

# Postavenie imunoterapie u geriatrických onkologických pacientov

**Doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., MUDr. Hana Garanová**

Klinika radiačnej a klinickej onkológie, Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice

**Vďaka pokrokom v liečebných možnostiach došlo k zlepšeniu prognózy mnohých onkologických pacientov. Jedným z najväčších pokrokov v liečbe nádorových ochorení je v poslednom čase imunoterapia. Checkpoint inhibitory sa používajú pri čoraz väčšej skupine solídnych nádorových ochorení a ich použitie je pri niektorých diagnózach spojené s výrazným zlepšením liečebných výsledkov a prognózy ochorení. V súčasnosti sa imunoterapia používa najmä v liečbe malígneho melanómu, renálneho karcinómu, karcinómu pľúc, nádorov hlavy a krku a karcinómu močového mechúra.**

**Problémom onkologických pacientov v geriatrickom veku je skutočnosť, že veľmi málo vieme o ich optimálnom liečebnom postupe. Liečba geriatrických onkologických pacientov by sa mala začať odhadom dĺžky života, hodnotením celkového stavu a diskusiou o benefitoch a rizikách liečby. V roku 2018 boli publikované ASCO (American Society of Clinical Oncology) odporúčania pre geriatrickú onkológiu. Cieľom bolo vytvoriť návod, ako hodnotiť a liečiť problémy geriatrických pacientov. Výsledky hodnotenia slúžia na vytvorenie individuálneho liečebného plánu, ktorý možno podľa potreby upraviť v zmysle nižšej agresivity liečby chirurgickej, radiačnej, systémovej, a teda aj imunoterapie.**

**Kľúčové slová:** imunoterapia, geriatrická onkológia

## Role of immunotherapy in geriatric oncological patients

**Due to advances in therapeutic options, the prognosis has been improved in many patients. Recently, immunotherapy has been one of the major advances in the treatment options for tumour diseases. Checkpoint inhibitors have been employed in an increasing group of solid tumour diseases, and their use is associated, for some diagnosis in particular, with a substantial improvement in treatment outcomes and patient prognosis. Currently, immunotherapy is used predominantly in treating malignant melanoma, renal cell carcinoma, lung cancer, head and neck cancer and bladder cancer.**

**The problem of treatment in the elderly is that there is little evidence on the optimal treatment decisions. In older patients, the treatment decision should begin with an estimate of life expectancy, an assesment of the general condition, and proceed to discussion of the benefits and risks of treatment. The American Society of Clinical Oncology guidelines for geriatric oncology were published in 2018. The guidelines provide recommendations on the use of clinical assesment tools and decision making models for older patients. Clinicians should use results of the evaluation when recommending individual therapeutic plan that can be adjusted in the case of olders patients.**

**Key words:** immunotherapy, geriatric oncology

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(6):416-420

## Úvod

Aj keď malígne nádory postihujú ľudí v každom veku, ich výskyt v staršej populácii je výrazne vyšší. Zavedenie nových moderných vedeckých poznatkov do bežnej klinickej praxe sa priaznivo odzrkadlilo vo zvyšovaní priemerného veku života. Táto skutočnosť však priniesla aj narastanie incidencie nádorových ochorení. Starnutie populácie je najväčšia výzva pre zdravotnícke a sociálne systémy a predstavuje vážny sociálny fenomén, ktorý si s určitou výzvoou vyžiada i zmenu klinickej praxe. Podľa prognóz v roku 2030 dôjde k nárastu populácie vo veku nad 65 rokov o 73 %. Každý štvrtý bude patriť do seniorskej vekovej kategórie. V roku 2050 budú na svete žiť takmer dve miliardy ľudí starších ako 65 rokov. Približne 50 – 60 %

malígnych nádorov sa objavuje v populácii nad 65 rokov a 30 % vo veku nad 70 rokov (1). Malígne ochorenia predstavujú aj v treťom tisícročí jedno z najčastejších a najzložitejších ochorení, aké medicína pozná. Štatistické údaje ukazujú, že vo vyspelých krajinách ochorenie na rakovinu viac než tretina obyvateľstva a asi 20 % ľudí tomuto ochoreniu aj podľahne (2 – 4).

Starnutie je zložitý biologický proces. Senium je charakterizované znížením funkčných homeostatických rezerv. Toto obdobie býva sprevádzané geriatrickými syndrómami a býva aj spojené s polymorbiditou rôznych chorôb, poruchou pamäti, zhoršeným nutričným stavom, zníženou kvalitou života, limitáciou predpokladanej dĺžky života a zhoršeným sociálnym pohodlím. Geriatrický

pacient nie je primárne určený vekom, ale úrovňou potenciálu zdravia a funkčným stavom. Pre liečbu je veľmi dôležité, aby sa vznik ochorenia diagnostikoval čo najskôr. Stratégia liečby sa musí plánovať tak, aby liečba bola prospešná nielen pre nádor, ale aj pre sprievodné ochorenia. Vyžaduje to veľa skúseností lekára, pretože je to oveľa zložitejšie ako liečba jednej choroby. Dôležité je určiť správny spôsob liečby podľa typu a štádia ochorenia. U seniorov je nutné prihliadať na pridružené choroby, typ nádoru, rozsah choroby, výkonnostný stav a tzv. komplexné geriatrické hodnotenie (CGA) (39). Je jedným z potenciálne užitočných nástrojov pomáhajúcich pri voľbe optimálneho liečebného postupu. Toto zahŕňa klinické vyšetrenie, zhodnotenie fyzickej

výkonnosti, sebestačnosti, posúdenie duševného stavu a sociálnych väzieb. Hodnotenie CGA poskytuje podklady na riešenie otázok, ktoré sú na liečbu pacienta s nádorovou chorobou zásadné:

- posúdenie schopnosti pacienta podstúpiť danú liečbu,
- posúdenie rizika liečby,
- identifikácia a zhodnotenie pridružených chorôb limitujúcich prežitie,
- identifikácia zásadných ďalších zdravotných a sociálnych problémov, ktoré vyžadujú riešenie.

Parametre, ktoré možno jednoducho hodnotiť pri ambulantnom vyšetrení, sú zahrnuté v rôznych skórovacích systémoch, ako sú hodnotenie funkčného stavu, fyzického, duševného, emočného i socioekonomického. Nemenej dôležité sú smernice SIOG (Society Internationale of Geriatric Oncology) o hodnotení výkonnostného stavu seniorov s uvedením a vyhodnocovaním inštrumentálnej dennej aktivity, bežnej dennej aktivity a ďalších parametrov (39).

Dĺžka liečby rozhodne nezávisí od veku pacienta, závisí od konkrétnej choroby a priebehu ochorenia. Dĺžka liečby nie je rozdielna, a dokonca aj niektoré liečebné stratégie sú rovnaké ako u mladých ľudí, ale vtedy to musí byť pacient, ktorý nemá nijakú významnú komorbiditu. Polymorbidita je charakteristickým znakom starších pacientov. U seniorov je dôležité venovať pozornosť aj tejto skutočnosti, napríklad indexom komorbidity podľa Charlsonovej. Táto umožňuje kvantifikáciu a porovnanie vplyvu jednotlivých pridružených chorôb na celkový zdravotný stav. Medzinárodne sa pracuje na tom, aby táto kategória ľudí mala rovnako dobrú liečbu ako mladší pacienti. Seniori sa dožívajú oveľa vyššieho veku v dobrej kondícii, a tak majú možnosti aj kvalitnej liečby (5 – 8).

### Imunoterapia v liečbe geriatrických pacientov

Vďaka pokrokom v liečebných možnostiach došlo k zlepšeniu prognózy mnohých onkologických pacientov. Jedným z najväčších pokrokov v liečbe nádorových ochorení je imunoterapia. Checkpoint inhibítory sa používajú u čoraz väčšej skupiny solídnych nádorových ochorení a ich použitie je pri niektorých

diagnózach spojené s výrazným zlepšením liečebných výsledkov a prognózy ochorení. V súčasnosti sa imunoterapia používa v liečbe malígneho melanómu, renálneho karcinómu, karcinómu pľúc, nádorov hlavy a krku a karcinómu močového mechúra (5, 6).

Liečba geriatrických onkologických pacientov by sa mala začať odhadom dĺžky života, hodnotením celkového stavu a diskusiou o benefitoch a rizikách liečby. Problémom onkologických pacientov v geriatrickom veku je skutočnosť, že veľmi málo vieme o ich optimálnom liečebnom postupe. V roku 2018 boli publikované ASCO (American Society of Clinical Oncology) smernice pre geriatrickú onkológiu v súhlase so SIOG odporúčaniami. Cieľom bolo vytvoriť návod, ako hodnotiť a liečiť problémy geriatrických pacientov. Výsledky hodnotenia slúžia na vytvorenie individuálneho liečebného plánu, ktorý možno podľa potreby upraviť v zmysle nižšej agresivity liečby chirurgickej, radiačnej, systémovej, a teda aj imunoterapie (26).

Protinádorový účinok imunoterapie je umožnený zablokovaním imunosupresívneho pôsobenia nádorových buniek proti tumor špecifickým T-bunkám, a tým obnovením bunkovej protinádorovej imunitnej reakcie. Malígne nádory sú charakteristické vysokou mierou mutácií, ktoré vytvárajú nádorové špecifické antigény. Tieto antigény môžu byť rozpoznané imunitným systémom. Nádory klinicky zistiteľné už unikli imunitnému dohľadu, vytvárajú mikroprostredie, ktoré ho chráni pred imunitnou odpoveďou. Imunoterapiu možno rozdeliť na pasívnu a aktívnu. Pasívna využíva vlastnú protinádorovú imunitu pacienta – protinádorové protilátky, onkolytické vírusy. Aktívna aktivuje imunitný systém na výraznejšiu reakciu proti nádoru, vakcíne, inhibítom checkpointov imunitných dráh (29, 41).

Prediktívne faktory imunoterapie zahŕňajú identifikáciu vybraných parametrov ochorenia, tzv. biomarkerov, ktoré by mali predpovedať benefit individuálneho pacienta z imunoterapie. Táto problematika sa neustále vyvíja a je veľmi komplikovaná. Odpoveď na imunoterapiu je individuálne rozdielna a aj hodnotenie záberu imunoterapie má svoje špecifiká.

Funkcia imunitného systému v starobe je charakterizovaná imunitnou dysreguláciou na úrovni cellulárnej aj humorálnej. Vyšší vek prináša zníženie rezerv lymfocytov na úrovni CD 4+ a CD 8+ T-buniek a znižuje zásobu regulačných a pamäťových T-buniek a celkove navodí proinflatórny stav. Tieto zmeny zvyšujú vnímavosť na infekcie a navyše môžu zvýšiť riziko vzniku nádorov, ako sú lymfómy, pretože vek ovplyvňuje aj funkciu B-buniek.

U geriatrických pacientov liečebných imunoterapiou pre melanóm sa ukázala znížená hladina tumor infiltrujúcich lymfocytov (TIL), čo predstavuje horší priebeh ochorenia na úrovni progresie alebo DFS (disease free survival). My dnes vieme, že osobitné zmeny v subsetoch periférnych T-buniek pri pokročilých melanómoch a pľúcnych karcinómoch starých pacientov negatívne ovplyvňujú priebeh imunoterapie. Nemáme žiadne dáta o korelácii v subsete špecifických T-buniek v skupine krehkých starších pacientov a liečebnej odpovede na imunoterapiu. Aj v klinických štúdiách o imunoterapii ostávajú starí pacienti diskriminovaní aj naďalej. Zdá sa, že pacienti v staršom veku s dobrým výkonnostným stavom majú benefit z imunoterapie checkpoint inhibítormi ako mladší pacienti. Pre toto tvrdenie však chýbajú dáta (28).

Liečebná odpoveď väčšiny pacientov so solídnyimi nádormi liečenými monoterapiou checkpoint inhibítormi sa pohybuje medzi 10 % - 25 % (tabuľka). Problém predstavuje vekové rozloženie zaradených pacientov. Geriatrickí onkologickí pacienti sú jednoznačne diskriminovaní pri zaradení do klinického skúšania. V žiadnej z uvedených štúdií počet starých pacientov nedosahuje viac ako tretinu z celkového počtu, navyše sú to selektovaní pacienti z fit kategórie, a teda ich výsledky nie je možné považovať za relevantné (9, 10).

Na plánovanie liečby u geriatrických onkologických pacientov sú nutné tri základné pravidlá, predovšetkým preferencia pacienta a cieľ starostlivosti, riziko toxicity a jeho potenciálny efekt nezávislosti, kvalita života (QoL) a predpokladaný efekt liečby alebo paliácie. Maximálne úsilie je dôležité na identifi-

**Tabuľka.** Prehľad liečebných odpovedí checkpoint inhibítormi vo vybraných klinických štúdiách

Malignita	Liek	Štúdia	Liečebná odpoveď (%)
Melanóm; 1. línia liečby	pembrolizumab	KEYNOTE-006 <sup>5</sup>	32,9 – 33,7
Melanóm; 1. línia liečby	nivolumab	CheckMate-066 <sup>8</sup>	40,0
Karcinóm pľúc; PD-L1 ≥ 50 %; 1. línia liečby	pembrolizumab	KEYNOTE-024 <sup>10</sup>	44,8
Karcinóm pľúc; NSCLC; 2. línia liečby	pembrolizumab	KEYNOTE-010 <sup>11</sup>	18,0
Karcinóm pľúc; skvamózny NSCLC; 2. línia liečby	nivolumab	CheckMate-017 <sup>12</sup>	20,0
Karcinóm pľúc; neskvamózny NSCLC; 2. línia liečby	nivolumab	CheckMate-057 <sup>13</sup>	19,0
Karcinóm pľúc; NSCLC; 2. línia liečby	atezolizumab	OAK <sup>14</sup>	14,0
Uroteliálny karcinóm; cisplatina ineligibile; 1. línia liečby	pembrolizumab	KEYNOTE-052 <sup>15</sup>	24,0
Uroteliálny karcinóm; 2. línia liečby	pembrolizumab	KEYNOTE-045 <sup>16</sup>	21,1
Renálny karcinóm; 2. línia liečby	nivolumab	CheckMate-025 <sup>17</sup>	25,0
Mikrosatelitová instabilita – high cancers; beyond 1. línia liečby	pembrolizumab	KEYNOTE-164 <sup>9</sup>	CRC: 27,9
		KEYNOTE-158 <sup>9</sup>	Non-CRC: 37,7
Mikrosatelitová instabilita - high colorectal cancer	nivolumab	CheckMate-142 <sup>18</sup>	31,1
Karcinóm žalúdka; 3. línia liečby	pembrolizumab	KEYNOTE-059 <sup>19</sup>	11,6
Pokročilý hepatocelulárny karcinóm; 2. línia liečby	nivolumab	CheckMate-040 <sup>20</sup>	20
Dlaždicový karcinóm hlavy a krku; 2. línia liečby	nivolumab	CheckMate-141 <sup>21</sup>	13,3
Hodgkinov lymfóm; relabovaný/refraktérny	pembrolizumab	KEYNOTE-087 <sup>22</sup>	69,0
Hodgkinov lymfóm; relabovaný/refraktérny	nivolumab	CheckMate-205 <sup>23</sup>	69,0

káciu prediktívnych markerov účinnosti a toxicity imunoterapie (24). Komplexné profilovanie genómu nádoru odhaľuje mutačnú nálož nádoru, ktorá umožní správnu stratégiu budúcej liečby nádorov aj u seniorov. Vedci hľadajú súvislosti základných charakteristík, ako sú neoantigénová záťaž, génové mutácie, TIL, mikrobióm a ďalšie. Faktory ako zvýšenie expresie PD-L1, deficit mismatch-repair a tumorová mutačná nálož poukazujú na závislosť od zvyšovania účinnosti imunoterapie (25).

Klinická aktivita imunoterapie nebola nikdy sledovaná v rámci špecifických štúdií geriatrických onkologických pacientov. Vek je prakticky spojený so širokou variáciou imunologických zmien v rámci klinického profilu imunoterapie, napriek tomu sa ukazuje, že aktivity checkpoint inhibítormi sú podobné naprieč vekovými kategóriami (28). Účinnosť PD-1 a PD-L1 inhibítormi u starých pacientov bol preskúmaný v metaanalýze 9 randomizovaných štúdií HR pre úmrtie bol 0,64 (95 % CI, 0,54 – 0,76), u pacientov 65- a viacročných a 0,68 (95 % CI, 0,61 – 0,75) u mladších (29). Metaanalýza, ktorá skúšala anti CTLA-4 (4 štúdie) a anti PD-L1 (5 štúdií) inhibítormi, ukázala porovnateľný efekt celkového prežívania v oboch vekových kategóriách (30).

Imunoterapia je spojená so širokým spektrom nežiaducich účinkov (NÚL), ktoré sa vyvíjajú ako výsledok zápalovej aktivity imunologického systému. NÚL sa vyskytujú najčastejšie na koži, v endokrinnom systéme, gastrointestinálnom systéme, pečeni a ďalších orgánoch (31). Najvyššiu incidenciu NÚL vrátane grade 3 a viac registrujeme pri CTLA-4 inhibítormi a anti-PD-1/PD-L1 protilátkach bez významnejších odchýliek (32). Napriek niekoľkým kontroverziám pri využiteľných dátach výskyt NÚL je hodnotený ako podobný v oboch vekových kategóriách. Bezpečnostná analýza publikovaná na základe poolovaných dát z klinickej štúdie CheckMate 017 a CheckMate 063 uvádza horšie dáta u pacientov 75- a viacročných, oproti 65-ročným a mladším (33). Singh H. pozoroval v analýze v 4 registračných klinických štúdiách fázy III u geriatrických pacientov liečených nivolumabom vyšší výskyt závažných NÚL (34). V klinickej štúdií fázy I KEYNOTE 001 pembrolizumab mal vyšší výskyt NÚL grade 3-4 u starších 65- a viacročných pacientov. Hodnotenie všetkých stupňov NÚL však boli v oboch vekových kategóriách rovnaké (35). Výskyt grade 3-4 v štúdií CheckMate 153 bol, naopak, rovnaký vo všetkých vekových kategóriách (36). Atezolizumab PD-L1 inhibítormi

takisto ukazuje porovnateľný bezpečnostný profil vo fáze III štúdie Imvigor 210 (37). Retrospektívne dáta z dvoch široko koncipovaných USA akademických centier neukázali rozdiel v NÚL medzi vekovými kategóriami v imunoterapii pre metastatický melanóm (40). Ani v hodnotení Charlson komorbidity index nebol zaznamenaný rozdiel, napriek tomu treba podotknúť, že zaradenie starších pacientov bolo selektívne zo skupiny fit bez významných komorbidity. Pre krehkých pacientov nemáme dostatočné údaje, a pritom toto je skupina, v ktorej sa vyskytuje nespočetne mnoho imunologických zmien. Krehký pacient je definovaný ako stav so zníženými funkčnými rezervami, ktorý vedie k funkčným obmedzeniam a k horšej tolerancii toxikologickej liečby. Napriek publikovaným údajom (tabuľka) nemáme dostatok informácií, podľa ktorých možno jednoznačne tvrdiť, že neexistuje rozdiel v liečbe imunoterapeutikami v rôznych vekových kategóriách (38).

Rozsiahle metaanalýzy upozorňujú aj na fatálne toxicity pacientov liečených imunoterapiou vo veku 72 verus 62 rokov. Rovnako analýza FDA publikovaná (40) (Wang DY, Elias R.) reportuje fatálne NÚL vo veku 65 a viac liečených monoterapiou ipilimumabom alebo v kombinácii ipilimumab a nivolumab (39).

Dnes máme už k dispozícii výsledky klinických štúdií, ktoré potvrdzujú nedostatočné liečebné aktivity pre starších pacientov. Niekoľko málo štúdií hodnotí aj následky neštandardného prístupu k liečbe malignít u seniorov v spektre prognostických faktorov a komorbidity. Tieto štúdie jasne ukazujú, že neštandardná liečba zvyšuje mortalitu. Za objektívnu príčinu tohto stavu sa uvádza rozsiahla komorbidity, nedostatok dát z klinických štúdií, znížený predpoklad prežívania, nesprávne hodnotenie očakávania liečebnej odpovede, početnejšie nežiaduce účinky liečby, ale aj sociálna marginalizácia pre túto skupinu pacientov.

Odhad a pochopenie interakcií komorbidity, nádorov a ich liečby predstavuje významnú úlohu pre onkológov. Riešenie onkologických ochorení v geriatrickom veku vyžaduje záujem, porozumenie a podporu.

## Záver pre prax

Nádejné výsledky úspešnej imunoterapie však prinášajú prognostické dilemy v manažovaní pokročilých nádorov v populácii geriatrických onkologických pacientov.

- Mnohopočetné biologické a klinické parametre významne ovplyvňujú profil imunoterapie geriatrických onkologických pacientov.
- Vek, zhoršený výkonnostný stav, zmeny fyziologických funkcií ako napríklad pokles renálnych funkcií a kreatinín klírens ako súčasť procesu fyziologického starnutia sú závažné faktory pri rozhodovaní o liečebnej stratégii pokročilých nádorov v geriatrickom veku liečených imunoterapiou.

**V starobe a krehkosti nesmie byť obmedzená dostupnosť zdravotnej starostlivosti vrátane lekárskej. Vek nie je kritériom zmeny medicínskeho prístupu.**

## Literatúra

1. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:733-742.
2. Tedeschi B. Doctors Want to Give Their Cancer Patients Every Chance. But Are They Pushing Off Hard Talks Too Long? <https://www.pbs.org/newshour/health/doctors-want-give-cancer-patients-every-chance-pushing-off-hard-talks-long>. Accessed March 13, 2019.
3. Wachter R. The Problem With Miracle Cancer Cures. <https://www.nytimes.com/2018/04/19/opinion/sunday/problem-miracle-cancer-cures.html>. Accessed March 13, 2019.
4. The Lancet Oncology. Immunotherapy: hype and hope. *Lancet Oncol.* 2018;19:845.
5. Robert C, Schachter J, Long GV, et al; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372:2521-2532.
6. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509-2520.
7. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:2004-2012.
8. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372:320-330.
9. Diaz L, Gottfried M, Guimbaud R, et al. Efficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 5):v122-v141.
10. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al.; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823-1833.
11. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1540-1550.
12. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123-135.
13. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-1639.
14. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389:255-265.
15. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1483-1492.
16. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al.; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376:1015-1026.
17. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1803-1813.
18. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1182-1191.
19. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:e180013.
20. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389:2492-2502.
21. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2016;375:1856-1867.
22. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al.; KEYNOTE-087. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:2125-2132.
23. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1428-1439.
24. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2019;19:133-150.
25. Spencer KR, Wang J, Silk AW, et al. Biomarkers for immunotherapy: current developments and challenges. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:e493-e503.
26. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36:2326-2347.
27. Temel JS, Shaw AT, Greer JA. Challenge of prognostic uncertainty in the modern era of cancer therapeutics. *J Clin Oncol.* 2016;34:3605-3608.
28. Elias R, Karantanos T, Sira E, et al. Immunotherapy comes of age: immune aging and checkpoint inhibitors. *J Geriatr Oncol.* 2017;8:229-235.
29. Elias R, Giobbie-Hurder A, McCleary NJ, et al. Efficacy of PD-1 and PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis. *J Immunother Cancer.* 2018;6:26.
30. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, et al. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:30-37.
31. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378:158-168.
32. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5:95.
33. Gettinger SN, Horn L, Ramalingam SS, et al. Nivolumab (NIVO) safety profile: summary of findings from trials in patients (pts) with advanced squamous (SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer.* 2015;51:S631.
34. Singh H, Kim G, Maher VE, et al. FDA subset analysis of the safety of nivolumab in elderly patients with advanced cancers. *J Clin Oncol.* 2016;34 (suppl; abstr 10010).
35. Chuk M, Chang J, Theoret M. Silver Spring MD: Center for Drug Evaluation and Research. Application Number 125514. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125514Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125514Orig1s000MedR.pdf). Accessed April 6, 2019.
36. Spigel D, Schwartzberg L, Waterhouse D, et al. Is nivolumab safe and effective in elderly and PS2 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)? Results of CheckMate 153. *J Thorac Oncol.* 2017;12:S1287-S1288. Immunotherapy for Older Adults: When Does It Hinder Palliation?
37. Ning Y, Suzman D, Zhang L. Silver Spring, MD: FDA Center for Drug Evaluation and Research. Application Number 761034. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/761034Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761034Orig1s000MedR.pdf). Accessed April 6, 2019.
38. Betof AS, Nipp RD, Giobbie-Hurder A, et al. Impact of age on outcomes with immunotherapy for patients with melanoma. *Oncologist.* 2017;22:963-971.
39. Elias R, Hartshorn K, Rahma O, et al. Aging, immune senescence, and immunotherapy: a comprehensive review. *Semin Oncol.* 2018;45:187-200.
40. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:1721-1728.
41. Elias R, Rider J, Tan X, et al. Single agent and combination checkpoint inhibitors therapy: a post marketing safety analysis. *J Clin Oncol.* 2018;36(5\_suppl; abstr 125).

## Doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.

Klinika rádičnej a klinickej onkológie  
VOÚ, a. s.  
Rastislavova 43, 040 90 Košice  
wagnerova@vou.sk

