

Immunoterapia – leczenie zaawansowanego raka nerki

Immunotherapy – Treatment of Advance Renal-Cell Carcinoma (aRCC)

mgr farm. Wojciech Syk

■ **Słowa kluczowe:** przeciwciała monoklonalne, PD-1, CTLA-4, immunoterapia, zaawansowany rak nerki.
■ **Keywords:** monoclonal antibodies, PD-1, CTLA-4, immunotherapy, advance renal cell carcinoma.
■ **Abstract:** Advance renal cell carcinoma accounts for 3% of all adult malignancies in men and women, respectively, 7th most common cancer in men, and the 10th most common cancer in women. Recently, treatment of advanced renal cell carcinoma has significantly changed. New therapies of combination monoclonal antibodies with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (KEYNOTE-426, CheckMate-9ER, CLEAR) gives hope for the development of efficient methods of anticancer treatment. Receptors, such as CTLA-4 (Cytotoxic T Cell Antigen 4) and PD-1 (Programmed Cell Death protein 1) reduce the level of immune cell stimulation. They inhibit the activation and proliferation of T cells. The physiological function of these receptors is the elimination of auto-reactive immune cells, which have not been eliminated and the protection of inflamed tissues in the body. Cancers by express negative receptor ligands avoid recognition by the immune system. In treatment of Advance Renal Cell Carcinoma (aRCC), monoclonal antibodies blocks CTLA-4 (ipilimumab) and PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) receptors, obtains the ability of lymphocytes to recognise and respond to cancer antigens. Drug combinations of different immune checkpoints provide us with therapies bring lasting control of disease. In general immunotherapy are less toxic than chemotherapy, although complication of treatment are uncommon and include autoimmune reactions.

■ Wprowadzenie

Rak nerkowokomórkowy (RNK) stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Najwyższą zachorowalność obserwuje się w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych [1] Na świecie jest siódmym najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn oraz dziesiątym u kobiet [2]. Natomiast w Polsce zachorowalność wynosi 10 mężczyzn i 5,4 kobiet na 1000 osób rocznie [1]. U mężczyzn najczęściej występuje po 45. r.ż., u kobiet między 55.–74. r.ż. Coraz częściej obserwuje się występowanie tego no-

wotworu u osób w młodym wieku, które otrzymują wysokie dawki leków w trakcie chemioterapii [3].

Do najważniejszych czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania należą:

- palenie tytoniu,
- otyłość,
- nadciśnienie tętnicze [1],
- nadużywanie leków przeciwbólowych,
- niska aktywność fizyczna [4].

Częstość występowania RNK jest bardziej powszechna u pacjentów z chorobami

i niewydolnością nerek, a także u pacjentów po transplantacji nerek [2].

■ Patomorfologia

Według klasyfikacji WHO (World Human Organization) wyróżnia się 3 różne typy histologiczne raka nerki:

- typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków);
- typ brodawkowaty (10–15% przypadków);
- typ chromofobny (4–5% przypadków) [1].

W zdecydowanej większości rak nerkowokomórkowy spowodowany jest inaktywacją supresorowego genu VHL (von Hippel-Lindau), który aktywuje proces angiogenezy [1]. Formy dziedziczne tego nowotworu występują bardzo rzadko [4].

■ Rozpoznanie

W badaniu palpacyjnym do wykrycia nowotworów dochodzi dopiero w późnym stadium choroby.

Ból w okolicy lędźwiowej, krwiomocz i wyczuwalny guz – tzw. klasyczną triadę stwierdza się bardzo rzadko w zaawansowanym stadium choroby. Wzrost wykrywalności związany jest z rozpowszechnieniem badań obrazowych.

Ponad połowa nowotworów nerki rozpoznawana jest podczas ultrasonografii (USG) oraz tomografii komputerowej (KT) jamy brzusznej. Leczenie systemowe wdrażane jest po ocenie histopatologicznej materiału tkankowego po nefrektomii [1].

W przypadku podejrzenia RNK wykorzystuje się klasyfikację MSKCC (*the Memorial Sloan Kettering Cancer*), uznawaną za złoty standard oceny ryzyka. Uwzględnia ona następujące czynniki:

- stan sprawności < 80% w skali Karnofsky’ego;
- poziom hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy;
- czas od diagnozy do leczenia poniżej 1 roku;
- skorygowany poziom wapnia powyżej górnej granicy normy (> 10 mg/dl);
- płytki krwi powyżej górnej granicy normy;
- neutrofile powyżej górnej granicy normy [1,2].

Ocenę zaawansowania RNK dokonuje się według klasyfikacji TNM [1].

■ Leczenie raka nerki

Kryteria włączenia do programu lekowego

W Polsce leczenie raka nerki dostępne jest w ramach programu lekowego (ICD10 C64) dla pacjentów spełniających odpowiednie kryteria, m.in.:

- histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym;
- nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);
- brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki;
- uprzednie wykonanie nefrektomii (radikalnej lub oszczędzającej);
- zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR), z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub rezonansu magnetycznego (MR) [16].

Pacjenci spełniający wymienione kryteria zostają włączeni do programu lekowego, a leczenie trwa do czasu progresji choroby.

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne polega na resekcji nerkowooszczędzającej (nefektomia częściowa) bądź nefrektomii całkowitej. Nefektomię częściową można przeprowadzić metodą laparoskopową lub otwartą w raku ograniczonym do narządu (IA i IB, zwłaszcza w jednej nerce). Nefektomię całkowitą wykonuje się w przypadku zaawansowanego raka, zlokalizowanego w niekorzystnym miejscu oraz guzów w II i III stopniu zaawansowania [1].

Mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych

Układ immunologiczny zostaje aktywowany w celu wytworzenia odporności przeciwnowotworowej poprzez wykrycie charakterystycznych antygenów na powierzchni komórek nowotworowych. Do ekspresji antygenów dochodzi przez liczne modyfikacje i mutacje genetyczne wywołujące odpowiedź immunologiczną [24].

Nowotwór w organizmie ludzkim może wytwarzać wokół siebie immunosupresyjne środowisko, które hamuje działanie układu odpornościowego [26].

Terapia, która polega na blokowaniu punktów kontrolnych układu odpornościowego, tj. receptorów kostymulatorowych i koinhibujących, negatywnie regulujących działanie układu odpornościowego, powinna doprowadzić do amplifikacji odpowiedzi nowotworowej [26].

Przykładem są cząsteczki CTLA-4 (ang. *Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*) oraz PD-1 (*programmed death-1*). Główną ich funkcją w zdrowych komórkach jest zapobieganie autoimmunizacji [24].

Najważniejszym elementem aktywacji limfocytów efektorowych jest rozpoznanie antygeny z wykorzystaniem TCR (*T cell receptor*) [2]. Ważną rolę odgrywają także cząsteczki kostymulujące lub koinhibujące (*immune checkpoints*), znajdujące się na powierzchni limfocytów T efektorowych (limfocyty T cytotoksyczne i T pomocnicze), które odpowiedzialne są za wywołanie odpowiedzi przeciwnowotworowej, działając przez negatywną regulację układu odpornościowego [3]. Łącząc się z ligandami znajdującymi się na komórkach prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cells*) oraz komórkach nowotworowych, decydują o losach limfocytów.

Do aktywacji limfocytów T efektorowych dochodzi poprzez połączenie cząsteczki CD28 z cząsteczkami CD80 i CD86 na powierzchni APC lub komórek nowotworowych. W przypadku gdy jedna z cząsteczek CD80 lub CD86 łączy

się z antygenem CLTA-4, zamiast z cząsteczką CD28, dochodzi do inaktywacji limfocyty [25].

Cząsteczki CTLA-4 występują na komórkach prezentujących antygen, nie ma ich na komórkach nowotworowych [25]. CTLA-4 ulegają ekspresji na powierzchni limfocytów T cytotoksycznych (CD8+) oraz limfocytów T pomocniczych (CD4+) w węzłach chłonnych [24].

Zablokowanie receptorów CTLA-4 przeciwciałami monoklonalnymi ma na celu utrzymanie limfocytów w stanie aktywności i nasilenie odpowiedzi immunologicznej oraz zwiększenie siły reakcji przeciwnowotworowej [24]. Prowadzi to do wzrostu aktywności limfocytów T cytotoksycznych oraz T pomocniczych we krwi obwodowej [25].

Białko PD-1 posiada dwa ligandy PD-L1 i PD-L2, które odgrywają ważną rolę w utrzymaniu równowagi układu odpornościowego, ochrony organizmu przed nadmierną jego reakcją na własne komórki w czasie różnego rodzaju infekcji oraz stanów zapalnych.

W odpowiedzi na sygnał zapalny na limfocytach T dochodziło do ekspresji cząsteczek PD-1 [24].

Na powierzchni komórek prezentujących oraz nowotworowych znajdują się także cząsteczki PD-L1 i PD-L2 (*programmed cell death protein ligand 1 and 2*), które łącząc się z PD-1 (*programmed cell death protein 1*), powodują zahamowanie aktywności limfocytów oraz ich apoptozę [25].

Powiązane z nowotworami komórki dendrytyczne, które wykazują ekspresję PD-L1, wytwarzają supresyjną interleukinę 10.

Ekspresja PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych tworzy również tzw. molekularną tarczę, która chroni komórki nowotworowe przed lizą przez cytotoksyczne limfocyty T [26]. Przewaga sygnałów hamujących funkcje limfocytów T w mikrośrodku guza prowadzi do tzw. ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru układu immunologicznego [25].

Dzięki tym obserwacjom opracowano m.in. takie przeciwciała monoklonalne jak ipilimumab, który wykorzystywany jest nie tylko w terapii

nowotworu nerki, ale również w terapii czerniaka, raka płuc, pęcherza moczowego oraz chłoniaka Hodgkina [24].

Zastosowanie przeciwciał anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) lub anti PD-L1 ma na celu zniesienie braku reaktywności efektorowych limfocytów T, wywoływanej przez komórki nowotworowe lub prezentujące antygen [25].

Immunoterapia

Do niedawna w leczeniu RNK wykorzystywano trzy grupy leków:

- inhibitory receptorów kinaz tyrozynowych (receptora VEGF i PDGF; sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib);
- inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsylolimus, ewerolimus);
- przeciwciała monoklonalne (bewacyzumab) [1].

Sunitynib i pazopanib, inhibitory kinaz tyrozynowych (receptora VEGF), w 3. fazie badań klinicznych wykazały skuteczność w pierwszej linii leczenia u pacjentów z niskim i średnim stopniem ryzyka, podobnie jak bewacyzumab w połączeniu z interferonem [2].

W badaniu 3. fazy temsylolimus wydłużał czas przeżycia całkowitego (OS – *overall survival*) w porównaniu do interferonu u chorych o niekorzystnym rokowaniu (11 miesięcy vs. 7 miesięcy) [1].

Pierwszym lekiem w immunoterapii raka nerki, którego zastosowanie wykazało korzyść terapeutyczną, zatwierdzonym w Unii Europejskiej, został inhibitor PD-1 nivolumab (Opdivo). W Polsce refundowany jest w ramach programu lekowego od 1 maja 2018 r. jedynie u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, poddanych wcześniejszemu leczeniu [4].

Na podstawie badania klinicznego 3. fazy CheckMate-025 opublikowanego w *The New England Journal of Medicine* w 2015 r., porównano skuteczność działania nivolumabu z ewerolimusem w zaawansowanym raku nerki. W badaniu wzięło udział 821 pacjentów. Nivolumab w dawce 3 mg/kg dożylnie podawano pacjentom co 2 tygodnie, ewerolimus w dawce 10 mg podawano doustnie raz dziennie. Głównym punktem końcowym badania był całkowity czas przeżycia (OS), który wynosił 25 miesięcy dla pacjentów leczonych nivolumabem i był dłuższy o 5 miesięcy od grupy pacjentów leczonych ewerolimusem.

Na podstawie badania 3. fazy CheckMate-025 FDA (Food and Drug Administration) pozytywnie oceniła stosowanie immunoterapii w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym [4,5].

W ostatnich latach w badaniach klinicznych oceniano skuteczność terapii skojarzonych, poprzez połączenie leków o różnych

Tabela 1. Wyniki badań klinicznych immunoterapii w raku nerki (3. faza badań klinicznych)

Rok	Nazwa badania	Leki	ORR (%)	PFS (miesiące)	Korzyści
2018	CheckMate214	NIVO + IPI vs. SUN	42 vs. 27	11.6 vs. 8.4	ORR, OS
2019	KEYNOTE-426	PEMBRO + AXI vs. SUN	59.3 vs. 35.7	15.1 vs. 11.1	ORR, OS, PFS
2021	CheckMate 9ER	NIVO + CABO vs. SUN	55.7 vs. 27.1	16.6 vs. 8.3	ORR, OS, PFS
2021	CLEAR	PEMBRO + LEN vs. SUN	71 vs. 36.1	23.9 vs. 9.2	ORR, OS, PFS

mechanizmach działania, inhibitorów kinaz tyrozynowych (kabozantynib, sunitynib, aksytynib, lenvatinib) z inhibitorami białka PD-1 (nivolumab, pembrolizumab).

Do takich badań (badania kliniczne 3. fazy) należą:

- CheckMate-214 (ipilimumab + nivolumab),
- KEYNOTE-426 (pembrolizumab + aksytynib),
- CheckMate-9ER (nivolumab + kabozantynib),
- CLEAR (pembrolizumab + lenvatinib).

Celem badania była ocena ogólnego przeżycia (OS), wolnego czasu od progresji (PFS – *progression free survival*) oraz obiektywnego czasu odpowiedzi (ORR – *objective response rate*).

Badanie kliniczne CheckMate-214

W 2018 r. przedstawiono wyniki 3. fazy badania klinicznego CheckMate-214. Badanie pokazuje skuteczność terapii skojarzonej nivolumabu w połączeniu z ipilimumabem w porównaniu z terapią z użyciem sunitynibu u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym [8].

Pacjenci zostali losowo przypisani do dwóch grup. W jednej grupie podawano nivolumab w dawce 3 mg/kg dożylnie w połączeniu z ipilimumabem 1 mg/kg co 3 tygodnie, następnie nivolumabem w dawce 3 mg/kg. W grupie drugiej pacjenci otrzymali sunitynib w dawce 50 mg doustnie raz dziennie przez 4 tygodnie w 6-tygodniowym cyklu.

W obu grupach całkowity czas przeżycia (OS) był podobny. Badanie wykazało 2-krotnie dłuższy czas wolny od progresji (PFS) oraz obiektywny czas odpowiedzi (ORR) u pacjentów poddanych terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią sunitynibem [8].

Na podstawie powyższego badania FDA 16 kwietnia 2018 r. zatwierdziła nivolumab (Opdivo) w połączeniu z ipilimumabem (Yervoy) do leczenia pacjentów z pośrednim i niekorzystnym ryzykiem wcześniej nieleczzonego zaawansowanego raka nerki [6].

Badanie kliniczne KEYNOTE-426

W badaniu KEYNOTE-426 skuteczność pembrolizumabu w połączeniu z aksytynibem porównano z sunitynibem. Pembrolizumab podawano w dawce 200 mg dożylnie co 3 tygodnie i aksytynib (Inlyta) w dawce 5 mg dwa razy dziennie, a sunitynib w dawce 50 mg raz dziennie przez 4 tygodnie w 6-tygodniowym cyklu.

Czas wolny od progresji w terapii skojarzonej wyniósł 15,1 miesiący w porównaniu do terapii sunitynibem, w której wyniósł 11,1 miesiąca. Badanie wykazało znacznie dłuższą obiektywną częstość odpowiedzi (59,3% vs. 35,7%), a także dłuższy całkowity czas przeżycia (OS) [9].

19 kwietnia 2019 r. terapia została zatwierdzona przez FDA [13].

Badanie kliniczne CheckMate-9R

Kolejne wyniki badań CheckMate-9R i CLEAR opublikowano w 2021 r. W badaniu CheckMate-9R nivolumab podawano w dawce 240 mg dożylnie co dwa tygodnie razem z kabozantynibem w dawce 40 mg podawanym doustnie raz dziennie. Sunitynib w dawce 50 mg podawano przez 4 tygodnie raz dziennie w 6-tygodniowym cyklu.

Kombinacja leków nivolumabu z kabozantynibem wykazała również większą skuteczność w porównaniu z monoterapią sunitynibem.

Prawdopodobieństwo zgonu było o 49% mniejsze przy terapii nivolumabem z kabozantynibem w porównaniu do sunitynibu. Czas wolny od progresji (PFS) w terapii skojarzonej nivolumabu z kabozantynibem był dwukrotnie dłuższy (16,6 miesiący) w porównaniu do sunitynibu (8,3 miesiący), podobnie jak czas obiektywnej odpowiedzi (ORR): nivolumab z kabozantynibem 55,7% vs. sunitynib 27,1% [10].

FDA 22 stycznia 2021 r. zatwierdziła nivolumab (Opdivo) w połączeniu z kabozantynibem (Cabometyx) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki [11].

Badanie kliniczne CLEAR

W badaniu CLEAR podawano pembrolizumab w dawce 200 mg dożylnie co 3 tygodnie z połączeniu z lenvatinibem 20 mg doustnie raz dziennie. Sunitynib podawano w dawce 50 mg raz dziennie przez 4 tygodnie.

Skuteczność terapii skojarzonej pembrolizumabu i lenvatinibu w porównaniu do monoterapii z użyciem sunitynibu we wszystkich głównych punktach końcowych była znacznie dłuższa. Czas wolny od progresji (PFS) wynosił odpowiednio 23,9 miesięcy (pembrolizumabu z lenvatinibem) do 9,2 miesięcy (sunitynib), czas całkowitego przeżycia (OS) oraz obiektywna częstość odpowiedzi (ORR) była również znacznie dłuższa w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w połączeniu z lenvatinibem [14].

10 sierpnia 2021 r. FDA zatwierdziła kombinację pembrolizumabu (Keytruda) z lenvatinibem (Lenvima) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerki [14].

Terapie badań klinicznych CLEAR i KEYNOTE-426 zostały zatwierdzone przez FDA w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki u pacjentów z korzystnym, pośrednim i wysokim ryzykiem, natomiast kombinacja leków nivolumab z ipilimumabem (CheckMate-9ER) została zatwierdzona jedynie u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem.

Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych należały: zmęczenie, biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, zespół ręka-stopą, wysypka, nudności i hepatotoksyczność [8,9,10,13].

Terapia z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych jest zazwyczaj mniej toksyczna od chemioterapii, choć do nierzadkich powikłań należą zjawiska autoimmunologiczne [25].

Podsumowanie

Nowoczesne metody leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym umożliwiają długoletnie przeżycie oraz poprawę jakości życia.

Wyżej wymienione terapie nie są finansowane w ramach programu lekowego.

Leczenie pembrolizumabem z lenvatinibem uzyskało najdłuższy czas bez progresji choroby oraz czas obiektywnej odpowiedzi.

Obecnie trwają badania kliniczne 3 fazy nad nowymi połączeniami leków:

- COSMIC-313 – połączenie kabozantynibu z nivolumabem i ipilimumabem [16];
- PDIGREE – leczenie nivolumabem z ipilimumabem, następnie nivolumabem lub nivolumabem z kabozantynibem [17].

Słowniczek:

nivolumab – NIVO, Opdivo

pembrolizumab – PEMBRO, Keytruda

lenvatinib – LEN, Lenvima

ipilimumab – IPI, Yervoy

aksytynib – AXI, Inlyta

sunitynib – SUN

kabozantynib – CABO, Cabometyx. © P

mgr farm. Wojciech Syk
wojteksyk@gmail.com
Nadesłano: 20-02-2022

Piśmiennictwo:

1. Stelmach A, Potemski P, Fijuth J, Wysocki P J. Nowotwory Układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Marzec 2013; 369-376.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Grunwald V, Gillessen S, Horwich A. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology. 21 February 2019; 30:706-720. doi:10.1093/annonc/mdz056.
3. https://www.onkonet.pl/dp_nump_raknerki.php#menu65.
4. <https://immuno-onkologia.pl/immunoterapia-raka-nerki-nivolumab-rak-nerkowokomorkowy>.
5. Motzer RJ, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine. Nov 2015;373(19):1803-13. DOI:10.1056/NEJMoa1510665.
6. FDA approves nivolumab plus ipilimumab combination for intermediate or poor-risk advanced renal cell carcinoma. U.S. Food and Drug Administration. 16 April 2018.
7. Brunk KM, Schieber TJ. Updates in the First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. Current guideline recommendations include various combinations of targeted therapy with immunotherapy. Directions in Oncology in Pharmacy. August 2021;3(4).
8. Motzer RJ, et al. 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. *The Lancet Oncology*. October 2019;20(10):1370-1385. doi:10.1016/S1470-2045(19)30413-9.
9. Rini B.I., Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The new england journal of medicine*. March 2019;380(12):1116-1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
 10. Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 March 04; 384(9): 829-841. doi:10.1056/NEJMoa2026982.
 11. FDA approves nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma. U.S Food & Drug Administration. 22 Jan 2021.
 12. FDA approves pembrolizumab plus axitinib for advanced renal cell carcinoma. 19 April 2019.
 13. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:1289-300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716.
 14. FDA approves lenvatinib plus pembrolizumab for advanced renal cell carcinoma. 08 Nov 2021.
 15. Załącznik B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64).
 16. A Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab Versus Nivolumab and Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk. clinicaltrials.gov.
 17. PD-Inhibitor (Nivolumab) and Ipilimumab Followed by Nivolumab vs. VEGF TKI Cabozantinib With Nivolumab: A Phase III Trial in Metastatic Untreated Renal Cell Cancer. clinicaltrials.gov.
 18. <https://immuno-onkologia.pl/szlaki-punktow-kontroli-ukladu-odpornosciowego-pd-1/>
 19. Mechanizmy działania przeciwciał monoklonalnych w nowotworach litych. Piotr J. Wysocki. *Onkologia w praktyce klinicznej*. 2014;10; Nr4:175-183.
 20. Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2015;11;2:76-86.
 21. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2020.
 22. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2020.
 23. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2016.
 24. Wołowiczewa E. Immunoterapia nowotworów – od toksyn Coley'a do blokady punktów kontrolnych układu immunologicznego. Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii. Uniwersytet Jagielloński w Krakowie.
 25. Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2015;11(2):76-86.
 26. Swatler J, Kozłowska E. Immunoterapie nowotworów działające na punkty kontrolne układu odpornościowego. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2016;70:25-42. DOI: 10.5604/17322693.1192926.