



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τις
ενδοκρिनοπάθειες επαγόμενες από την ανοσοθεραπεία σε ασθενείς
με καρκίνο**

A systematic review about immunotherapy induced endocrinopathies

ΧΑΝΤΖΑΡΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

Τριμελής Επιτροπή

Δοξάνη Χρυσούλα, Ακαδημαϊκός Υπότροφος στην Ιατρική Βιομετρία Π.Θ.

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Π.Θ

Ζιντζαράς Ηλίας, Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας Π.Θ

ΛΑΡΙΣΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2022

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
A2. ABSTRACT.....	4
B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	5
Γ. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	7
Γ1. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ.....	7
Γ2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	7
Γ3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	8
Γ4. ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	8
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	8
Δ1. ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ-ΣΥΝΟΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ.....	9
Δ2. ΕΙΔΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	9
Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	21
ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	23

A.ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η προσθήκη της ανοσοθεραπείας στις θεραπευτικές επιλογές της σύγχρονης ιατρικής έχει αλλάξει σημαντικά τον τρόπο αντιμετώπισης του καρκίνου, βελτιώνοντας τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών. Παρά το γεγονός ότι το προφίλ ασφαλείας είναι διαφορετικό από αυτό της χημειοθεραπείας, η ανοσοθεραπεία δεν είναι άμοιρη ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στόχος: Στόχος της συγκεκριμένης εργασίας είναι η αναζήτηση της συσχέτισης της ανοσοθεραπείας με παρενέργειες εκ του ενδοκρινικού συστήματος μέσω ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Μέθοδοι: Διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων Pubmed βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Αποτελέσματα: Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 101 μελέτες συνολικά. Τα δεδομένα της μελέτης ανέδειξαν ότι η συχνότερη ενδοκρινοπάθεια που σχετίζεται με την ανοσοθεραπεία αποτελεί ο υποθυρεοειδισμός, καθώς και ότι ο συνδυασμός ανοσοθεραπείας σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης κάποιας διαταραχής των ενδοκρινών αδένων, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία.

Συμπέρασμα: Αν και η ανοσοθεραπεία αδιαμφισβήτητα προσφέρει όφελος τόσο στην ποιότητα ζωής όσο και στην επιβίωση των ογκολογικών ασθενών, πρέπει να υπάρχει επαγρύπνηση αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και δη εκ του ενδοκρινικού συστήματος, καθώς αν και τις περισσότερες φορές είναι ήπιες, η καθυστέρηση της διάγνωσης μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμες βλάβες.

Λέξεις-Κλειδιά: καρκίνος, ανοσοθεραπεία, ενδοκρινοπάθειες

ABSTRACT

Introduction: The addition of immunotherapy to the therapeutic options of modern medicine has significantly changed the way cancer is treated, improving patient survival rates. Although the safety profile is different from that of chemotherapy, immunotherapy is not without side effects.

Aim: The purpose of this project is to conduct a thorough evaluation of the literature in search of the correlation of immunotherapy with side effects from the endocrine system.

Methods: Based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations, a systematic literature review was carried out in the Pubmed database.

Results: This survey incorporates 101 studies in all. The data of the study showed that the most common endocrinopathy associated with immunotherapy is hypothyroidism and that immunotherapy in combination is linked to a greater incidence of various endocrinopathies.

Conclusion: Although immunotherapy has unquestionably improved the longevity of cancer sufferers, there must be vigilance regarding adverse effects, especially from the endocrine system, since although most of the time they are mild, the delay in diagnosis can cause irreversible damage.

Keywords: cancer, immunotherapy, endocrinopathies

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος αποτελεί μια ετερογενή νόσο με πολυπαραγοντική αιτιολογία και ένα από τα βασικά αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η τεράστια πρόοδος στη μοριακή βιολογία, στη γενετική και οι νέες φαρμακοτεχνικές που παρατηρούνται τα τελευταία χρόνια μεταφράζεται σε ραγδαία εξέλιξη στη διάγνωση και αντιμετώπιση πολλών τύπων καρκίνου. Ύστερα από πολλά χρόνια χρήσης της κλασικής χημειοθεραπείας το πεδίο μεταβάλλεται με την προσθήκη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων με στοχευμένους βιολογικούς παράγοντες, οι οποίοι αυξάνουν την προσδοκία για βελτίωση των ποσοστών ίασης των ασθενών με κακοήθεια. Θεμελιώδη ρόλο στη στοχευμένη θεραπεία διαδραματίζει η ανοσοθεραπεία, η οποία στοχεύει στο ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του ασθενούς διεγείροντας τα T-λεμφοκύτταρα να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα.

Βασικός πυλώνας της ανοσοθεραπείας αποτελούν φάρμακα που αναστέλλουν τα σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος.

Πρόκειται για μόρια που εκφράζονται από κύτταρα και διαδραματίζουν ουσιώδη ρόλο στην ομοιόσταση του ανοσοποιητικού συστήματος και ως απόρροια αυτού του οργανισμού. Τα σημεία, αυτά, ελέγχου αποτρέπουν το ανοσοποιητικό σύστημα από το να διακρίνει τα νεοπλασματικά κύτταρα από τα φυσιολογικά και να τα εξαλείψει. Αναστέλλοντας, λοιπόν, τα σημεία ελέγχου καθίσταται εκ νέου εφικτή η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος να στραφεί έναντι των νεοπλασματικών κυττάρων. Στόχοι των αναστολέων είναι το κυτταροτοξικό αντιγόνο 4 των T-λεμφοκυττάρων (CTLA-4), ο υποδοχέας της πρωτεΐνης προγραμματισμένου θανάτου (PD-1), καθώς και η σύνδεση του υποδοχέα PD-1 με το συνδέτη του, PDL-1.

Τα τελευταία χρόνια, η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων που αναστέλλουν τα εν λόγω σημεία ελέγχου έχει φέρει επανάσταση στη θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με καρκίνο.

Παρά την πληθώρα των πλεονεκτημάτων, ωστόσο, που προσφέρει η ανοσοθεραπεία, αξίζει να σημειωθεί και το διόλου ευκαταφρόνητο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών με το οποίο έχει συσχετιστεί. Οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες (iRAEs) μπορούν να επηρεάσουν πολλά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Κατά κύριο λόγο, επηρεάζουν το δέρμα, το γαστρεντερικό σύστημα, το αναπνευστικό και το ενδοκρινικό σύστημα, ενώ αναφέρονται και περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών από τους νεφρούς, το νευρικό, το καρδιαγγειακό και μυοσκελετικό σύστημα.

Μία από τις πιο διαδεδομένες ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με ICI είναι οι ενδοκриноπάθειες.

Η θεραπεία με ICI έχει συνδεθεί με υποφυσίτιδα, δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, σακχαρώδη διαβήτη με έλλειψη ινσουλίνης και πρωτοπαθή επινεφριδιακή

ανεπάρκεια. Η θεραπεία με αντι-CTLA-4 σχετίζεται κυρίως με την υποφυσίτιδα, ενώ η θεραπεία με αντι-PD-1 σχετίζεται ιδιαίτερα με τη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Ο σακχαρώδης διαβήτης και η πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια είναι ασυνήθιστες ενδοκρινικές παρενέργειες της θεραπείας με ICI, αλλά μπορεί να είναι θανατηφόρες εάν δεν εντοπιστούν και αντιμετωπιστούν γρήγορα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η θεραπεία αντι-CTLA-4 και αντι-PD-1 σε συνδυασμό συνδέεται με το υψηλότερο ποσοστό ενδοκρινοπαθειών που σχετίζονται με το ICI. Οι ακριβείς διεργασίες που προκαλούν αυτά τα ενδοκρινικά irAE είναι ακόμη άγνωστες.

Αρκετοί αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (ICIs) έχουν λάβει άδεια από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ για την αντιμετώπιση ενός ευρέος φάσματος καρκίνων.

Προς το παρόν, 6 ICIs έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία διαφόρων νεοπλασμάτων: ipilimumab (αναστολέας CTLA-4), nivolumab (αναστολέας PD-1), pembrolizumab (αναστολέας PD-1), atezolizumab (αναστολέας PDL-1), avelumab (αναστολέας PDL-1), durvalumab (αναστολέας PDL-1).

Καθώς η χρήση των ICIs στην κλινική πράξη αυξάνεται συνεχώς και λαμβάνοντας υπόψιν τη δυνητικά θανάσιμη έκβαση των ενδοκρινοπαθειών που μένουν αδιάγνωστες, πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση μελετών των ήδη εγκεκριμένων ICIs σε ασθενείς με καρκίνο συμπαγών οργάνων για εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ενδοκρινοπάθειας.

Γ. ΜΕΘΟΔΟΙ

Γ1. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφία στη βάση δεδομένων Pubmed με στόχο την ανεύρεση μελετών με καταγεγραμμένες ανεπιθύμητες ενέργειες επαγόμενες από την ανοσοθεραπεία που αφορούν στο ενδοκρινικό σύστημα. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι όροι: “nivolumab”, “ipilimumab”, “atezolizumab”, “pembrolizumab”, “avelumab”, “durvalumab”.

Δεν τέθηκε χρονικός περιορισμός ως προς την ημερομηνία, ενώ η τελευταία αναζήτηση πραγματοποιήθηκε 01 Ιουνίου 2022. Η γλώσσα όλων των μελετών έπρεπε να είναι η Αγγλική. Η αναζήτηση έγινε για τους προαναφερόμενους 5 παράγοντες, καθώς αυτοί ήταν οι μόνοι εγκεκριμένοι από τον FDA κατά τη διεξαγωγή της παρούσας ανασκόπησης.

Ύστερα από αδρό έλεγχο του τίτλου και της περίληψης κάθε άρθρου και εφόσον τα άρθρα πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη εξετάστηκαν εξ'ολοκλήρου ενδελεχώς.

Γ2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΜΕΛΕΤΩΝ

Τα εξής κριτήρια απαιτούνταν για την ένταξη στην ανασκόπηση:

- 1) κλινικές μελέτες και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες
- 2) μελέτες που διερευνούν τη χρήση των προηγουμένως αναφερθέντων αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (ICI)
- 3) μελέτες που αναφέρουν ξεκάθαρα της ανεπιθύμητες ενέργειες εκ του ενδοκρινικού συστήματος στα δεδομένα ασφαλείας
- 4) μελέτες δημοσιευμένες στην Αγγλική γλώσσα
- 5) μελέτες που αφορούν ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 18 ετών

Γ3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΩΝ

Μελέτες με τουλάχιστον ένα εκ των κάτωθι κριτηρίων αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη ανασκόπηση:

- 1) μελέτες με συνδυασμό ανοσοθεραπείας με άλλο παράγοντα (χημειοθεραπεία, αναστολείς τυροσινικής κινάσης, ακτινοβολία)
- 2) δεν ανέφεραν με σαφήνεια ανεπιθύμητες ενέργειες από το ενδοκρινικό σύστημα
- 3) δεν ανέφεραν το βαθμό σοβαρότητας της ανεπιθύμητης ενέργειας (severity grading)
- 4) δεν ήταν διαθέσιμο ολόκληρο το κείμενο της μελέτης
- 5) συνολικός αριθμός ασθενών υπό μελέτη λιγότερος από 100

Γ4.ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Για τις μελέτες οι οποίες συμπεριελήφθησαν τελικά στην ανασκόπηση καταγράφηκε το έτος δημοσίευσης, τα ονόματα των συγγραφέων, το υπό μελέτη φάρμακο, ο αριθμός των συμμετεχόντων και ο αριθμός των ατόμων οι οποίοι εμφάνισαν την εκάστοτε ανεπιθύμητη ενέργεια.

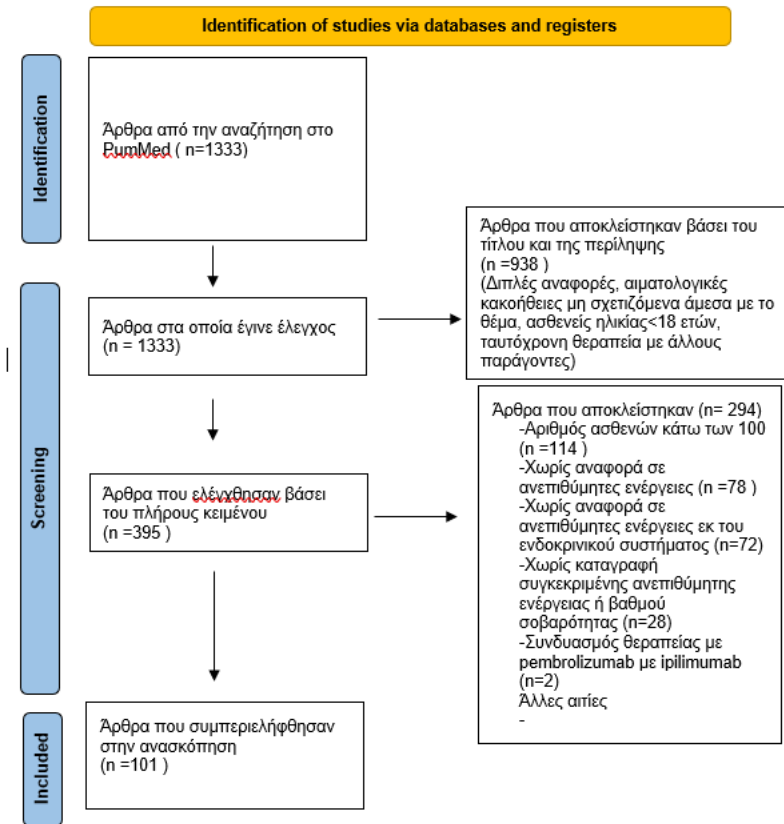
Η συστηματική ανασκόπηση βασίστηκε στις κατευθυντήριες γραμμές Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA).

Δ.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δ1.ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ-ΣΥΝΟΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ

Η αναζήτηση αρχικά στη βάση δεδομένων Pubmed είχε ως αποτέλεσμα την ανεύρεση 1333 άρθρων. Μετά από ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων του εκάστοτε άρθρου και λαμβάνοντας υπόψιν τα κριτήρια αποκλεισμού που έχουν τεθεί στο σχεδιασμό της ανασκόπησης αποκλείστηκαν 938 μελέτες. Εν συνεχεία, έγινε έλεγχος ολόκληρων των άρθρων και μετά από αποκλεισμό 294 μελετών, τα αποτελέσματα περιορίστηκαν σε 101. Η ανασκόπηση, λοιπόν, βασίστηκε, σε αυτά τα 101 άρθρα. Πιο συγκεκριμένα, 114 μελέτες συμπεριελάμβαναν αριθμό ασθενών λιγότερο από 100, 178 άρθρα δεν είχαν αναφορά σε ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν είχαν σαφή αναφορά σε συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια ή δεν ανέφεραν το βαθμό σοβαρότητας, ενώ 2 μελέτες αποκλείστηκαν καθώς μελετούσαν τη συγχorήγηση pembrolizumab (αντι-PDL1) και ipilimumab (αντι-CTLA-4).

Το διάγραμμα ροής για την αναζήτηση και τον αποκλεισμό των μελετών φαίνεται στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1

Δ2.ΕΙΔΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μετά από αξιολόγηση των τίτλων και του περιεχομένου των μελετών, στην τελική ανάλυση της συστηματικής ανασκόπησης συμπεριελήφθησαν 101 μελέτες. Από τις μελέτες αυτές 10 μελέτες αφορούσαν στη χρήση του atezolizumab (n=3887 ασθενείς), 6 μελέτες αφορούσαν στο durvalumab (n=1698 ασθενείς), 6 μελέτες στο avelumab (n=1417 ασθενείς), 41 στο pembrolizumab (n=15129 ασθενείς), 23 στο nivolumab (n=10027 ασθενείς), 7 στο ipilimumab (n=4878 ασθενείς) και 8 στην ταυτόχρονη χορήγηση nivolumab και ipilimumab (n=2792 ασθενείς).

Συνολικά, λοιπόν, μελετήθηκαν 37036 ασθενείς από όλες τις μελέτες. Να σημειωθεί ότι κάποιες μελέτες συμπεριελάμβαναν και ασθενείς οι οποίοι έλαβαν άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες, αλλά όχι στα υπό μελέτη σκέλη.

Ο αριθμός ασθενών κάθε μελέτης κυμαινόταν από 103 έως 2117 (μέσος αριθμός ασθενών ανά μελέτη 339). Οι πιο συχνόί τύποι καρκίνου στις μελέτες που εξετάστηκαν ήταν το μελάνωμα (21 μελέτες, 14156 ασθενείς), ο μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (22 μελέτες, 10347 ασθενείς) και ο ουροθηλιακός καρκίνος (14 μελέτες, 4609 ασθενείς).

Στον πίνακα 1 συνοψίζονται οι μελέτες αναφορικά με τις ενδοκρinoπάθειες επαγόμενες από το atezolizumab.

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΤΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΥΠΟΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ	ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ	ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	ΥΠΟΦΥΣΙΤΙΔΑ	ΣΔ
Fehrenbacher et al[1]	2016	ΜΜΚΠ	142	8 (any grade) 1(gr3/4)	1(any grade)	0	0	0
Peters et al[2]	2017	ΜΜΚΠ	659	30(any grade) 2(gr3/4)	0	0	0	0
Balar et al[3]	2017	Ουροθηλιακός καρκίνος	119	8(any grade) 0 (gr3/4)	0	0	0	0
Emens et al[4]	2018	Καρκίνος μαστού	116	5(any grade) 0(gr3/4)		1(gr3/4)		1(gr3/4)
McDermott et al[5]	2018	Νεφροκυτταρικός καρκίνος	103	15(any grade) 0(gr3/4)	5(any grade)	0	0	0
Fehrenbacher et al[6]	2018	ΜΜΚΠ	609	29(any grade)	9(any grade)	3(any grade)		
Spigel et al[7]	2018	ΜΜΚΠ	137	1(gr3/4)				
Sternberg et al[8]	2019	Ουροθηλιακός καρκίνος	997	60 (any grade) 1(gr3)				
Ardizzoni et al[9]	2020	ΜΜΚΠ	615	7(any grade)		1 (any grade) 1(gr3/4)		
Bellmunt et al[10]	2021	Ουροθηλιακός καρκίνος	390			1(gr3)		1(gr3)
ΣΥΝΟΛΟ			3887	163(any grade) 5(gr3/4)	15(any grade)	4(any grade) 2(gr3/4)		2(gr3/4)

Πίνακας 1

Από τις 10 μελέτες που αφορούσαν στο atezolizumab, το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών εμφάνισε υποθυρεοειδισμό, ενώ κανένας εκ των ασθενών δεν διαγνώστηκε με υποφυσίτιδα. Πιο συγκεκριμένα, υποθυρεοειδισμός διαπιστώθηκε σε ένα ποσοστό 4.1% με σοβαρού βαθμού (grade 3 ή 4) να αφορά στο 0.12%. Δεύτερη σε συχνότητα ενδοκρinoπάθεια που παρατηρήθηκε ήταν ο υπερθυρεοειδισμός, σε ποσοστό 0.38%, χωρίς ωστόσο περιπτώσεις σοβαρού βαθμού.

Ο μέσος αριθμός των ασθενών ανά μελέτη ήταν 388 (103-997). Οι 5 εκ των 10 μελετών αφορούσαν ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, ενώ οι υπόλοιπες αφορούσαν ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνωμα (3 μελέτες), διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα νεφρού (1 μελέτη) και καρκίνο μαστού (1 μελέτη).

Στον πίνακα 2 συνοψίζονται οι μελέτες με ενδοκρinoπάθειες σχετιζόμενες με λήψη Durvalumab.

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΤΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	ΥΠΟΦΥΣΙΤΙΔΑ	ΣΔ
Antonia et al[11]	2017	ΜΜΚΠ	475	55(any grade) 1(gr3/4)				
Antonia et al[12]	2019	ΜΜΚΠ	304	25(any grade)	11(any grade)	1(any grade)		
Zandberg et al[13]	2019	Καρκίνος κεφαλής τραχήλου	112	10(any grade)	3(any grade)			
Ferris et al[14]	2020	Καρκίνος κεφαλής τραχήλου	237	27(any grade)				
Garassino et al[15]	2020	ΜΜΚΠ	444	36(any grade)				
Planchard et al[16]	2020	ΜΜΚΠ	126	6(any grade)	2(any grade)	1(gr3)		
ΣΥΝΟΛΟ			1698	159(any grade)	16(any grade)	1(any grade) 1(gr3/4)		

Πίνακας 2

Από τις 6 μελέτες που συμπεριελήφθησαν προκύπτει ότι η ενδοκρinoπάθεια που συσχετίζεται περισσότερο με τη χορήγηση durvalumab είναι ο υποθυρεοειδισμός, σε ποσοστό 9,36%, ενώ δεύτερη σε συχνότητα είναι ο υπερθυρεοειδισμός. Από τις εν λόγω μελέτες δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις ασθενών με υποφυσιτίδα ή διαβήτη.

Ο μέσος αριθμός ασθενών ανά μελέτη ήταν 283 (εύρος 112-475). Οι 4 μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και 2 μελέτες ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου.

Ακολούθως, στον πίνακα 3 παρατηρούμε τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση με χορήγηση avelumab.

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΤΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	ΥΠΟΦΥΣΙΤΙΔΑ	ΣΔ
Chung et al[17]	2019	Γαστρικός καρκίνος	150			2(any grade) 1(gr3/4)		
Disis et al[18]	2019	Καρκίνος ωοθηκών	125	8(any grade)				
Park et al[19]	2021	ΜΜΚΠ	393	20(any grade) 1(gr3/4)	5(any grade)	2(any grade) 1(gr3/4)		
Patel et al[20]	2021	Ουροθηλιακός καρκίνος	249	10(any grade)	2(any grade)	1(grade3/4)		
Powles et al[21]	2020	Ουροθηλιακός καρκίνος	344	40(any grade) 1(gr3/4)				
Verschraegen [22]	2019	ΜΜΚΠ	156	14(any grade)	1(any grade)			
ΣΥΝΟΛΟ			1417	92(any grade) 2(gr3/4)	8(any grade)	4(any grade) 3(gr3/4)		

Πίνακας 3

Στην κατηγορία αυτή συμπεριελήφθησαν 6 μελέτες, από τις οποίες συμπεράναμε ότι η ενδοκρinoπάθεια που σχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με τη χρήση avelumab είναι ο υποθυρεοειδισμός, σε ποσοστό 6,45%, ενώ ακολουθούν σε συχνότητα ο υπερθυρεοειδισμός (0,56%) και η επινεφριδιακή ανεπάρκεια (0,28%) με 3 περιπτώσεις grade3/4.

Ο μέσος αριθμός ασθενών ανά μελέτη ήταν 236 (εύρος 125-393). Οι 2 μελέτες αφορούσαν ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, 2 μελέτες ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο, 1 μελέτη ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών και 1 ασθενείς με γαστρικό καρκίνο.

Στον πίνακα 4 συνοψίζονται οι μελέτες με ενδοκρinoπάθειες επαγόμενες από τη χορήγηση pembrolizumab.

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΤΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΥΠΟΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ	ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ	ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	ΥΠΟΦΥΣΙΤΙΔΑ	ΣΔ
Herbst et al [23]	2015	ΜΜΚΠ	682	56(any grade)	32(any grade) 1(gr3/4)	5(any grade) 1(gr3/4)	2(any grade) 2(gr3/4)	3 (any grade) 2(gr3/4)
Robert et al [24]	2015	Μελάνωμα	555	52(any grade) 1(gr3/4)	27(any grade)		3(any grade) 2(gr3/4)	2 (any grade)
Ribas et al [25]	2015	Μελάνωμα	357	26(any grade)	9(any grade)		2(any grade) 1(gr3/4)	
Garon et al[26]	2015	ΜΜΚΠ	495	34(any grade) 1(gr3/4)	9(any grade)			
Robert et al[27]	2014	Μελάνωμα	173	7(any grade)	3(any grade)	1(any grade) 1(gr3/4)	2(any grade) 1(gr3/4)	
Barone et al[28]	2017	Μελάνωμα	2117	165(any grade)	61(any grade)			
Bauml et al[29]	2017	Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου	171	16(any grade)				1(gr4)
Chuk et al[30]	2017	Μελάνωμα	411	34(gr3/4)	4(gr3/4)		2(gr3/4)	
Hamid et al[31]	2017	Μελάνωμα	357	27(any grade)				
Reck et al[32]	2017	ΜΜΚΠ	154	14(any grade)	12(any grade)		1(any grade) 1(gr3/4)	1(gr3/4)
Sul et al[33]	2016	ΜΜΚΠ	961	38(any grade)	10(any grade)		1(any grade)	
Gangadhar et al[34]	2017	μελάνωμα	947	9(any grade)	2(any grade)	7(any grade)	2(any grade)	
Bellmunt et al[35]	2017	Ουροθηλιακός καρκίνος	266	17(any grade)	10(any grade)	1(any grade) 1(gr3/4)		
Fuchs et al[36]	2018	Γαστρικός καρκίνος	259	20(any grade) 1(gr3/4)				
Shitara et al[37]	2018	Γαστρικός καρκίνος	294	23(any grade)	12(any grade)		4(any grade) 2(gr3/4)	1 (any grade)
Cohen et al[38]	2019	Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου	246	37(any grade) 1(gr3/4)	5(any grade)			
Adams et al[39]	2019	Καρκίνος μαστού	170	20(any grade)	9(any grade)			1 (any grade) 1(gr3/4)
Long et al[40]	2019	Μελάνωμα	352			3(any grade)	1(any grade) 3(gr3/4)	
Finn et al[41]	2020	ΗΚΚ	279	14(any grade) 1(gr3/4)	9(any grade)	2(any grade)	2(any grade) 1(gr3/4)	1 (any grade) 1(gr3/4)
Andre et al[42]	2020	Καρκίνος παχέος εντέρου	153	19(any grade)				
Vuky et al[43]	2020	Ουροθηλιακός καρκίνος	249	37(any grade)				
Naing et al[44]	2020	Σπάνιοι όγκοι	127	14(any grade)	4(any grade)			
Grivas et al[45]	2020	Ουροθηλιακός καρκίνος	370	53(any grade)	20(any grade)			
Kojima et al[46]	2020	Καρκίνος οισοφάγου	314	33(any grade)				
Garon et al[47]	2019	ΜΜΚΠ	550	49(any grade)	11(any grade)			
Matulonis et al[48]	2020	Καρκίνος ωοθηκών	376	41(any grade) 1(gr3/4)	25(any grade)	1(any grade)	2(gr3/4)	2(gr3/4)

Shitara et al[49]	2020	Γαστρικός καρκίνος	254	19(any grade) 1(gr3/4)				
Wu et al[50]	2020	ΜΜΚΠ	128	15(any grade)	7(any grade) 1(gr3/4)			
Fradet et al[51]	2019	Ουροθηλιακός καρκίνος	266	19(any grade)				
Burtneess et al[52]	2019	Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου	300	55(any grade)				
Marabelle et al[53]	2020	MSI-H μη-κολοορθικός καρκίνος	233	21(any grade)	12(any grade) 1(gr3/4)			2 (any grade) 1(gr3/4)
Le et al[54]	2019	Καρκίνος παχέος εντέρου	124	14(any grade)	9(any grade)			
Antonarakis et al[55]	2019	Καρκίνος προστάτη	258	6(any grade) 1(gr3/4)	6(any grade)	2(any grade)	3(any grade) 2)gr3/4)	1 (any grade) 1(gr3/4)
Mehra et al[56]	2018	Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου	192	19(any grade)		2(any grade)		1 (any grade)
Grob et al[57]	2020	Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων	105		3(any grade)		3(any grade) 1(gr3/4)	
Yap et al[58]	2021	Μεσοθηλίωμα	118	11(any grade)	4(any grade)			
Herbst et al[59]	2021	ΜΜΚΠ	682	60(any grade)	33(any grade) 1(gr3/4)		4(any grade) 3(gr3/4)	3 (any grade) 3(gr3/4)
Hughes et al[60]	2021	Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων	159	14(any grade)	5(any grade)	4(any grade) 1(gr3/4)	2(any grade)	1 (any grade) 1(gr3/4)
Strosberg et al[61]	2020	Νευροενδοκρινείς όγκοι	107	11(any grade)	4(any grade)	2(any grade) 1(gr3/4)		
Winer et al[62]	2021	Καρκίνος μαστού	309	23(any grade) 1(gr3/4)	11(any grade)	2(any grade) 1(gr3/4)		1(gr3/4)
Eggermont et al[63]	2018	Μελάνωμα	509	73(any grade)	52(any grade) 1(gr3/4)	5(any grade) 1(gr3/4)	11(any grade) 3(gr3/4)	5 (any grade) 5(gr3/4)
ΣΥΝΟΛΟ			15.129	1181(any grade) 43(gr3/4)	416(any grade) 9(gr3/4)	37(any grade) 7(gr3/4)	43(any grade) 26(gr3/4)	24 (any grade) 20(gr3/4)

Πίνακας 4

Στην ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 41 μελέτες με χρήση pembrolizumab. Βάσει των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών καταλήξαμε ότι από τους ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισε υποθυρεοειδισμό ως ανεπιθύμητη ενέργεια (7,8% με το 0,28% να αντιστοιχεί σε σοβαρού βαθμού υποθυρεοειδισμό). Ακολουθως, με φθίνουσα σειρά, ένα ποσοστό ασθενών

εμφάνισε υπερθυροειδισμό (2,74%), υποφυσίτιδα (0,28%), επινεφριδιακή ανεπάρκεια(0,24%) και διαβήτη (0,15%). Οι περισσότερες μελέτες πραγματοποιούνται τη χρήση remtrobrolizumab σε ασθενείς με μελάνωμα (9 μελέτες) και μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (7 μελέτες), ενώ οι υπόλοιπες ασθενείς με γαστρικό καρκίνο, κολο-ορθικό καρκίνο, ουροθηλιακό καρκίνο, καρκίνο μαστού και καρκίνο κεφαλής-τραχήλου. Ο μέσος αριθμός ασθενών ανά μελέτη υπολογίστηκε σε 369 (εύρος 107-2117).

Στον πίνακα 5 συνοψίζονται οι μελέτες με nivolumab.

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΤΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	ΥΠΟΦΥΣΙΤΙΔΑ	ΣΔ
Larkin et al[64]	2015	Μελάνωμα	313	27(any grades)	13(any grades)	0	2(any grades)	0
Motzer et al[65]	2016	Νεφροκυτταρικός καρκίνος	406	33(any grades) 2(gr3/4)	10(any grades)	8(any grades) 3(gr3/4)	2(any grades) 1(gr3/4)	6(any grades) 3(gr3/4)
Borghaei et al[66]	2015	ΜΜΚΠ	287	19(any grade)	4(any grade)			
Motzer et al[67]	2015	Νεφροκυτταρικός καρκίνος	167	10(any grade) 1(gr3/4)				
Weber et al[68]	2015	Μελάνωμα	268	15(any grade)	5(any grade)			
Robert et al[69]	2015	Μελάνωμα	206	9(any grade)	7(any grade) 1(gr3/4)		1(any grade) 1(gr3/4)	1(all grade)
Rizvi et al[70]	2015	ΜΜΚΠ	117	3(any grade)		1(any grade) 1(gr3/4)		
Topalian et al[71]	2012	Συμπαγείς όγκοι	296	7(any grade) 1(gr3/4)	3(any grade) 1(gr3/4)			
Kang et al[72]	2017	Γαστρικός καρκίνος	330	10(any grade)	2(any grade)			
Sharma et al[73]	2017	Ουροθηλιακός καρκίνος	270	21(any grade)				
Ascierto et al[74]	2018	Μελάνωμα	206	13(any grade)				
Hodi et al[75]	2018	Μελάνωμα	313	32(any grade)	14(any grade)	2(any grade) 2(gr3/4)	1(any grade) 1(gr3/4)	
Larkin et al[76]	2018	Μελάνωμα	268	19(any grade)				
Nathan et al[77]	2019	Μελάνωμα	1008	102(any grade) 2(gr3/4)		7(any grade) 4(gr3/4)	6(any grade) 4(gr3/4)	2(any grade) 2(gr3/4)
Waterhouse et al [78]	2018	ΜΜΚΠ	1420	29(any grade)				
Felip et al[79]	2020	ΜΜΚΠ	811	54(any grade) 1(gr3/4)				

Fennel et al[80]	2021	Μεσοθηλίωμα	221	10(any grade) 1(gr3/4)				
Galsky et al[81]	2021	Ουροθηλιακός καρκίνος	270	23(any grade)		4(any grade) 2(gr3/4)		1(any grade)
Kelly et al[82]	2021	Γαστρικός καρκίνος	532	50(any grade)	35(any grade)			
Ohyama et al[83]	2020	Ουροθηλιακός καρκίνος	270	23(any grade)	11(any grade)	4(any grade) 2(gr3/4)		2(any grade)
Pelosof et al[84]	2021	Καρκίνος οισοφάγου	209	23(any grade)				
Satoh et al [85]	2020	Γαστρικός καρκίνος	330	11(any grade) 1(gr3/4)	2(any grade)			
Bajorin et al[86]	2021	Ουροθηλιακός καρκίνος	353	34(any grade)	33(any grade)			
Hellman et al[87]	2018	ΜΜΚΠ	391	25(any grade) 1(gr3/4)				
Wolchock et al[88]	2018	Μελάνωμα	313	33(any grade)	14(any grade)		2(any grade) 1(gr3/4)	
Ascierto et al[89]	2020	Μελάνωμα	452	1(any grade)			1(any grade)	
ΣΥΝΟΛΟ			10027	636(any grade) 10(gr3/4)	153(any grade) 2(gr3/4)	26(any grade) 14(gr3/4)	15(any grade) 8(gr3/4)	12(any grade) 5(gr3/4)

Πίνακας 5

Από την ανασκόπηση των ανωτέρω 26 μελετών συμπεράναμε ότι η πιο συχνή ενδοκρinoπάθεια σχετιζόμενη με τη χορήγηση nivolumab είναι ο υποθυρεοειδισμός (σε ποσοστό 6,34%) με ένα ποσοστό 0,09% να αντιστοιχεί σε σοβαρού βαθμού υποθυρεοειδισμό. Υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε ποσοστό 1,52% (0,01% σοβαρού βαθμού), ενώ σε μικρότερα αλλά όχι μηδενικά ποσοστά παρατηρήθηκε η εμφάνιση επινεφριδιακής ανεπάρκειας (0,25% με 0,13% να αντιστοιχεί σε σοβαρού βαθμού), υποφυσιτίδα (0,14% με 0,07% να αφορά σε σοβαρού βαθμού), καθώς και διαβήτη (0,11% με 0,04% να αντιστοιχεί σε σοβαρού βαθμού).

Ο μέσος όρος ασθενών κάθε μελέτης υπολογίστηκε σε 385(εύρος 117-1420). Από τις 26 μελέτες που συμπεριελήφθησαν οι 9 αφορούσαν ασθενείς με μελάνωμα, οι 5 ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα, 4 ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνωμα, 4 ασθενείς με καρκίνο στομάχου ή οισοφάγου, 2 ασθενείς με διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα νεφρού, 1 ασθενείς με μεσοθηλίωμα και 1 ασθενείς με όγκους συμπαγών οργάνων.

Στον πίνακα 6 συνοψίζονται οι μελέτες με ipilimumab.

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΤΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	ΥΠΟΦΥΣΙΤΙΔΑ	ΣΔ
Ascierto et al[90]	2017	Μελάνωμα	726	14(any grade) 1(gr3/4)		6(any grade) 1(gr3/4)	19(any grade) 17(gr3/4)	
Eggermont et al[91]	2016	Μελάνωμα	471				77(any grade) 21(gr3/4)	
Fizazi et al[92]	2020	Καρκίνος προστάτη	393	9(any grade) 2(gr3/4)				
Hodi et al[93]	2010	Μελάνωμα	131	2(any grade)		2(any grade)	2(any grade) 2(gr3/4)	
Kwon et al[94]	2014	Καρκίνος προστάτη	393	9(any grade) 2(gr3/4)		6(any grade) 2(gr3/4)		
Tarhini et al[95]	2019	Μελάνωμα	1019	161(any grade) 8(gr3/4)	53(any grade) 1(gr3/4)	125(any grade) 29(gr3/4)	124(any grade) 57(gr3/4)	
Zimmer et al[96]	2015	Μελάνωμα	103	1(any grade)			4(any grade) 1(gr3/4)	
Hodi et al[75]	2018	Μελάνωμα	311	14(any grade)	3(any grade)	3(any grade) 1(gr3/4)	7(any grade) 5(gr3/4)	
Larkin et al[64]	2015	Μελάνωμα	311	13(any grade)				
Robert et al[24]	2015	Μελάνωμα	256	5(any grade)	6(any grade) 1(gr3/4)		6(any grade) 4(gr3/4)	
Wolchock et al[88]	2018	Μελάνωμα	311	14(any grade)	3(any grade)		12(any grade) 5(gr3/4)	
Ascierto et al[89]	2020	Μελάνωμα	453	1(any grade)			1(any grade)	
ΣΥΝΟΛΟ			4878	243(any grade) 13(gr3/4)	65(any grade) 2(gr3/4)	142(any grade) 33(gr3/4)	252(any grade) 110(gr3/4)	

Πίνακας 6

Από τις 12 μελέτες για τη χρήση ipilimumab που ανασκοπήθηκαν, συμπεράναμε ότι η ενδοκρinoπάθεια που εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι-CTLA4 είναι η υποφυσίτιδα. Πιο συγκεκριμένα, η εμφάνιση της υποφυσίτιδας υπολογίστηκε σε ποσοστό 5,16% στο δείγμα των ασθενών που μελετήθηκαν, ενώ σοβαρού βαθμού υποφυσίτιδα υπολογίστηκε σε ένα ποσοστό 2,25%. Δεύτερη σε συχνότητα διαταραχή ήταν ο υποθυρεοειδισμός σε ποσοστό 4,98% (0,26%σοβαρού βαθμού), ενώ ακολούθησε η επινεφριδιακή ανεπάρκεια σε ποσοστό 2,91% (0,67% σοβαρού βαθμού) και ο υπερθυρεοειδισμός σε ποσοστό 1,33% (0,04% σοβαρού βαθμού). Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις ασθενών με διαβήτη μετά από λήψη ipilimumab. Η πλειοψηφία αφορούσε ασθενείς με μελάνωμα (10 μελέτες), ενώ 2 μελέτες αντιστοιχούσαν σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη. Ο μέσος αριθμός ασθενών ανά μελέτη ήταν 406 (εύρος 131-1019).

Στον πίνακα 7 συνοψίζονται οι μελέτες με ταυτόχρονη χορήγηση nivolumab/ipilimumab.

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΤΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΥΠΟΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ	ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ	ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	ΥΠΟΦΥΣΙΤΙΔΑ	ΣΔ
Antonia et al[97]	2016	ΜΚΠ	115	14(any grade) 1(gr3/4)	10(any grade)	3(any grade) 1(gr3/4)		
Baas et al[98]	2021	Μεσοθηλίωμα	300	32(any grade)				
Hellman et al[87]	2018	Καρκίνος πνεύμονα	576	67(any grade) 2(gr3/4)				
Hodi et al[75]	2018	Μελάνωμα	313	53(any grade) 1(gr3/4)	32(any grade) 3(gr3/4)	5(any grade) 5(gr3/4)	19(any grade) 5(gr3/4)	
Morse et al[99]	2019	Καρκίνος παχέος εντέρου	119	17(any grade) 1(gr3/4)	14(any grade)	5(any grade)	3(any grade) 2(gr3/4)	
Motzer et al[100]	2020	Διαγοκυτταρικό Καρκίνωμα νεφρού	547	87(any grade) 2(gr3/4)	57(any grade) 2(gr3/4)	17(any grade) 9(gr3/4)	7(any grade) 13(gr3/4)	4(any grade)
Larkin et al[64]	2015	Μελάνωμα	313	47(any grade) 1(gr3/4)	31(any grade) 3(gr3/4)		24(any grade) 5(gr3/4)	
Sharma et al[101]	2019	Ουροθηλιακό καρκίνωμα	196	26(any grade)	19(any grade)			
Wolchok et al[88]	2018	Μελάνωμα	313	53(any grade) 1(gr33/4)	35(any grade) 3(gr3/4)		23(any grade) 5(gr3/4)	
ΣΥΝΟΛΟ			2792	396(any grade) 9(gr3/4)	198(any grade) 11(gr3/4)	30(any grade) 14(gr3/4)	76(any grade) 30(gr3/4)	4(any grade)

Πίνακας 7

Από τις ανωτέρω 9 μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση για τη συγχορήγηση nivolumab/ipilimumab διεξήχθη το συμπέρασμα ότι ο υποθυρεοειδισμός αποτελεί την πιο συχνά εμφανιζόμενη διαταραχή, σε ποσοστό 14,1 % (σοβαρού βαθμού 0,32%). Από τις υπόλοιπες διαταραχές των ενδοκρινών αδένων που εξετάστηκαν, η εμφάνιση υπερθυρεοειδισμού υπολογίστηκε σε ποσοστό 7,09%(σοβαρού βαθμού 0,39%), επινεφριδιακής ανεπάρκειας σε ποσοστό 1,07%(σοβαρού βαθμού 0,5%), υποφυσιτίδα σε ποσοστό 2,72% (σοβαρού βαθμού 1,07%) και τέλος διαβήτης σε ποσοστό 0,14%.

Ο μέσος όρος ασθενών για κάθε μελέτη ήταν 310 (εύρος 115-576).

Ε.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η εκτίμηση των ποσοστών εμφάνισης των πιο συχνών ενδοκρinoπαθειών που σχετίζονται με τη λήψη αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος σε ασθενείς με καρκίνο. Παρά το γεγονός ότι οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια τόσο στο σχεδιασμό τους όσο και στα χαρακτηριστικά των ασθενών, εύλογα συμπεραίνει κανείς ότι το ποσοστό των ενδοκρινικών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό θεραπείας (anti-PD1 και anti-CTLA4) συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία.

Όσον αφορά στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία, αξίζει να σημειωθεί ότι το ποσοστό των διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας ήταν υψηλότερο με τη χρήση anti-PD1/anti-PDL1, ενώ το ποσοστό εμφάνισης υποφυσίτιδας ήταν υψηλότερο σε ασθενείς που έλαβαν anti-CTLA4.

Βάσει των δεδομένων μας, οι διαταραχές του θυρεοειδούς και πιο συγκεκριμένα ο υποθυρεοειδισμός ήταν η πιο συχνά εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια, ωστόσο ο σοβαρού βαθμού υποθυρεοειδισμός παρατηρήθηκε σε πολύ μικρά ποσοστά. Το μεγαλύτερο ποσοστό υποθυρεοειδισμού παρατηρήθηκε με τη συγχρόνηση ανοσοθεραπείας, ενώ δεν ανεδείχθησαν διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης μεταξύ θεραπειών με anti-PD1 και anti-PDL1. Αντιθέτως, παρατηρώντας τα ποσοστά εμφάνισης υπερθυρεοειδισμού, συμπεραίνουμε ότι πλην της συνδυασμένης ανοσοθεραπείας, η θεραπεία με anti-PD1 ή με anti-CTLA4 συνδέεται με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης, συγκριτικά με τη θεραπεία με anti-PDL1.

Η υποφυσίτιδα ήταν η πιο συχνά εμφανιζόμενη διαταραχή μετά τη χρήση anti-CTLA4 με ένα σημαντικό ποσοστό να αφορά σε σοβαρού βαθμού διαταραχή, ενώ παρατηρήθηκε επίσης ένα ποσοστό υποφυσίτιδας με τη συνδυασμένη ανοσοθεραπεία. Σε μικρότερο ποσοστό εμφανίστηκε υποφυσίτιδα με anti-PD1, ενώ αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις υποφυσίτιδας με anti-PDL1 θεραπεία.

Η εμφάνιση φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας ήταν παρούσα με όλες τις κατηγορίες φαρμάκων, αλλά σε σχετικά χαμηλά ποσοστά, με την πλειονότητα των περιπτώσεων να σχετίζεται με τη θεραπεία με anti-CTLA4 και ακολούθως με τη συνδυασμένη ανοσοθεραπεία.

Εν κατακλείδι, ο διαβήτης ήταν η λιγότερο συχνή διαταραχή, ενώ δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις διαβήτη επαγόμενου από θεραπεία με anti-CTLA4.

Πρέπει, ωστόσο, να ληφθούν υπόψιν και τα μειονεκτήματα της μελέτης. Αρχικά, δεν χρησιμοποιήθηκαν ποικίλες βάσεις δεδομένων (χρήση Pubmed) και η εκτίμηση της βιβλιογραφίας και των εκάστοτε μελετών πραγματοποιήθηκε από ένα άτομο. Δεύτερον, συμπεριελήφθησαν μόνο μελέτες που ήταν στην αγγλική γλώσσα. Επιπλέον, στα στοιχεία των μελετών δεν συμπεριελήφθησαν τα ιδιαίτερα

χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως το φύλο, η ηλικία, η θυρεοειδική ή υποφυσιακή λειτουργία προ της έναρξης θεραπείας με ICIs. Τέλος, οι μελέτες της ανασκόπησης χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια, συμπεριλαμβανομένων και των μεθόδων εκτίμησης των ανεπιθύμητων ενεργειών, γεγονός που καθιστά πιθανό να έχουν επηρεαστεί τα ποσοστά των καταγεγραμμένων ενδοκρinoπαθειών.

Το ποσοστό συσχέτισης θεραπείας με ICIs και εμφάνισης ποικίλων ενδοκρinoπαθειών καθιστά εύλογο το συμπέρασμα της ανάγκης επαγρύπνησης τόσο των ιατρών όσο και των πασχόντων όταν χρησιμοποιείται η εν λόγω θεραπεία. Ο εργαστηριακός έλεγχος με προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών αλλά και των ηλεκτρολυτών και της τιμής γλυκόζης αίματος ανά τακτά χρονικά διαστήματα μεταξύ των θεραπειών κρίνεται βάσει των δεδομένων μας απαραίτητος για αποφυγή καθυστέρησης της διάγνωσης οποιασδήποτε διαταραχής του ενδοκρινικού συστήματος.

ΣΤ.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387:1837–1846.
- [2] Peters S, Gettinger S, Johnson ML, et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35:2781–2789.
- [3] Balar V.A, Galsky D.M RE. Atezolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064).
- [4] Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncology*. 2019;5:74–82.
- [5] McDermott F.D, Huseni A.M AB. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nature Medicine*. 2018;24(6): 749.
- [6] Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13:1156–1170.
- [7] Spigel R.D, Chaft E.J SGS. FIR: Efficacy, Safety, and Biomarker Analysis of a Phase II Open Label Study of Atezolizumab in PD-L1-Selected Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(11): 17.
- [8] Sternberg CN, Loriot Y, James N, et al. Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. *European Urology*. 2019;76:73–81.
- [9] Ardizzoni A, Azevedo S, Rubio-Viqueira B, et al. Primary results from TAIL: A global

- single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9:1–10.
- [10] Bellmunt J, Hussain M GE. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4): 525.
- [11] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1919–1929.
- [12] Antonia SJ, Balmanoukian A, Brahmer J, et al. Clinical Activity, Tolerability, and Long-Term Follow-Up of Durvalumab in Patients With Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14:1794–1806.
- [13] Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *European Journal of Cancer*. 2019;107:142–152.
- [14] Ferris RL, Haddad R, Even C, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study. *Annals of Oncology*. 2020;31:942–950.
- [15] Garassino MC, Cho BC, Kim JH, et al. Final overall survival and safety update for durvalumab in third- or later-line advanced NSCLC: The phase II ATLANTIC study. *Lung Cancer*. 2020;147:137–142.
- [16] Planchard D, Reinmuth N, Orlov S, et al. ARCTIC: durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2020;31:609–618.
- [17] Chung HC, Arkenau HT, Lee J, et al. Avelumab (anti-PD-L1) as first-line switch-maintenance or second-line therapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2019;7:1–10.
- [18] Disis ML, Taylor MH, Kelly K, et al. Efficacy and Safety of Avelumab for Patients with Recurrent or Refractory Ovarian Cancer: Phase 1b Results from the JAVELIN Solid Tumor Trial. *JAMA Oncology*. 2019;5:393–401.
- [19] Park K, Özgüroğlu M, Vansteenkiste J, et al. Avelumab Versus Docetaxel in Patients With Platinum-Treated Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the JAVELIN Lung 200 Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16:1369–1378.
- [20] Patel R.M, Ellerton IR. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncology*. 2018;19(1):51–6.
- [21] Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:1218–1230.
- [22] Verschraegen CF, Jerusalem G, McClay EF, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab in patients with advanced non-small cell lung cancer: Results from a phase

- Ib cohort of the JAVELIN Solid Tumor study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020;8:1–8.
- [23] 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. *The Lancet*. 2016;387:1540–1550.
- [24] Robert C, Schachter J, Long G V., et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:2521–2532.
- [25] Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16:908–918.
- [26] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:2018–2028.
- [27] 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. *The Lancet*. 2014;384:1109–1117.
- [28] Barone A, Hazarika M TM. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(19):5661–5665.
- [29] Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: Results from a single-arm, phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35:1542–1549.
- [30] Chuk M, Chang J TM. FDA Approval Summary: Accelerated Approval of Pembrolizumab for Second-Line Treatment of Metastatic Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(19):5666–5670.
- [31] Hamid O, Puzanov I, Dummer R, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *European Journal of Cancer*. 2017;86:37–45.
- [32] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375:1823–1833.
- [33] Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *The Oncologist*. 2016;21:643–650.
- [34] Gangadhar TC, Hwu WJ, Postow MA, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Patients Enrolled in KEYNOTE-030 in the United States: An Expanded Access Program. *Journal of Immunotherapy*. 2017;40:334–340.
- [35] J. Bellmunt, R. de Wit DJV. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(11): 1.
- [36] 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 Oncology*. 2018;4:1–8.
- [37] Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a

- randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2018;392:123–133.
- [38] Cohen E, Soulières D TC. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10167):156–167.
- [39] Adams S, Schmid P, Rugo HS, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: Cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Annals of Oncology*. 2019;30:397–404.
- [40] Long G V., Dummer R, Hamid O, et al. Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. *The Lancet Oncology*. 2019;20:1083–1097.
- [41] Finn R, Ryoo B MP. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(3):193–202.
- [42] André T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:2207–2218.
- [43] Vuky J, Balar A CD. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(23):2658–2666.
- [44] Naing A, Funda S SB. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020;8(1):e000347.
- [45] Grivas P, Plimack E BA. Pembrolizumab as First-line Therapy in Cisplatin-ineligible Advanced Urothelial Cancer (KEYNOTE-052): Outcomes in Older Patients by Age and Performance Status. *European Urology Oncology*. 2020;3(3):351–359.
- [46] Kojima T, Shah M MK. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(35):4138–4148.
- [47] Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: Results from the phase I KEYNOTE-001 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:2518–2527.
- [48] Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Annals of Oncology*. 2019;30:1080–1087.
- [49] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients with First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2020;6:1571–1580.
- [50] Wu YL, Zhang L, Fan Y, et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non–small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. *International Journal of Cancer*. 2021;148:2313–2320.

- [51] Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: Results of >2 years of follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30:970–976.
- [52] Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019;394:1915–1928.
- [53] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability / Mismatch Repair – Deficient Cancer : Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study abstract. *J Cl*. 2020;38:1–10.
- [54] Le DT, Kim TW, van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability–high/mismatch repair–deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:11–19.
- [55] Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-goupil M, et al. original reports abstract Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer : Multicohort , Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. 2019;38:17–25.
- [56] Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *British Journal of Cancer*. 2018;119:153–159.
- [57] Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguín N, et al. Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II trial (KEYNOTE-629). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:2916–2925.
- [58] Yap TA, Nakagawa K, Fujimoto N, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced mesothelioma in the open-label, single-arm, phase 2 KEYNOTE-158 study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9:613–621.
- [59] Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1–Positive Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16:1718–1732.
- [60] Hughes BGM, Muñoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Annals of Oncology*. 2021;32:1276–1285.
- [61] Strosberg J, Mizuno N DT. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(9):2124–2130.
- [62] Winer EP, Lipatov O, Im SA, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22:499–511.
- [63] Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:1789–1801.
- [64] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or

- Monotherapy in Previously Untreated Melanoma Corresponding authors. *N Engl J Med.* 2015;373:23–34.
- [65] Motzer R, Escudier B MD. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(19):1803–1813.
- [66] Borghaei H, Paz-Ares L HL. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Nonsmall Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(17):1627–1639.
- [67] Motzer R, Rini B MD. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(13):1430–1437.
- [68] Weber JS, D’Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16:375–384.
- [69] Robert C, Long G V., Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation . *New England Journal of Medicine.* 2015;372:320–330.
- [70] Rizvi N, Mazières J PD. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncology.* 2015;16(3):257–265.
- [71] Topalian S, Hodi S BS. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443–2454.
- [72] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;390:2461–2471.
- [73] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18:312–322.
- [74] Ascierto PA, Long G V., Robert C, et al. Survival Outcomes in Patients with Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated with Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncology.* 2019;5:187–194.
- [75] Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2018;19:1480–1492.
- [76] Larkin J, Minor D, D’Angelo S, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator’s choice chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36:383–390.
- [77] Nathan P, Ascierto PA, Haanen J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). *European Journal of Cancer.* 2019;119:168–178.

- [78] Waterhouse D, Horn L, Reynolds C, et al. Safety profile of nivolumab administered as 30-min infusion: analysis of data from CheckMate 153. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2018;81:679–686.
- [79] Felip E, Ardizzoni A, Ciuleanu T, et al. CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations. *European Journal of Cancer*. 2020;127:160–172.
- [80] Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22:1530–1540.
- [81] Galsky M, Saci A SP. Nivolumab in Patients with Advanced Platinum-Resistant Urothelial Carcinoma: Efficacy, Safety, and Biomarker Analyses with Extended Follow-up from CheckMate 275. *Clin Cancer Res*. 2020;26(19):5120–5128.
- [82] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;384:1191–1203.
- [83] Ohyama C, Kojima T, Kondo T, et al. Nivolumab in patients with unresectable locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 275 2-year global and Japanese patient population analyses. *International Journal of Clinical Oncology*. 2019;24:1089–1098.
- [84] Pelosof L, Saung MT, Donoghue M, et al. Benefit–Risk Summary of Nivolumab for the Treatment of Patients with Unresectable Advanced, Recurrent, or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Prior Fluoropyrimidine- and Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist*. 2021;26:318–324.
- [85] Satoh T, Kang YK, Chao Y, et al. Exploratory subgroup analysis of patients with prior trastuzumab use in the ATTRACTION-2 trial: a randomized phase III clinical trial investigating the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2020;23:143–153.
- [86] Bajorin D WJGJ. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2102–2114.
- [87] Hellmann M, Ciuleanu T PA. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(22):2093–2104.
- [88] Wolchok J, Chiarion-Sileni V GR. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1345–1356.
- [89] Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21:1465–1477.
- [90] Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18:611–622.
- [91] Eggermont A, Chiarion-Sileni V GJ. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with

- Ipilimumab Adjuvant Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1845–1855.
- [92] K, Fizazi, Drake C BT. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors. *European Urology*. 2020;78(6):822–830.
- [93] Hodi S, O’Day S MD. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):711–723.
- [94] Kwon E, Drake C SH. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2014;15(7):700–712.
- [95] Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. Phase III study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon Alfa-2b for resected high-risk melanoma: North American Intergroup E1609. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:567–575.
- [96] Zimmer L, Eigentler TK, Kiecker F, et al. Open-label, multicenter, single-arm phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated patients with different subtypes of metastatic melanoma. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13:1–11.
- [97] Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17:883–895.
- [98] Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397:375–386.
- [99] Morse MA, Overman MJ, Hartman L, et al. Safety of Nivolumab plus Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist*. 2019;24:1453–1461.
- [100] Motzer R, Rini B MD. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2020;20(10):1370–1385.
- [101] Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:1608–1616.