 6%). Korzystny był też profil toksyczności: odsetek wszystkich działań niepożądanych związanych z leczeniem wynosił 80% dla niwolumabu vs. 89% dla ewerolimusu, a odsetek działań niepożądanych w stopniu 3.–4., odpowiednio 21% vs. 37%.

W analizie podgrup [29] korzyść z niwolumabu utrzymywała się niezależnie od: grupy ryzyka według skali Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) czy International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), liczby wcześniejszych linii leczenia czy lokalizacji przerzutów. Jediną grupą, u której nie wykazano przewagi niwolumabu, byli chorzy w podeszłym wieku (> 75. rż). Zaobserwowano również trend w kierunku szczególnie dobrej aktywności niwolumabu w przypadku obecności rozsiewu do płuc oraz w przypadku braku przerzutów do kości czy do wątroby.

Tabela 4. Podsumowanie wyników badania CheckMate025

Parametr	Niwolumab	Ewerolimus
ORR (CR + PR)	26%	5%
mPFS	4,2 mies.	4,5 mies.
mOS	25,8 mies.	19,7 mies.
Odsetek przeżyć 2-letnich	52%	42%
Odsetek przeżyć 3-letnich	39%	30%
Częstość toksyczności G1–G4	80%	89%
Częstość toksyczności G3–G4	21%	37%

ORR (*objective response ratio*) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; mPFS (*median progression-free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji; mOS (*median overall survival*) — mediana czasu przeżycia całkowitego; G (*grade*) — stopień

Wybór optymalnej terapii po progresji na TKI anty-VEGF — miejsce niwolumabu

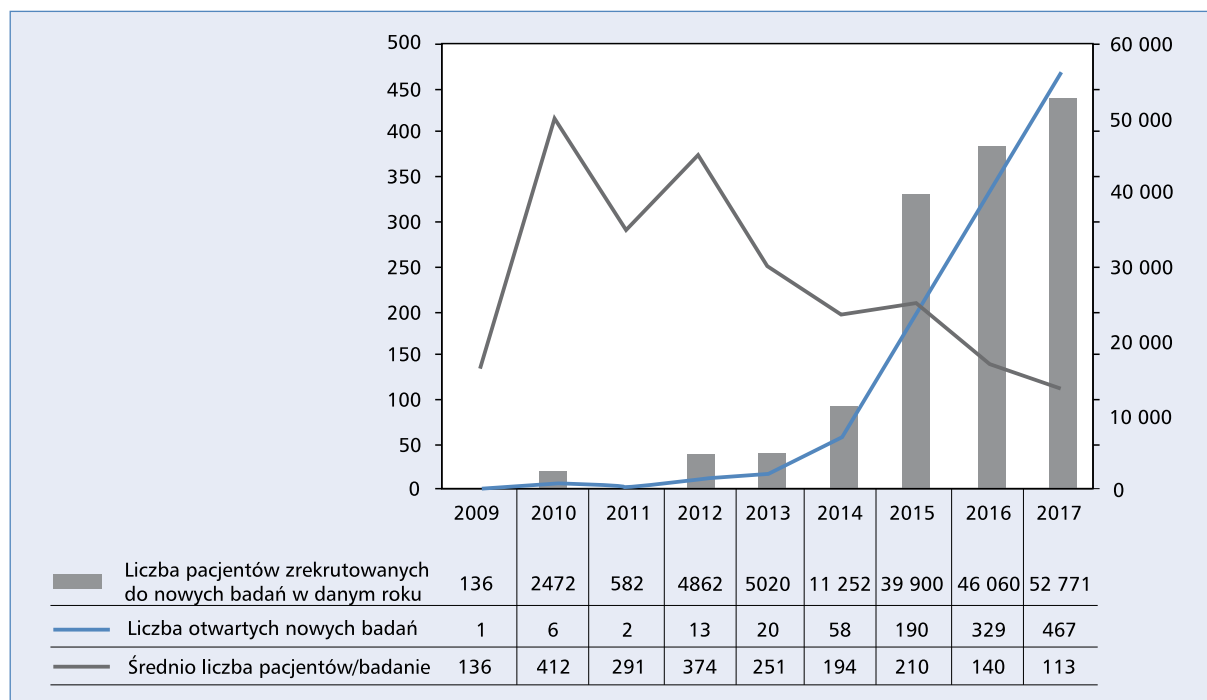
W Polsce większość chorych leczonych z powodu zaawansowanego RCC poza badaniami klinicznymi otrzymuje w pierwszej linii inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*): sunitynib lub pazopanib. Mediany PFS kształtują się dla tych terapii na poziomie 9–11 miesięcy [30, 31], toteż klinicysta nieuchronnie staje przed wyborem terapii drugiej linii. Decyzja ta sprowadza się do wyboru spośród: alternatywnego TKI, o innym profilu powinowactwa do kluczowych receptorów (aktytynib); inhibitora mTOR (ewerolimus); inhibitora wielokinazowego o dodatkowej aktywności przeciwko receptorowi czynnika wzrostu hepatocytów (MET, *hepatocyte growth factor receptor*) i AXL (kabozantynib) i wreszcie inhibitora punktu kontrolnego PD-1 (niwolumab). Jedyne niektóre z powyższych opcji zostały bezpośrednio porównane w badaniu z randomizacją, jednak wiedza o różnicach w mechanizmie ich działania, spodziewanej aktywności i profilu toksyczności pozwala na określenie przesłanek pozwalających kierować wyborem optymalnej terapii (tab. 5).

Pod względem odsetków odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*) w niebezpośrednim porównaniu zarówno niwolumab, jak i kabozantynib charakteryzują się podobną aktywnością (26% vs. 5%, odpowiednio dla niwolumabu i ewerolimusu w badaniu CheckMate025, oraz 17% vs. 3%, odpowiednio dla kabozantynibu i ewerolimusu w badaniu METEOR). Niwolumab cechuje się jednak najwyższym odsetkiem pierwotnych oporności — aż 35% chorych może doświadczyć progresji jako najlepszej odpowiedzi (12% w przypadku kabozantynibu). Sprawia to, że zastosowanie niwolumabu może nie być optymalnym postępowaniem w przypadku pacjentów objawowych lub takich, u których z powodu zajęcia kluczowych narządów nawet niewielka progresja może być groźna dla życia. Jak już wyżej zaznaczono, niwolumab wydaje się być mniej

Tabela 5. Pośrednie porównanie aktywności leków mających zastosowanie w terapii drugiej linii po progresji na inhibitorze kinaz tyrozynowych związanych z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*)

Parametr	Aktytynib [40]	Ewerolimus [27, 28]	Kabozantynib [41]	Niwolumab [27, 28]
mOS	20,1 mies.	19,7 mies.	21,4 mies.	25,8 mies.
mPFS	8,3 mies.	4,5 mies.	7,4 mies.	4,2 mies.
ORR (CR + PR)	19%	5%	17%	26%
CBR (CR + PR + SD)	76%	61%	87%	59%
PD jako najlepsza odpowiedź	17%	28%	12%	35%

CBR (*clinical benefit ratio*) — odsetek korzyści klinicznej; mOS (*median overall survival*) — mediana czasu przeżycia całkowitego; mPFS (*median progression-free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji; ORR (*objective response ratio*) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PD (*progressive disease*) — progresja choroby



Rycina 3. Trendy w rekrutacji do badań nad lekami immunokompetentnymi w skojarzeniach z innymi terapiami (na podstawie [12])

aktywny w populacjach chorych w podeszłym wieku (> 75. rż.) oraz chorych kachektycznych [24].

Niwolumab cechuje się mniejszym nasileniem toksyczności i korzystnym wpływem na jakość życia w porównaniu z ewerolimusem. Trudno porównywać jego profil toksyczności z TKI z uwagi na różną konstrukcję badań oceniających bezpieczeństwo tych terapii. Wiadomo, że profil toksyczności związany ze stosowaniem TKI różni się od obserwowanych dla inhibitorów punktu kontrolnego, co należy wziąć pod uwagę podczas omawiania z pacjentem dostępnych opcji terapeutycznych.

Podsumowując, niwolumab w drugiej linii leczenia zaawansowanego RCC powinno się rozważyć u chorych: poniżej 75. roku życia, optymalnie bezobjawowych lub skąpoobjawowych, bez krytycznej masy nowotworu, bez istotnej kacheksji, zdolnych znieść powikłania autoimmunologiczne (np. bez przeciwwskazań do korytkoterapii).

Przyszłość immuno-onkologii — perspektywy innowacyjnych skojarzeń

Porównanie profilu toksyczności immunoterapii anty-PD1 czy anty-PD-L1 i różnorodnych komparatorów wraz z którymi występują w ramach badań klinicznych wypada korzystnie [32]. Mniejsza toksyczność, demonstrowana w wielu badaniach większa aktywność oraz wspomniane wyżej potencjalne mechanizmy synergii z innymi modalnościami leczenia — naturalnie zachęcają do badania aktywności innowacyjnych skojarzeń leków

immuno-onkologicznych między sobą bądź z terapiami o innych mechanizmach działania.

Te oraz inne uwarunkowania stoją za wzrostowymi trendami obserwowanymi w zakresie liczby badań nad takimi skojarzeniami (ryc. 3). W latach 2014–2017 liczba nowo otwartych badań nad skojarzeniami immunoterapii wzrosła 8-krotnie, a liczba pacjentów włączanych do tych badań — ponad 4-krotnie [12]. Powyższe dane przekładają się na obserwowany spadkowy trend w wielkości populacji badanych, który można tłumaczyć kilkoma czynnikami: pojawieniem się dużej liczby nowatorskich skojarzeń eksplorowanych w badaniach wczesnych faz — na małych populacjach, coraz lepszą selekcją populacji do zaawansowanych badań — co przekłada się na konieczność rekrutacji mniejszej liczby pacjentów w celu osiągnięcia odpowiedniej mocy statystycznej badania.

Trudno jest przewidywać terminy publikacji wyników badań — na ten parametr wpływa bardzo wiele czynników: czas trwania rekrutacji, punkty końcowe badania, tempo dojrzewania danych, źródło finansowania i inne. Duże badanie przeprowadzone przez badaczy amerykańskich pozwala szacować medianę czasu od zakończenia rekrutacji do publikacji na 47 miesięcy — niespełna 4 lata [33]. Zakładając, że rekrutacja do badań wymienionych na rycinie 3 trwa średnio 12 miesięcy, można szacować, że wyniki połowy badań rozpoczętych w 2014 roku zostaną opublikowane do roku 2020. Na tej podstawie można spodziewać się publikacji z ponad 500 badań nad skojarzeniami immunoterapii w ciągu najbliższych 5 lat.

Podsumowanie

Układ odpornościowy jest kluczowy tak dla patogenez, jak i dla leczenia RCC. Zrozumienie złożonych mechanizmów uczestniczących w aktywacji i w fazie efektorowej swoistej komórkowej odpowiedzi immunologicznej pozwala opracowywać coraz skuteczniejsze terapie i prowadzi do coraz skuteczniejszego stosowania ich w praktyce klinicznej.

Niwolumab działa głównie w fazie efektorowej odpowiedzi immunologicznej. Lek ten wykazał skuteczność w przypadku wielu nowotworów, zajmując tym samym ważne miejsce w standardach ich leczenia. Wraz ze wzrostem liczby pacjentów, którzy mogą być leczeni inhibitorami punktu kontrolnego, powinna rosnąć świadomość dotycząca ich mocnych i słabych stron, subpopulacji odnoszących zwiększoną bądź zmniejszoną korzyść z leczenia oraz interakcji z innymi terapiami.

Europejscy pacjenci z rakiem nerki mogą być leczeni niwolumabem po udokumentowaniu oporności na przynajmniej jedną linię terapii*. Niwolumab oferuje tym chorym atrakcyjną aktywność, mierzoną zarówno odsetkami odpowiedzi, jak i medianą czasu OS, przy korzystnym profilu toksyczności. Ograniczeniami terapii niwolumabem w tym wskazaniu wydają się stosunkowo duży odsetek pierwotnych oporności, a także zmniejszona skuteczność u chorych w podeszłym wieku oraz z nasiloną kacheksją.

W konsekwencji zachęcających wyników badań klinicznych nad monoterapią inhibitorami punktu kontrolnego można zaobserwować dużą liczbę nowych badań oceniających skojarzenia tych leków z innymi terapiami. Sama analiza trendów w zakresie wzrostu liczby takich badań pozwala mieć nadzieję, że w dziedzinie immunonkologii najlepsze jeszcze przed nami.

Konflikt interesów

Paweł Potocki — honoraria i granty podrózne od firm BMS, Ipsen, MSD, Pfizer, Roche. Piotr Wysocki — honoraria i granty podrózne od firm Roche, BMS, Pfizer, Novartis, Ipsen.

Piśmiennictwo

- Hopton Cann SA, van Netten JP, van Netten C, et al. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time. *Med Hypotheses*. 2002; 58(2): 115–119, doi: [10.1054/mehy.2001.1469](https://doi.org/10.1054/mehy.2001.1469), indexed in Pubmed: 11812185.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: 30207593.
- Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates.

- J Clin Oncol. 2010; 28(19): 3167–3175, doi: [10.1200/JCO.2009.26.7609](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7609), indexed in Pubmed: 20516446.
- Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012; 21(3): 309–322, doi: [10.1016/j.ccr.2012.02.022](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022), indexed in Pubmed: 22439926.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5): 646–674, doi: [10.1016/j.cell.2011.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013), indexed in Pubmed: 21376230.
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013; 39(1): 1–10, doi: [10.1016/j.immuni.2013.07.012](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012), indexed in Pubmed: 23890059.
- Iwai Y, Terawaki S, Ikegawa M, et al. PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver. *J Exp Med*. 2003; 198(1): 39–50, doi: [10.1084/jem.20022235](https://doi.org/10.1084/jem.20022235), indexed in Pubmed: 12847136.
- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015; 27(4): 450–461, doi: [10.1016/j.ccell.2015.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001), indexed in Pubmed: 25858804.
- Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013; 499(7457): 214–218, doi: [10.1038/nature12213](https://doi.org/10.1038/nature12213), indexed in Pubmed: 23770567.
- Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*. 2017; 377(25): 2500–2501, doi: [10.1056/NEJMc1713444](https://doi.org/10.1056/NEJMc1713444), indexed in Pubmed: 29262275.
- Garg AD, Romano E, Rufo N, et al. Immunogenic versus tolerogenic phagocytosis during anticancer therapy: mechanisms and clinical translation. *Cell Death Differ*. 2016; 23(6): 938–951, doi: [10.1038/cdd.2016.5](https://doi.org/10.1038/cdd.2016.5), indexed in Pubmed: 26891691.
- Schmidt C. The benefits of immunotherapy combinations. *Nature*. 2017; 552(7685): S67–S69, doi: [10.1038/d41586-017-08702-7](https://doi.org/10.1038/d41586-017-08702-7), indexed in Pubmed: 29293245.
- Fiorica F, Belluomini L, Stefanelli A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Nivolumab and Radiotherapy in Pretreated Lung Cancer Patients: Efficacy and Safety of Combination. *Am J Clin Oncol*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1097/COC.0000000000000428](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000428), indexed in Pubmed: 29389733.
- Ansari J, Farrag A, Ali A, et al. Concurrent nivolumab and radiotherapy to improve outcomes for patients with metastatic lung and renal cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(15 suppl): e15078–e15078, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e15078](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e15078).
- Liu Y, Dong Y, Kong Li, et al. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol*. 2018; 11(1): 104, doi: [10.1186/s13045-018-0647-8](https://doi.org/10.1186/s13045-018-0647-8), indexed in Pubmed: 30115069.
- Alloati A, Kotsias F, Magalhaes JG, et al. Dendritic cell maturation and cross-presentation: timing matters! *Immunol Rev*. 2016; 272(1): 97–108, doi: [10.1111/immr.12432](https://doi.org/10.1111/immr.12432), indexed in Pubmed: 27319345.
- Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015; 350(6264): 1079–1084, doi: [10.1126/science.aad1329](https://doi.org/10.1126/science.aad1329), indexed in Pubmed: 26541610.
- Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015; 350(6264): 1084–1089, doi: [10.1126/science.aac4255](https://doi.org/10.1126/science.aac4255), indexed in Pubmed: 26541606.
- Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017; 28(6): 1368–1379, doi: [10.1093/annonc/mdx108](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx108), indexed in Pubmed: 28368458.
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018; 359(6371): 91–97, doi: [10.1126/science.aan3706](https://doi.org/10.1126/science.aan3706), indexed in Pubmed: 29097494.
- Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 2018; 359(6371): 104–108, doi: [10.1126/science.aao3290](https://doi.org/10.1126/science.aao3290), indexed in Pubmed: 29302014.
- Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14(11): 754–762, doi: [10.1038/nrc3829](https://doi.org/10.1038/nrc3829), indexed in Pubmed: 25291291.
- Flint TR, Janowitz T, Connell CM, et al. Tumor-Induced IL-6 Reprograms Host Metabolism to Suppress Anti-tumor Immunity. *Cell Metab*. 2016; 24(5): 672–684, doi: [10.1016/j.cmet.2016.10.010](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.10.010), indexed in Pubmed: 27829137.
- Turner DC, Kondic AG, Anderson KM, et al. Pembrolizumab Exposure-Response Assessments Challenged by Association of Cancer Cachexia and Catabolic Clearance. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(23):

- 5841–5849, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0415](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0415), indexed in Pubmed: [29891725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891725/).
25. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017; 6(9): 576–588, doi: [10.1002/psp4.12224](https://doi.org/10.1002/psp4.12224), indexed in Pubmed: [28653357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653357/).
26. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017; 36(1): 11–48, doi: [10.1016/j.clnu.2016.07.015](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015), indexed in Pubmed: [27637832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637832/).
27. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1803–1813, doi: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665), indexed in Pubmed: [26406148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406148/).
28. Sharma P, Tykodi SS, Escudier B, et al. Three-year efficacy and safety update from the phase III checkmate 025 study of nivolumab (NIVO) v everolimus (EVE) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Oncol. Res. Treat.*, 2018, vol. 41 (Supple, p.: 78P), doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000487109>.
29. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 investigators. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017; 72(6): 962–971, doi: [10.1016/j.eururo.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.010), indexed in Pubmed: [28262413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262413/).
30. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 115–124, doi: [10.1056/NEJMoa065044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044), indexed in Pubmed: [17215529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215529/).
31. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 722–731, doi: [10.1056/NEJMoa1303989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989), indexed in Pubmed: [23964934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964934/).
32. Xu C, Chen YP, Du XJ, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018; 363: k4226, indexed in Pubmed: [30409774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409774/).
33. Chapman PB, Liu NJ, Zhou Q, et al. Time to publication of oncology trials and why some trials are never published. *PLoS One*. 2017; 12(9): e0184025, doi: [10.1371/journal.pone.0184025](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184025), indexed in Pubmed: [28934243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934243/).
34. Ferguson TA, Choi J, Green DR. Armed response: how dying cells influence T-cell functions. *Immunol Rev*. 2011; 241(1): 77–88, doi: [10.1111/j.1600-065X.2011.01006.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01006.x), indexed in Pubmed: [21488891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21488891/).
35. Lanitis E, Dangaj D, Irving M, et al. Mechanisms regulating T-cell infiltration and activity in solid tumors. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_12): xii18–xii32, doi: [10.1093/annonc/mdx238](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx238), indexed in Pubmed: [29045511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045511/).
36. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2018; 29(6): 1437–1444, doi: [10.1093/annonc/mdy103](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy103), indexed in Pubmed: [29617710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617710/).
37. Thompson J, Szabo A, Arce-Lara C, et al. P1.07-008 Microbiome & Immunotherapy: Antibiotic Use Is Associated with Inferior Survival for Lung Cancer Patients Receiving PD-1 Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017; 12(11): S1998, doi: [10.1016/j.jtho.2017.09.926](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.926).
38. Huemer F, Rinnerthaler G, Westphal T, et al. Impact of antibiotic treatment on immune-checkpoint blockade efficacy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2018; 9(23): 16512–16520, doi: [10.18632/oncotarget.24751](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24751), indexed in Pubmed: [29662663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29662663/).
39. Tinsley N, Zhou C, Villa S, et al. Cumulative antibiotic use and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(15_suppl): 3010–3010, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3010](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3010).
40. Motzer R, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013; 14(6): 552–562, doi: [10.1016/s1470-2045\(13\)70093-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70093-7).
41. Choueiri T, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016; 17(7): 917–927, doi: [10.1016/s1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30107-3).