

# ИМУНОМЕДИИРАН ХЕПАТИТ, АСОЦИИРАН С ПРИЕМА НА ИМУННИ ЧЕКПОЙНТ ИНХИБИТОРИ ПРИ РАКОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ



**д-р Радин Цонев**

Аджибадем Сити  
Клиник УМБАЛ-Токуда,  
гр. София

След навлизането на моноклоналните антитела за лечение на злокачествените туморни заболявания с т.нар. имунни чекпойнт инхибитори, настъпи революция в онкологията. Лечението с тези лекарствени продукти осигури ефективен и по-продължителен терапевтичен отговор, нерядко подгържан дори и след прекратяване на лечението, при значително по-малко странични действия, наблюдавани при традиционната химиотерапия. Моноклоналните антитела са специфичен тип лабораторно създадени протеини, които могат да бъдат употребявани по различни начини. Някои от тях се използват като прицелна (таргетна) терапия, като блокират синтеза на патологичен протеин в туморната клетка и така осигуряват апоптозните механизми на клетъчно разрушение<sup>[1]</sup>. Други моноклонални антитела се прикрепят към специфични протеини, рецептори и лиганди, по повърхността на туморните клетки или имунните клетки, вследствие на което активираната имунната система насочва имуноен отговор към неопластичните клетки и ги унищожава.

В човешкия организъм съществуват

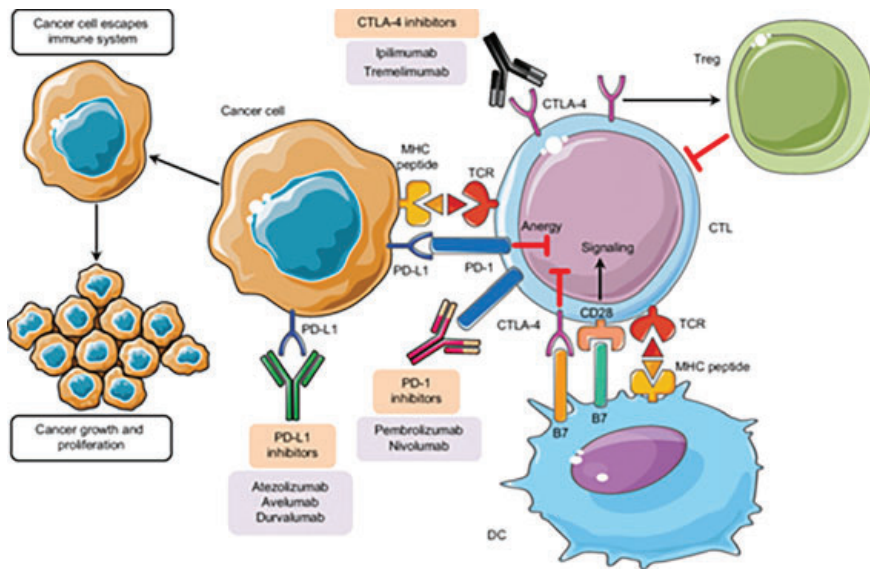
## СЛЕД НАВЛИЗАНЕТО НА МОНОКЛОНАЛНИТЕ АНТИТЕЛА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РАКОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, т.нар. чекпойнт

инхибитори, настъпи революция, поради това че освен добрия терапевтичен отговор, който остава и след спиране на лечението, има и по-малко странични действия. Те са насочени към имунната хомеостаза и прицелно засягат Т-клетъчно медиацията имунитет, като блокират протеините, които възпрепятстват имунната система да се справи прицелно с туморните клетки като запазва здравите клетки. Т-клетките имат върху повърхността си протеини (чекпойнт протеини), които включват и изключват имунния отговор. Чекпойнт инхибиторите включват имуносвързаните странични действия (irAEs), най-често засягащи гастроинтестиналния тракт (черва, панкреас и черен дроб), кожата, белите дробове и ендокринната система. Чернодробна токсичност се наблюдава при 1-17% от пациентите на чекпойнт инхибиторна имунна терапия във връзка с ракови заболявания, което зависи както от използваното лекарство, така и от основното злокачествено заболяване. Имуноасоциираният хепатит най-често е с нискостепенна токсичност, но се среща и хепатотоксичност, която може да доведе до чернодробна недостатъчност. Диагностиката на имуномедиацияния хепатит, следствие на имуносупресивна терапия, е предизвикателство и отговорност, за да може с подходящото лечение да не прекъсваме с лека ръка терапията на основното карциномно заболяване.

**ПОВЕЧЕТО ПАЦИЕНТИ С irAEs** ще имат спонтанно саморазрешаване на хепатоцитното увреждане от имунна супресия и дългосрочната прогноза изглежда добра. Рисковете са по-големи при пациенти с irAEs в условията на цироза и тези пациенти трябва да бъдат лекувани внимателно и заедно с хепатолог.

### Ключови думи:

ICI-имунни чекпойнт инхибитори, irAEs-имуносвързани странични действия, CTLA-4-цитотоксичен протеин 4, свързан с Т-лимфоцити, PD-1 (програмиран протеин на клетъчна смърт 1), PD-L1 (програмиран лиганд за клетъчна смърт 1)



Фигура 1: Механизъм на действие на имунните чек-пойнт инхибитори

ключови сигнални пътища (immune checkpoints), които контролират способността на имунната система да генерира имуен отговор срещу определени клетки, в това число и към туморните. Много видове злокачествени тумори използват тези сигнални пътища като специфично ги потиска и по този начин „избягва“ имунна реакция срещу малигнените клетки. Имулната система, от своя страна, реагира чрез блокиране на тези сигнални пътища с помощта на специфични антитела, наречени имунни чекпойнт инхибитори (ICI) (Фиг. 1). Те са насочени към имунната хомеостаза и прицелно засягат Т-клетъчно медиацията имунитет като блокират протеините, които възпрепятстват имунната система да се справи прицелно с туморните клетки, като запазва здравите клетки. Т-клетките имат върху повърхността си протеини (чекпойнт протеини), които включват и изключват имунния отговор<sup>[3-5]</sup>.

Въпреки липсата на характерните за химиотерапията нежелани

лекарствени реакции, чекпойнт инхибиторите отключват друга токсичност обобщавана под наименованието имуносвързани нежелани лекарствени реакции (irAEs). Тази токсичност най-често засяга гастроинтестиналния тракт (черва, панкреас и черен дроб), кожата, белите дробове и ендокринната система. Чернодробна токсичност се наблюдава при 1-17% от пациентите на чекпойнт инхибиторна имунна терапия във връзка с ракови заболявания, което зависи както от използваното лекарство, така и от основното злокачествено заболяване. Имуноасоциираният хепатит най-често е с нискостепенна токсичност, но се среща и хепатотоксичност, която може да доведе до чернодробна недостатъчност. Диагностиката на имунния хепатит, следствие на имunosупресивна терапия е предизвикателство и отговорност, за да може с подходящото лечение да не прекъсваме с лекарска терапията на основното карциномно заболяване.

**Чекпойнт инхибиторите са няколко вида според афинитета си към рецептори и лиганди<sup>[2]</sup>:**

- CTLA-4 (цитотоксичен протеин 4, свързан с Т-лимфоцити).
- PD-1 (програмиран протеин на клетъчна смърт 1).
- PD-L1 (програмиран лиганд за клетъчна смърт 1).

**По-известни и често употребявани в клиничната практика са следните имунни чекпойнт инхибитори:**

- Ниволумаб
- Ипилимумаб
- Дурвалумаб
- Пембролизумаб
- Атезолизумаб
- Авелумаб
- Семиплимаб

Раковите клетки могат да „изключат“ имунния отговор на Т-лимфоцитите, с което да избегнат ангажирането на имунната система в протитуморното лечение. Целта на ICI е да се отблокира имунният отговор на организма. В диференциално-диагностично отношение е необходимо да се прави разлика между свързания с ICI имуен хепатит и аутоимунния хепатит тип 1 и тип 2. В настоящия момент липсват надеждни биомаркери, които да имат достатъчно добра предиктивна стойност, което би помогнало да се прецени дали да се започне терапията с ICI, както и за мониториране на ефекта от приложение на ICI по време на лечението<sup>[3]</sup>.

Liver Test	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
AST and ALT	<p>SITC/ESMO/ASCO-NCCN- Continue ICU, check LFT 1–2 times weekly</p>	<p>SITC/ASCO-NCCN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold ICI</li> <li>• Check LFTs biweekly, workup with viral, autoimmune studies investigate new metastasis, clot</li> <li>• Corticosteroid 0.5–1 mg/kg with at least 1-month taper</li> <li>• Resume ICI when LFTs are grade 1 and corticosteroid taper is 10 mg/day or less</li> <li>• SITC recommendations state liver biopsy is optional</li> </ul> <p>ESMO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold ICI</li> <li>• Review medications (statins, antibiotics, ETOH)</li> <li>• Workup—LFT, INR, albumin every 3 days, hepatitis A/B/C serology, hepatitis E PCR, anti-ANA/SMA/LKM/SLA/LP/LCI, iron studies, consider imaging</li> <li>• If rising on recheck, start oral prednisolone 1 mg/kg</li> <li>• Once G1 wean over 2 weeks, once &lt;10 mg, resume</li> </ul>	<p>SITC/ASCO-NCCN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanently discontinue ICI</li> <li>• Monitor CMP every 1–2 days, corticosteroid 1–2 mg/kg/day.</li> <li>• SITC: If no improvement after 3 days, trial mycophenolate mofetil.</li> <li>• ASCO-NCCN: If no improvement after 3 days, trial mycophenolate mofetil or azathioprine</li> <li>• If LFTs improve, taper over 4 weeks</li> <li>• SITC recommendations state consider liver biopsy</li> <li>• ASCO-NCCN states if no improvement or for patients on combination therapy, refer to hepatologist for further pathologic evaluation of hepatitis</li> </ul> <p>ESMO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop ICI</li> <li>• Workup as in grade 2 with US with Doppler</li> <li>• ALT/AST &lt;400 and nl bili/INR/albumin – oral prednisolone 1 mg/kg</li> <li>• ALT/AST &gt;400 or raised bilirubin/INR/low albumin (IV methylprednisolone 2 mg/kg)</li> <li>• IV until grade 2, then oral with wean over 4 weeks</li> <li>• Rechallenge only with GI involvement for G3.</li> <li>• Low threshold to admit to hospital</li> </ul>	<p>SITC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identical recommendations as in grade 3</li> </ul> <p>ASCO-NCCN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanently discontinue ICI</li> <li>• Monitor labs daily, consider hospitalization</li> <li>• Administer methylprednisolone 2 mg/kg/day</li> <li>• Hepatology consult if no improvement</li> <li>• Consider mycophenolate mofetil if no improvement after 3 days</li> <li>• Consider transfer to tertiary care facility</li> <li>• Corticosteroid taper can be attempted 4–6 weeks when symptoms improve to G1 or less, optimal duration unclear</li> </ul> <p>ESMO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop ICI</li> <li>• Methylprednisolone 2 mg/kg</li> <li>• Consider liver biopsy, hepatology consult</li> </ul>
Bilirubin	Continue ICU	Our recommendation: Hold ICI		
ALP	Continue ICU	Our recommendation: Hold ICI		
	<p>Our thoughts: If bili is elevated or symptoms, consider escalating the grade of toxicity (RUQ pain, edema/ascites, pruritis). Elevated INR, hepatic encephalopathy, new ascites is severe toxicity regardless of ALT/AST. If persistent grade 1, persist with additional workup</p>	<p>Our thoughts: If bili is elevated or symptoms, again consider escalating grade. For complete workup, recommend RUQ US with Doppler with consideration of cross-sectional imaging if there is concern for new metastatic disease, CK, confirm ALP elevation with GGT, send HepA Ab, HepB sAg/sAb/cAb, HepC Ab. If additional risk factors/exposures are present, send HepB cAb, IgM, HepA IgM, HepC PCR. Consider infectious workup (EBV/CMV) especially in immune-compromised hosts. Consider MRCP in patients with symptoms of biliary obstruction (RUQ pain, crampy pain with eating, ALP elevation) Note, autoimmune serologies will not change management, and it is unclear if serologies are pathogenic in autoimmune hepatitis or if they are good biomarkers for patients that will respond to steroids</p>	<p>Our thoughts: Taper corticosteroids by 10 mg/week, and the decision to permanently discontinue immunotherapy should be etiology specific. Grade 3 or higher is the right time to involve someone experienced with checkpoint blockaded-induced hepatitis. Consider admission for IV steroids (although a trial of oral steroids is reasonable), for accelerated workup and symptom management. If the biopsy is not diagnostic for checkpoint hepatitis and there is no tumor-related anatomic cause (mets, SIRT), ensure a hepatologist is involved.</p>	

Adapted from published guidelines [13, 24, 32–34] and Common Terminology Criteria for Adverse Events. Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; ANA, anti-nuclear antibody; ASCO, American Society of Clinical Oncology; AST, aspartate aminotransferase; CK, creatine kinase; CMP, comprehensive metabolic panel; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein Barr virus; ESMO, European Society for Medical Oncology; ETOH, ethyl alcohol; GGT, Gamma-glutamyl transferase; GI, gastrointestinal; ICI, immune checkpoint inhibitor; ICU, intensive care unit; INR, international normalized ratio; IV, intravenous; LCI, liver cytosol 1; LFT, liver function tests; LKM, liver kidney microsome; LP, liver-pancreas; MRCP, magnetic resonance cholangiography; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PCR, polymerase chain reaction; RUQ, right upper quadrant; SIRT, selective internal radiation therapy; SITC, society for immunotherapy of cancer; SLA, soluble liver antigen; SMA, smooth muscle antibody; US, ultrasound.

## Как се прави адекватна оценка на болния преди започване на имуноterapia?

Препоръчително е целенасочена анамнеза към всеки пациент (като се отбелязва аутоимунно, инфекциозно или специфично за органите заболяване) преди започване на лечение с IC1<sup>[13]</sup>. Предвид очаквани прояви на чернодробна токсичност, свързана с лечението с IC1, изходната оценка трябва да включва подробна история на употребата на алкохол, съпътстващи лекарства, включително ацетаминофен и билкови добавки.

По време на физикалния преглед преди лечението трябва да се търсят признаци на напреднало чернодробно заболяване, включително наличие на белезите на цироза, палмарен еритем, гинекомастия, асцит, сарит medusae, спленомегалия или иктер. Въпреки че това предполага напреднало чернодробно заболяване, тези клинични белези могат да се интерпретират в контекста на основното злокачествено заболяване на пациента и други известни хронични заболявания, и да ни заблудят.

Кръвните тестове преди започване на лечението с IC1 трябва да включват пълна кръвна картина, цялостен метаболитен панел, TSH, хемоглобин A1c (HbA1C), свободен тироксин (T4), креатинкиназа (CK) и скрининг за хепатит B (HBsAg), анти-HBc total, антитела срещу хепатит C (anti-HCV) цитомегаловирусно антитяло (anti-CMV), тест за TB-spot, изследване на вируса на човешка имунна недостатъчност (HIV) и липиден профил на гладно<sup>[13]</sup>.

Предвид очаквана чернодробна лекарствено обусловена токсичност от IC1 уместно е чернодробните ензими да се изследват преди старта и в хода на лечението с имуноterapia. Повишените нива на аминотрансферазите най-често са единствената индикация за имуносвързан хепатит (irH).

## Лечение на irAEs

Лечението на пациенти с тежко чернодробно заболяване е сложно и се провежда от мултидисциплинарен екип, който включва специалисти онколози, експерти по хепатология, патологоанатоми (Табл. 1).

Кортикостероидите са терапия от първа линия при съмнение или установена irH. Нито едно проучване не е установило дозата на кортикостероидите, нито е установена ясно ефективността на който и да е режим на кортикостероиди. Повечето центрове използват схеми за дозиране на стероиди, заимствани от лечението на други имунообособени странични реакции, свързани с имуносупресори или от лечението на спонтанен аутоимунен хепатит. При амбулаторните пациенти обикновено започваме лечение с преднизон 60 mg дневно и бавно го намаляваме с 5 mg седмично за период от 2 месеца. За хоспитализирани пациенти, пациенти с болест от степен 3 и 4 или пациенти, които не реагират напълно на преднизон, се приема, че доза 0.51 mg/kg два пъти за 24 часа ще има ефикасност при трети и четвърти тип. В останалите случаи се включва микофенолат мифетил – Селсепт (500-1000 mg два пъти дневно) или Такролимус, или Азатиоприн (1-2 mg/kg). Важно е, че преди да използва азатиоприн, FDA

препоръчва тестване за генотип или ензимна функция на тиопурин S-метилтрансфераза (TPMT), тъй като пациентите с намалена активност на TPMT са изложени на висок риск от развитие на животозастрашаваща супресия на костния мозък. Както такролимус, така и микофенолат се използват като имуносупресори при чернодробна трансплантация. Азатиопринът обикновено е поддържаща терапия от първа линия за спорадичен аутоимунен хепатит и лесно се намира в аптечната мрежа.

## Каква е прогнозата?

Повечето пациенти с irH ще имат спонтанно саморазрешаване на хепатоцитното увреждане от имунна супресия и дългосрочната прогноза изглежда добра.

Рисковете са по-големи при пациенти с irH в условията на цироза и тези пациенти трябва да бъдат лекувани внимателно и заедно с хепатолог. В нашата практика сме имали пациент, който в хода на лечението с чекпойнт инхибитор разви остра чернодробна недостатъчност и въпреки лечението се стигна до фатален край. В този случай не може да се намери връзка с лекарствения продукт поради наличие на съпътстващо, подлежащо чернодробно заболяване (чернодробна цироза).

## Заклучение

Чернодробната токсичност, свързана с имуносупресорната терапия, е хетерогенна, с широк спектър от основни патофизиологии и иму-

номедицирани механизми, но далеч не е единствената етиология. Биопсията е златният стандарт за диагностика на чернодробно заболяване и трябва да се има предвид при всеки пациент с промени в чернодробните ензими, които биха предизвикали промени в бъдещата лекарствена терапия, като е разумно да се прави при 3 и 4 степен на чернодробно увреждане, а не в първите два степенни, където е мястото и ролята на трансиентната еластография. Честотата на *irH* варира в зависимост от класа на лекарство и изглежда синергична с комбинираната терапия, насочена към CTLA-4 и PD-1.

Изходните оценки са от съществено значение, но дори съществуващо предходно основно заболяване на черния дроб не изключва лечението. Необходимо е по-голямо внимание при пациенти с цироза или пациенти с чернодробна дисфункция преди лечението.

Прогнозирането на предстоящо чернодробно увреждане е предизвикателство за онколозите и за хепатолозите. Времето до началото варира, така че клиничното подозрение трябва да остане повишено.

Дори когато диагнозата на *irH* е ясна, стратегиите за управление не са оптимизирани. Чрез съвместни усилия имаме възможност да анализираме това заболяване далеч по-пълно, да разработим по-оптимални схеми за лечение и да установим по-значими насоки както за имуномедицирана хепатотоксичност, така и за потенциален спорадичен автоимунен хепатит.

В заключение, мултидисциплинарният екип от гастроентеролог-хепатолог, онколог, патологоанатом са изклю-

чително важни за предикция, диагностика, мониториране и даване на адекватна прогноза за бъдещото терапевтиране при тези пациенти. ■

#### СЪКРАЩЕНИЯ:

- ALP – алкална фосфатаза
- ALT – аланин аминотрансфераза
- ANA – антинуклеарно антитяло
- ASCO – Американско дружество по клинична онкология
- AST – аспартат аминотрансфераза
- СК – креатинкиназа
- CMV – цитомегаловирус
- EBV – вирус на Epstein Barr
- ESMO – Европейско дружество по медицинска онкология;
- ЕЮН
- GGT – гама-глутамил трансфераза
- ICI, инхибитор на имунната контролна точка
- LFT – тестове за чернодробна функция
- LKM – микрозом на бъбреците и черния дроб
- SMA – антитяло на гладката мускулатура

#### Книгопис:

1. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015;348:69–74. [PubMed] [Google Scholar]
2. Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G et al. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer. *Annu Rev Immunol* 2016;34:539–573. [PubMed] [Google Scholar]
3. Daud A, Ribas A, Robert C et al. Long term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK 3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE 001. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 15):9005a. [Google Scholar]
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–723. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Larkin J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Span L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51–60. [PubMed] [Google Scholar]
7. Dougan M. Checkpoint blockade toxicity and immune homeostasis in the gastrointestinal tract. *Front Immunol* 2017;8:1547. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521–2532. [PubMed] [Google Scholar]
9. Puzanov I, Diab A, Abdallah K et al. 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM et al. Ipilimumab associated hepatitis: Imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs* 2013;31:1071–1077. [PubMed] [Google Scholar]
11. De Martin E, Michot JM, Papouin B et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using monoclonal immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018. [Epub ahead of print]. [PubMed] [Google Scholar]
12. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517–2526. [PubMed] [Google Scholar]
13. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54–66. [PubMed] [Google Scholar]
14. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266–1271. [PubMed] [Google Scholar]
15. El Khoueiri 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Johnicila M, Misraji J, Pratt DS et al. Ipilimumab associated hepatitis: Clinicopathologic characterization in a series of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1075–1084. [PubMed] [Google Scholar]
17. Chmiel KD, Suan D, Liddle C et al. Resolution of severe ipilimumab induced hepatitis after antihistemic therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:e237–e240. [PubMed] [Google Scholar]
18. Everett J, Srivastava A, Misraji J. Fibrin ring granulomas in checkpoint inhibitor induced hepatitis. *Am J Surg Pathol* 2017;41:134–137. [PubMed] [Google Scholar]
19. Eigenthaler TK, Hassel JC, Berking C et al. Diagnosis, monitoring and management of immune related adverse drug reactions of anti PD 1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;45:7–18. [PubMed] [Google Scholar]
20. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of immune related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. *American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline*. *J Clin Oncol* 2018. [Epub ahead of print]. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21. Mancini S, Amorotti E, Vecchio S et al. Infliximab related hepatitis: Discussion of a case and review of the literature. *Intern Emerg Med* 2010;5:193–200. [PubMed] [Google Scholar]
22. Horvat TZ, Adel NG, Dang T et al. Immune related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2015;33:3193–3198. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Pollack MH, Beto A, Dearden H et al. Safety of resuming anti PD 1 in patients with immune related adverse events (irAEs) during combined anti CTLA 4 and anti PD 1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2018;29:250–255. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
24. 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;367:1540–1550. [PubMed] [Google Scholar]
25. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW et al. Nivolumab plus ipilimumab as first line treatment for advanced non small cell lung cancer (CheckMate 012): Results of an open label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:31–41. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
26. Overman MJ, McDermott R, Leach J 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]