

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи

(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

ЧЕГО ОСТЕРЕГАТЬСЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИММУНОТЕРАПИИ?

В.А. Чубенко

THE EMERGING FIELD OF CHECKPOINT INHIBITORS

В.А. Чубенко

Кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии
солидных опухолей ГБУЗ «Спб КНпЦСВМП(о)».
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

V.A. Chubenko

Candidate of Medicine, head of chemotherapy department Saint-Petersburg Research and
Clinical Center of specialized types of medical care (oncological).
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str., 68a Lit A.

Иммунотерапия, как новый метод лечения злокачественных опухолей, позволяет эффективно контролировать опухолевый рост. При этом длительность терапии, новый механизм действия препаратов и системный характер лечения приводят к возможному появлению специфических иммуноопосредованных осложнений, некоторые из которых могут быть фатальны. Тщательный мониторинг функциональных показателей, анализ факторов риска развития ИОНЯ, поиск предиктивных маркеров развития побочных эффектов позволят повысить эффективность иммунотерапевтического лечения онкологических больных. Перспективой является разработка методов профилактики на основе углубленного понимания механизмов нарушения толерантности иммунной системы.

Ключевые слова: иммунотерапия, побочные эффекты, предиктивные маркеры.

Immunotherapy as a new method allows effective control of the tumor growth. At the same time, the continuous treatment and the novel mechanism of action leads to the possible appearance of the specific immune-mediated adverse events, some of which can be fatal. Functional tests, analysis of the risk factors for the development of the complications, the search for the predictive markers will improve the effectiveness of immunotherapy. The perspective is the development of the prophylaxis based on in-depth understanding of the immune tolerance disorders.

Key words: immunotherapy, adverse events, predictive markers.

За последнее десятилетие иммунотерапевтический метод лечения занял лидирующую позицию в практике онколога. В клинических рекомендациях лавинообразно нарастает число показаний к применению ингибиторов контрольных точек (ИКТ) [1]. На сегодняшний день научные исследования данного подхода не обходят без внимания практически все солидные и гематологические новообразования. Почему это происходит? Безусловно, это связано с возможностью излечения ряда диссеминированных опухолей, либо достижением длительного контроля над злокачественным ростом, что прежде редко наблюдалось на фоне традиционной химио- или таргетной терапии [1]. Идея назначения ИКТ заключается в возможной активации иммунной системы, которая позволит распознать, а затем и уничтожить чужеродные опухолевые клетки. Подобный механизм действия реализуется в «иммунологическом синапсе», либо на этапе обучения Т-клеток иммунной системы, либо уже непосредственно при взаимо-

действии цитотоксических лимфоцитов с опухолью. Основной мишенью первого этапа является белок/рецептор – Т-лимфоцит связанный антиген 4 (CTLA-4), ингибиторами которого являются ипилимумаб и тремелимуаб. Целью же эффекторного этапа является система лиганда клеточной гибели (PD-1/PD-L1). К ингибиторам PD-1 относятся пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб, семиплимаб. Блокаторами PD-L1 являются атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб. Таким образом, снятие негативного регуляторного блока приводит к реализации эффекта иммунотерапии.

Особенностью является тот факт, что система негативной регуляции CTLA-4 и PD-1/PD-L1 работает не только в случае развития опухолевого процесса, но и в физиологических условиях для самозащиты организма от ауто-реактивных Т-клеток иммунной системы, предотвращая развитие аутоиммунных заболеваний [2]. Кроме того, описана роль указанных сигнальных путей в онтогенезе организма. Для иллюстрации, впервые Tivol E. и соавт., продемонстрировали, что у мышей с потерей гена CTLA-4 отмечена гиперпролиферация лимфоцитов, диффузная лимфаденопатия и смерть через 3–4 недели после рождения из-за миокардита и панкреатита [3]. Nishimura H. и соавт., провели серию экспериментов, в которых показали, что у мышей с дефектом гена PD-1 отмечается пролиферация клеток как лимфоидного, так и миелоидного ряда, спленомегалия и кардиомиопатия [4]. Полиморфизм CTLA-4 и PD-1/PD-L1 при аутоиммунных заболеваниях представлен в таблице 1 [5]. В этой связи становится понятным возможный универсальный механизм развития и спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ).

Интересно отметить, что ряд ИОНЯ имеют схожую клиническую картину с аутоиммунными болезнями.

В чем особенности ИОНЯ? Результаты проведенных клинических исследований указывают, что ИКТ имеют более благоприятный профиль безопасности, с точки зрения степени тяжести (1–5), по сравнению с традиционной химио- или таргетной терапией [6, 7]. Однако клиническая картина, время начала осложнений, скорость развития, вовлеченность различных

органов и исход ИОНЯ могут быть весьма вариабельными. Механизм развития подобных побочных эффектов связан с неспецифической активацией иммунной системы. Анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1 ингибиторы подавляют активность CD4+CD25+ регуляторных клеток, повышают число CD17+ лимфоцитов и продукцию цитокинов (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ12/23) [1, 8]. Происходит индукция перекрестной активности противоопухолевых цитотоксических Т-клеток и антигенов нормальных тканей, что приводит к выработке аутоантител, повреждению здоровых органов и развитию аутоиммунных заболеваний [9, 10].

Таким образом, подавление универсальной защиты нормальных тканей от собственного воздействия иммунной системы организма на фоне применения ИКТ приводит к возможным ИОНЯ, которые носят системный характер и затрагивают практически все системы организма [2]:

- Кожа, мягкие ткани, кости
- Желудочно-кишечный тракт
- Печень
- Эндокринная система
- Центральная и периферическая нервная система
- Органы зрения
- Поджелудочная железа
- Костный мозг
- Мочевыделительная система
- Сердечно-сосудистая система
- Дыхательная система

К особенностям ИОНЯ, которые важны для клинической практики, относятся: 1) новый по сравнению с традиционной химиотерапией механизм развития; 2) системный характер побочных эффектов; 3) раннее распознавание и начало терапии снижает риск жизнеугрожающей токсичности; 4) необходим поиск альтернативных причин токсичности (например, гепатотоксичность или неврологическая токсичность вследствие препаратов, прогрессирования опухоли или инфекции!); 5) при клинически значимой токсичности (3 степень и более) треть больных нуждается в ОРИТ; 6) при клинически значимой токсичности возрастает риск фатальных осложнений [11].

Таблица 1.

Полиморфизм CTLA-4 и PD-1/PD-L1 при аутоиммунных заболеваниях

Аутоиммунные заболевания	Полиморфизм	Этническая группа
Тиреоидит, болезнь Хашимото	CTLA-4	Европейцы
Сахарный диабет	CTLA-4	Европейцы, азиаты
Болезнь Крона	CTLA-4	Европейцы
Миастения	CTLA-4	Латиноамериканцы
Системная красная волчанка	CTLA-4, PD-1	Азиаты, европейцы, мексиканцы
Ревматоидный артрит	CTLA-4, PD-1	Европейцы, азиаты
Болезнь Аддисона	CTLA-4	Европейцы

Как часто развиваются подобные ИОНЯ? В недавно опубликованном мета-анализе, включающем 147 клинических исследований, более 23 000 больных и 11 ИКТ, которые назначались для лечения различных злокачественных опухолей, частота ИОНЯ любой степени тяжести составила 82,7% для анти-CTLA-4, 71,9% для анти-PD-1 и 58,9% для анти-PD-L1 ингибиторов, соответственно [12]. При этом клинически значимая токсичность (3-5 степени) наблюдалась у каждого 5 больного независимо от типа препарата. Частота ИОНЯ на фоне применения различных классов ИКТ представлена в таблице 2.

При этом из 31059 больных у 613 (2%) были зарегистрированы фатальные осложнения [11]. Наиболее частые смертельные осложнения, характерные для ингибиторов CTLA-4 – колит (70%, смертность до 5%); для анти-PD-1/PD-L1 ингибиторов – пневмонит (35%, смертность до 12%), гепатит (22%, смертность до 15%), нейротоксичность (15%, смертность до 10%) [11, 13]. Интересно отметить, что наибольшая смертность (до 39,7%) встречается при развитии миокардита [13].

В одной из недавних работ была опубликована вероятность госпитализации в ОРИТ больных на фоне ИКТ (табл. 3) [13].

Чем определяется профиль токсичности ИКТ? Профиль ИОНЯ у больного зависит от органа, который проявляет аутоиммуноподобную активность (например, гипотиреоз возникает вследствие применения анти-PD-1 ингибитора на фоне высокого титра антитиреоидных антител) [9]. Кроме того, еще одной из причин является антигенная мимикрия опухолевой клетки и нормальной ткани. Например, при лечении немелкоклеточного рака легкого анти-

PD-1 препаратом проанализировали T-клеточный рецептор в опухолевой ткани и коже, где зарегистрировали аутоиммунный дерматит. Он оказался идентичен [9]. Важную роль играют и *тифф цитокинов* как до начала лечения, так и на фоне терапии. В 1 клиническом исследовании и повторяющихся трансляционных исследованиях упоминается роль ИЛ-17 как основного индуктора иммуноопосредованного колита на фоне анти-CTLA-4 ингибиторов [9, 14]. Интересно отметить, что в качестве механизма развития ИОНЯ могут принимать участие микробиота толстой кишки и вирусы [1, 10]. При этом, безусловно, профиль токсичности варьирует от вида, дозы и последовательности введения применяемого ИКТ. Ингибиторы CTLA-4 чаще вызывают колит, гиподизит, дерматит, реже – пневмонит, гипотиреоз, миалгии и артралгии [10].

Регистрация ИОНЯ, как правило, происходит в течение нескольких недель (кожная токсичность) или месяцев (эндокринопатии) после начала терапии. Побочные эффекты, возникающие во время лечения ИКТ, называются острыми; возникающие после окончания лечения – отсроченными; а сохраняющиеся через 12 недель после прекращения лечения – хроническими [10]. К числу ИОНЯ, которые могут стать хроническими, относятся эндокринопатии, артриты, сухость кожи, нейротоксичность и офтальмогическая патология. Побочные эффекты со стороны висцеральных органов, например, колит, имеют гораздо меньшую вероятность стать хроническими [1, 9].

Очевидно, что профилактика подобных осложнений будет связана с пониманием механизмов возникновения ИОНЯ в каждом конкретном случае.

Таблица 2.

Частота ИОНЯ для различных классов ИКТ

Название	Токсичность, %	3-5 степень, %
Авелумаб	44,5	5,9
Дурвалумаб	66,6	13,4
Атезолизумаб	68,7	14,4
Пембролизумаб	67,2	16,5
Ниволумаб	76,3	15,7
Ипилимумаб	82,2	28,2
Тремелиумаб	86,8	22

Таблица 3.

Вероятность госпитализации в ОРИТ на фоне ИКТ

Препарат, число больных	Вероятность госпитализации в ОРИТ, %
Всего (98)	25,5
Ниволумаб+ипилиумаб (42)	47,6
Ниволумаб (48)	8,3
Ипилимумаб (8)	12,5

Какие факторы риска развития ИОНЯ? На сегодняшний день, в связи с активным переходом от исследований иммунотерапевтических препаратов в реальную клиническую практику, мы расширяем наши знания об эффективности данного вида терапии, возможных предиктивных маркерах, а также о профилактике и лечении ИОНЯ. Безусловно, клиницисту важно понимать, у кого из больных выше риск развития подобных осложнений. Выделяют 3 группы факторов риска развития ИОНЯ:

- 1) характеристика больного (демографические данные, анамнез, сопутствующая патология, прием дополнительных препаратов, социальный статус);
- 2) характеристика опухоли (локализация, гистологическое исследование);
- 3) характеристика препарата [15].

Основные факторы риска развития ИОНЯ представлены в таблице 4 [15].

Помимо клинических параметров, позволяющих прогнозировать развитие ИОНЯ, на сегодняшний день

Таблица 4.

Факторы риска развития ИОНЯ

Фактор	Описание	
Характеристика больного	Демографические данные и социальный статус	Возраст менее 60 лет
		Мужской пол (PD-1/PD-L1)
		Женский пол (CTLA-4)
		ECOG 2 и более
		Курение 50 лет и более либо курильщик в настоящее время
		ИМТ более 23 кг/м ²
		Саркопения
	Сопутствующая патология	Низкая мышечная масса
		Аутоиммунные заболевания
		Аллергия (пищевая, лекарственная, контраст)
		Заболевания легких (интерстициальная болезнь легких, астма, ХОБЛ, облучение легких)
		Артериальная гипертензия
		ИБС, СН, острый коронарный синдром
		Хроническая болезнь почек (КК менее 30 мл/мин.)
	Сопутствующая терапия	Ингибиторы протонной помпы и НПВС
		Диуретики
		Антрациклины, HER2-ингибиторы, анти-VEGF
		Антибиотики
Дефицит витамина Д		
Вакцина от гриппа		
Характеристика опухоли	Не зависит от локализации или гистологического подтипа	Более 2 метастатических очагов
		Высокая мутационная нагрузка
	Меланома	Диарея, сыпь, зуд, колит
	Рак молочной железы	Низкий риск пневмонита
	Гематология	3,1% фатальных осложнений Дерматит и гепатит
Характеристика препарата	Анти-CTLA-4	Высокий риск в комбинации с анти-CTLA-4 Колит, гипопизит, сыпь
	Анти-PD-1	Пневмонит, артралгии, витилиго, гипотиреоз
	Для всех	Высокий риск в комбинации с хт

день активно изучаются и предиктивные биомаркеры [15]. К ним относятся показатели клинического анализа крови, уровень цитокинов, наличие аутоантител, белковый состав, HLA генотип, характеристика микробиоты, показатели ЭКГ, уровень калпротектина и лактоферрина [15]. К сожалению, представленные данные крайне многообразны, дублируют друг друга, могут быть связаны с различными другими причинами, а не только с применением ИКТ, что, в конечном счете, затрудняет их широкое применение в клинической практике с целью прогнозирования развития ИОНЯ.

Как контролировать побочные эффекты на фоне ИКТ? В арсенале онколога в качестве методов борьбы с возможными ИОНЯ имеются брошюры фармацевтических компаний-производителей ИКТ, а также варианты клинических рекомендаций различных международных онкологических сообществ (ESMO, ASCO, RUSSCO, SITC, MASCC и др.). Особенности являются следующие данные:

- рекомендации базируются на похожих подходах лечения аутоиммунных болезней и осложнений, возникающих при трансплантации органов;
- эмпирический принцип (нет рандомизированных исследований);
- основаны на предполагаемом механизме действия ингибиторов контрольных точек.

Основные принципы лечения представлены в таблице 5 [9-11].

Безусловно, по мере накопления опыта применения ИКТ в клинической практике, нарастает настороженность онколога к появлению того или иного класса осложнений. Однако в ряде случаев сложно принять самостоятельно решение о выборе правильного метода терапии ИОНЯ. В каких же ситуациях требуется консультация специалистов смежных специальностей? Это регистрация 3–4 степень токсичности:

- кожная – вопрос о необходимости биопсии кожи;
- желудочно-кишечная – если не купируется в течение 5–7 дней;
- гепатотоксичность – если не купируется в течение 5–7 дней;
- эндокринопатия – всегда!
- панкреатит – при симптомах (исключение хирургической патологии);
- легочная – всегда!
- неврологическая – всегда!
- почечная – при рефрактерности в течение 5–7 дней [1].

Оправдано ли повторное назначение ИКТ после возникновения ИОНЯ и к чему это приведет? К сожалению, убедительно ответить на этот вопрос достаточно сложно в связи с отсутствием доказательной базы. Проведенные исследования гетерогенны и малочисленны. Однако некоторые из них демонстрируют тот факт, что в случае отмены ИКТ при развитии ИОНЯ 2 и более степени, при повторном его назначении подобная клинически значимая токсичность возникает у 70% больных. При этом у трети больных может быть зарегистрирован новый вид тяжелых осложнений [7]. Чаще всего это относится к желудочно-кишечной и эндокринной патологии. Интересно отметить, что в такой ситуации кинетика проявления побочных эффектов ускоряется практически в 2 раза (в среднем с 15 до 9 недель) [7].

Оптимальное время возобновления ИКТ после купирования побочных симптомов также неясно. Если мы предполагаем схожесть ИОНЯ с аутоиммунными заболеваниями, то потеря толерантности к собственным тканям организма наблюдается за долгое время (до 2-х лет) до клинической манифестации болезни. В этой связи быстрое развитие (в течение нескольких недель) ИОНЯ на фоне применения ИКТ дает основание полагать наличие аутоиммунного фона в том или

Таблица 5.

Принципы лечения ИОНЯ

Степень токсичности	Принцип лечения
1	Наблюдение
2	Временное прекращение терапии
3–4	Иммуносупрессия: – Системные кортикостероиды (1–2 мг/кг длительно внутрь) – Инфликсимаб (анти-TNF-alfa) – при колитах – лучше раньше – Микофенолат – Такролимус (MTOR-ингибиторы) – Эфферентные методы – плазмаферез, глобулины – Анти-ИЛ-17 АТ (колит) – Анти-ИЛ-6 (пульмонит, колит, панкреатит) – Анти-интегрины (ведолизумаб) – Анти-CD20 (ритуксимаб – неврологические осложнения)

ином органе без внешних признаков. Он проявляется активацией и амплификацией предрасполагающих аутоиммунных клеток. Среднее время возобновления применения ИКТ составляет от 14 дней до 60 недель [7]. Возможным драйвером для этого могут быть показатели биомаркеров, например, калпротектина или лактоферрина после перенесенного иммунопосредованного колита. На сегодняшний день ряд клинических рекомендаций допускают повторное применение ИКТ после перенесенного осложнения в случае его купирования до 1 степени и тщательного мониторинга функциональных показателей.

Таким образом, появление нового класса противоопухолевых препаратов, таких как ИКТ, привело к возможному излечению и длительному контролю

опухолевого роста у ряда больных с диссеминированными злокачественными новообразованиями. Однако с другой стороны новый механизм действия, регулирующий функцию иммунной системы организма, системный характер возможных осложнений, а также кинетика их проявлений подразумевают необходимость тщательного мониторинга побочных явлений. При этом ряд ИОНЯ могут быть фатальными. Безусловно, основа терапии клинически значимых осложнений заключается в иммуносупрессии и носит длительный хронический характер. В качестве перспективных направлений контроля ИОНЯ являются поиск предиктивных факторов и разработка методов профилактики на основании тщательного изучения механизмов развития данных осложнений.

Список литературы

1. *Johnson D., Nebhan C., Moslebi J.* Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2022. – V. 19. – P. 254–267.
2. *König D., Läubli H.* Mechanisms of Immune-Related Complications in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors // *Pharmacology.* – 2021. – V. 106. – P. 123–136.
3. *Tivol E. et al.* Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4 // *Immunity.* – 1995. – V. 3. – P. 541–547.
4. *Nishimura H., et al.* Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice // *Science.* – 2001. – V. 291. – P. 319–322.
5. *Michot J., et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review // *Eur J Cancer.* – 2016. – V. 54. – P. 139–148.
6. *Xu C., et al.* Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis // *BMJ.* – 2018. – V. 363. – P. k4226.
7. *Allouchery M., et al.* Safety of Immune Checkpoint Inhibitor Resumption after Interruption for Immune-Related Adverse Events, a Narrative Review // *Cancers (Basel).* – 2022. – V. 14. – P. 955.
8. *Henderson Berg M., Del Rincón S. & Miller, W.H.* Potential therapies for immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibition: from monoclonal antibodies to kinase inhibition // *J Immunother Cancer.* – 2022. – V. 10. – e003551.
9. *Gumusay O., Callan J. & Rugo H.S.* Immunotherapy toxicity: identification and management // *Breast Cancer Res Treat.* – 2022. – V. 192. – P. 1–17.
10. *Poto R., et al.* Holistic Approach to Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events // *Front Immunol.* – 2022. – V. 13. – P. 804597.
11. *Teimouri A., Minard L., Scott S., Daniels A. & Snow S.* Real-World Adherence to Toxicity Management Guidelines for Immune-Related Adverse Events // *Curr Oncol.* – 2022. – V. 29. – P. 3104–3117.
12. *Song P., Zhang D., Cui X. & Zhang L.* Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients // *Thorac Cance.* – V. 2022. – V. 11. – P. 2406–2430.
13. *Wang D.Y., et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol.* – 2018. – V. 4. – P. 1721–1728.
14. *Westdorp H., et al.* Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Colitis // *Front Immunol.* – 2021. – V. 12. – P. 768957.
15. *Cbennamadavuni A., Abusbabin, L., Jin, N., Presley, C.J. & Manne, A.* Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors // *Front Immunol.* – 2022. – V. 13. – P. 779691.

Reference

1. *Johnson D., Nebhan C., Moslebi J.* Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022; 19: 254–267.
2. *König D., Läubli H.* Mechanisms of Immune-Related Complications in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Pharmacology.* 2021; 106: 123–136.
3. *Tivol E. et al.* Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995; 3: 541–547.

4. *Nishimura H., et al.* Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science*. 2001; 291: 319-322.
5. *Michot J., et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016; 54: 139-148.
6. *Xu C., et al.* Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018; 363: k4226.
7. *Allouchery M., et al.* Safety of Immune Checkpoint Inhibitor Resumption after Interruption for Immune-Related Adverse Events, a Narrative Review. *Cancers (Basel)*. 2022; 14: 955.
8. *Henderson Berg M., Del Rincón S. & Miller, W.H.* Potential therapies for immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibition: from monoclonal antibodies to kinase inhibition. *J Immunother Cancer*. 2022; 10: e003551.
9. *Gumusay O., Callan J. & Rugo H.S.* Immunotherapy toxicity: identification and management. *Breast Cancer Res Treat*. 2022; 192: 1-17.
10. *Poto R., et al.* Holistic Approach to Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. *Front Immunol*. 2022; 13: 804597.
11. *Teimouri A., Minard L., Scott S., Daniels A. & Snow S.* Real-World Adherence to Toxicity Management Guidelines for Immune-Related Adverse Events. *Curr Oncol*. 2022; 29: 3104-3117.
12. *Song P., Zhang D., Cui X. & Zhang L.* Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. *Thorac Cance*. 2022; 11: 2406-2430.
13. *Wang D.Y., et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4: 1721-1728.
14. *Westdorp H., et al.* Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Colitis. *Front Immunol*. 2021; 12: 768957.
15. *Chennamadavuni A., Abushabin, L., Jin, N., Presley, C.J. & Manne, A.* Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol*. 2022; 13: 779691.