

13. März 2017

Revolution in der Onkologie durch Immun-Checkpoint-Modulation

Status quo und Ausblick

Die Immun-Checkpoint-Modulatoren sind inzwischen in der Therapie von Tumorerkrankungen fest etabliert und haben zu einem Paradigmenwechsel in der Onkologie geführt. So können Patienten profitieren, deren Tumorerkrankungen bislang durch herkömmliche Therapien nur wenig beeinflusst werden konnten. Darüber hinaus kann insbesondere das Gesamtüberleben bei einem Teil der Patienten signifikant verlängert werden. Neue Kombinationen zeigen in frühen Studien aussichtsreiche Ergebnisse und werden die Ansprechraten vermutlich weiter erhöhen. Autoimmunnebenwirkungen sind allerdings zu beachten, die gerade bei Kombinationstherapien auch stark ausgeprägt sein können. Eine umfassende Patientenschulung und Betreuung durch den behandelnden Arzt ist unerlässlich. Zukünftige Entwicklungen zielen daher darauf ab, Biomarker zu identifizieren, die das Ansprechen und die Nebenwirkungsrisiken besser präzisieren, um die Risiko-Nutzen-Bewertung dieser Therapieform zu optimieren und zu personalisieren. Die Immuntherapie hat mit Hilfe der Immun-Checkpoint-Modulation einen großen Durchbruch erzielt. Erstmals konnte eine gute Wirksamkeit in der Behandlung einer Vielzahl von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen erzielt werden. Wie wirken diese neuen Therapien, welche Nebenwirkungen haben sie und was können wir von der Zukunft erwarten? Diesen Fragen soll im nachfolgenden Artikel nachgegangen werden.

Wie erkennt das Immunsystem den Tumor?

Unser Immunsystem ist hochkomplex und für die Integrität unseres Organismus von essenzieller Bedeutung. Das erworbene Immunsystem ist ein Teil davon und zeichnet sich durch Lernfähigkeit und Gedächtnis aus. Es setzt sich täglich mit einer Vielzahl unterschiedlichster Erreger auseinander. Gleichzeitig werden körpereigene Zellen geschützt. Diese Balance ist einer Koevolution wichtiger Erkennungsmoleküle, den gewebeeigenen Erkennungsmerkmalen (humanen Leukozytenantigenen (HLA)) und den T-Zell-Rezeptoren (TZR) zu verdanken (1). TZR werden von T-Zellen exprimiert, die eine wichtige Rolle beispielsweise bei der Abwehr von Viruserkrankungen spielen (2). Virus-assoziierte Peptide werden von den HLA-Molekülen auf der Zelloberfläche präsentiert. Die T-Zellen können dadurch virusinfizierte körpereigene Zellen erkennen und eliminieren. Bei Tumorzellen stellte sich lange Zeit die Frage, ob diese regelhaft von T-Zellen im Organismus erkannt werden können. Diese Frage konnte durch Patienten, die mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren behandelt wurden, inzwischen positiv beantwortet werden. In zwei wegweisenden Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Patienten mit malignem Melanom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), deren Tumoren viele Mutationen aufwiesen, besonders

vom Einsatz der Immun-Checkpoint-Inhibitoren profitieren (3, 4). Darüber hinaus konnten T-Zellen und TZR in Patienten nachgewiesen werden, die mutierte Peptidliganden, sog. Neoantigene, auf den Tumorzellen erkennen können (5, 6). Ähnlich wie bei virusassoziierten Peptiden werden diese von den HLA-Molekülen auf der Oberfläche der Tumorzelle präsentiert und können von den T-Zellen erkannt werden (7). Der Nachweis tumorreaktiver T-Zellen im Patienten ist weiterhin sehr aufwendig und derzeit nur in spezialisierten Zentren möglich. Inwiefern neben den Neoantigenen andere Antigene auf den Tumorzellen für die Abstoßung von Tumoren relevant sind, ist derzeit nicht abschließend geklärt.

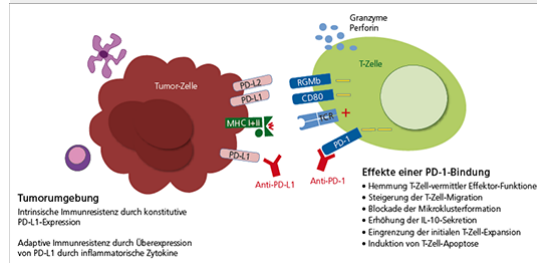
Feinjustierung der T-Zell-Antwort durch Checkpoint-Moleküle

Die Aktivierung der T-Zelle ist auf komplexe Weise feinjustiert, um einerseits eine ausreichende Stimulation zu ermöglichen und andererseits die Aktivierung und Expansion der T-Zellen auch wieder zu begrenzen (8). Insbesondere können die Checkpoint-Moleküle zur Kostimulation wie auch Inhibition von T-Zellen beitragen. Eine therapeutische Beeinflussung von Tumorerkrankungen gelang erstmals durch die Blockade des Checkpoint-Moleküls Zytotoxisches Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4) (9). CTLA-4 wird nach Aktivierung der T-Zelle schnell auf der Oberfläche hoch-reguliert und bindet mit hoher Affinität an CD80 und CD86, Moleküle, die durch Bindung an CD28 auf den T-Zellen eigentlich wichtige kostimulierende Funktionen haben (siehe Übersichtsartikel (10)). Die Bindung von CD80 und CD86 an CTLA-4 führt jedoch zu einem starken negativen Signal in der T-Zelle. Dieses Checkpoint-Molekül spielt eine besondere Rolle bei der T-Zell-Prägung im Lymphknoten, das heißt beim Erstkontakt der T-Zelle mit einem definierten Antigen und der primären Expansion der T-Zellen. Mäuse, in denen dieses Molekül nicht vorhanden ist, leiden und sterben an sehr schweren Autoimmunerkrankungen mit massiver Infiltration der Organe durch T-Zellen (11).

Das programmierte Zelltod-Protein-1 (PD-1) war der zweite Checkpoint, dessen Blockade therapeutische Effekte erzielte und der ebenfalls auf T-Zellen exprimiert wird (siehe Übersichtsartikel (10)). Dieses Molekül wird aber insbesondere auf erfahrenen T-Zellen nach längerfristiger Stimulation ausgeprägt. Durch Bindung an seine Liganden, PD-L1 und PD-L2, kommt es zu einem inhibierenden Signal in der T-Zelle. Dieser Mechanismus ist v.a. in der Körperperipherie relevant und schützt den Körper vor überschießenden anhaltenden Immunreaktionen. Tumorzellen können die entsprechenden Liganden PD-L1 und PD-L2 an ihrer Oberfläche ausprägen (Abb. 1). Häufig kommt es bei Anwesenheit inflammatorischer Zytokine zu einer reaktiven Expression von PD-L1 auf der Tumoroberfläche (adaptive Immunresistenz). Allerdings kann PD-L1 auch konstitutiv überexprimiert werden (Intrinsische Immunresistenz), wie beispielsweise beim M. Hodgkin (12). Hier führt eine genetische Amplifikation zur starken Ausprägung des Rezeptors auf den Hodgkin-Zellen. Die Regulation der PD-L1-Expression ist allerdings erst teilweise verstanden. Das trifft übrigens auf die meisten der bisher identifizierten Immun-Checkpoint-Moleküle zu. So werden für viele Moleküle unterschiedliche, zum Teil widersprüchliche Funktionen beschrieben (siehe Übersichtsartikel (10)). Dies liegt insbesondere daran, dass es häufig mehr als einen Bindungspartner gibt. Der Aktivierungs- und Funktionszustand einer T-Zelle ist daher immer Folge der komplexen Interaktion der T-Zelle mit der Umgebung. Die Anzahl der verschiedenen Moleküle, die derzeit auf therapeutische Nutzbarkeit untersucht werden, ist sehr groß und wächst ständig. Neben der PD-1/PD-L1-Achse werden andere Erschöpfungsmarker auf T-Zellen, wie beispielsweise das Lymphozyten-Aktivierungs-Protein 3 (LAG3) und die T-Zell Immunoglobulin und Muzin-Domäne 3 (TIM3), als

mögliche therapeutische Zielscheiben getestet. Auch aktivierende Immun-Checkpoint-Moleküle auf T-Zellen, wie 4-1BB und CD28, werden diesbezüglich untersucht.

Abb. 1: Immunsuppressive Wirkung der PD-1-Rezeptor-Bindung auf T-Zellen an PD-L1 auf Tumorzellen und Möglichkeiten der Blockade durch Antikörper gegen PD-1 und PD-L1 (© A. Krackhardt, München).



Krankheitsübergreifendes Wirkprinzip

Der Durchbruch der therapeutischen Nutzung der Immun-Checkpoint-Modulation begann bei Patienten mit malignem Melanom, einer Erkrankung, bei der Immuntherapien schon seit langem angewendet werden. Der Erfolg war in der Vergangenheit jedoch bescheiden. Dies änderte sich durch die klinische Prüfung von CTLA-4-Antikörpern, insbesondere Ipilimumab. Das Besondere an dieser Therapie waren keinesfalls hohe Ansprechraten beim malignen Melanom (ca. 20%), sondern die Tatsache, dass es erstmals bei einer so aggressiven und prognostisch ungünstigen soliden Tumorerkrankung zu einer signifikanten Überlebensverlängerung der Patienten kam und dass ein Teil der Patienten langfristig von der Therapie profitiert (9, 13). Dadurch hat die Immuntherapie zu einem Paradigmenwechsel auch in der Bewertung neuer onkologischer Therapeutika beigetragen, nachdem man sich über Jahrzehnte mit Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens bei häufig nur geringer Verbesserung des Gesamtüberlebens zufrieden gegeben hatte. Ipilimumab hat allerdings bei anderen Tumorerkrankungen in der Monotherapie nur wenig Effektivität gezeigt.

Einen weiteren Durchbruch in der Onkologie erbrachte diesbezüglich die Blockade der PD-1/PD-L1-Achse, die sich bereits jetzt als ein wesentlicher Mechanismus der Immuntoleranz gegenüber Tumoren erwiesen hat. Die Blockade dieser Achse zeigt bei einer zunehmenden Anzahl von Tumorentitäten therapeutische Wirkung und zwar in der Mono- wie auch Kombinationstherapie. Bei der Behandlung des malignen Melanoms konnte das Ansprechen von ca. 20% unter Ipilimumab auf ca. 40% unter Pembrolizumab erhöht werden (14). Eine gute Effektivität konnte auch beim fortgeschrittenen NSCLC, insbesondere mit plattenepithelialer Differenzierung und hoher PD-L1-Expression gezeigt werden, die allerdings mit ca. 20% niedriger lag als beim malignen Melanom (15-17). Auch beim Nierenzellkarzinom zeigte sich bei fortgeschrittener vorbehandelter Erkrankung eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 19 auf 25 Monate unter der Therapie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab im Vergleich zur Behandlung mit Everolimus (18). Derzeit sind in Deutschland PD-1-Antikörper in der Behandlung des malignen Melanoms, des NSCLC und des Nierenzellkarzinoms zugelassen. Die Indikationsgebiete werden sich allerdings schnell ausdehnen. Beim Blasenkarzinom fanden sich gute Ansprechraten mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab (19), der in den USA bereits zugelassen ist (inzwischen auch für das NSCLC).

Ob es Unterschiede zwischen der Wirksamkeit verschiedener PD-1-Antikörper oder PD-1- und PD-L1-Antikörper gibt, ist derzeit noch unklar. Die unterschiedlichen Interaktionspartner der Rezeptoren könnten Unterschiede hervorrufen, was jedoch in präklinischen oder klinischen Studien bislang nicht untersucht wurde. Überraschend waren die sensationellen Ergebnisse des Anti-PD-1-Antikörpers Nivolumab beim therapierefraktären M. Hodgkin (20). In dieser Patientengruppe konnte ein hohes Ansprechen bei 87% der Patienten beobachtet werden und viele Patienten zeigten eine komplette Remission. Dies führte in den USA zu einer schnellen Zulassung des Medikaments, die in diesem Jahr auch für Deutschland zu erwarten ist. Sehr interessante Ergebnisse konnten auch bei Patienten mit Mikrosatelliteninstabilität und Tumoren des gastrointestinalen Trakts beobachtet werden (21). So profitierten gerade beim kolorektalen Karzinom (CRC) solche Patienten, bei denen eine Mikrosatelliteninstabilität nachgewiesen werden konnte, während CRC-Patienten ohne diese genetische Veränderung so gut wie kein Ansprechen aufwiesen. Einige Tumorentitäten, wie das CRC ohne Mikrosatelliteninstabilität, scheinen derzeit durch eine Blockade der PD-1/PD-L1-Expression allerdings therapeutisch nicht besonders gut beeinflussbar zu sein, obwohl gerade in diesem Tumor häufig Immunzellen nachweisbar sind. Ein besseres Verständnis der Interaktion zwischen Tumor und Immunsystem wird hier hoffentlich zu weiteren neuartigen Therapieentwicklungen führen. Das außergewöhnlich gute und langfristige Therapieansprechen, das bei einem Teil der Patienten mit malignem Melanom insbesondere nach Behandlung mit Ipilimumab gezeigt werden konnte, wurde bislang ebenfalls noch nicht für andere Krankheitsentitäten nachgewiesen, was möglicherweise an der kurzen Nachbeobachtungszeit liegen kann. Neue Kombinationstherapien sind allerdings vielversprechend, diesbezüglich weitere Verbesserungen zu erzielen.

Das Problem mit den Biomarkern

Prädiktive Biomarker sind außerordentlich wichtig, um die Patienten zu identifizieren, die besonders gut von einer Therapie profitieren, bzw. jene, die davon nicht profitieren. Folglich kann der letzteren Gruppe eine unwirksame Therapie erspart werden, was natürlich auch gesundheitsökonomisch von Bedeutung ist. Prädiktive Biomarker werden auch benötigt, um Patienten zu identifizieren, denen definierte Kombinationstherapien nutzen oder die ggf. auch ein bestimmtes Nebenwirkungsrisiko haben. Sie sind daher von grundlegender Bedeutung, die Risiko-Nutzen-Analyse einer Therapie zu optimieren. Bei den Immun-Checkpoint-Inhibitoren hat sich die Suche nach verlässlichen Biomarkern allerdings als besonders problematisch herausgestellt. Die Schwierigkeit, verlässliche Biomarker zu finden, ist vermutlich wiederum auf die Komplexität des Immunsystems zurückzuführen.

Die Untersuchung der Expression von PD-L1 im Tumor mittels Immunhistochemie (IHC) steht seit längerem im Fokus vieler Bemühungen, um einen verlässlichen prädiktiven Biomarker zu finden. Hierbei haben sich eine Menge technischer, methodischer aber auch biologischer Fragestellungen und Lösungsversuche ergeben (22). Um die technischen und methodischen Probleme in den Griff zu bekommen, wurden Anstrengungen der Harmonisierung der PD-L1-IHC beim NSCLC unternommen (23). Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk auf die verschiedenen Antikörper, den Trainingszustand der Untersucher, aber auch auf biologische Besonderheiten, wie den Zellursprung (Tumorzellen oder Zellen der Tumormikroumgebung) und den Anteil positiver Zellen im Gesamtpräparat gelegt. Die Schwierigkeiten der Heterogenität und Dynamik der PD-L1-

Expression sind hingegen noch kaum kontrolliert.

Beim NSCLC haben Studien den klarsten Zusammenhang zwischen PD-L1-Expression und Ansprechen auf PD-1-Antikörper gezeigt und führten zur Erstlinien-Zulassung von Pembrolizumab nur bei NSCLC-Patienten, deren Tumorzellen PD-L1 stark exprimieren (15, 16). Allerdings könnten zukünftige Kombinationstherapien den Nutzen der PD-L1-Färbung beim NSCLC wiederum in Frage stellen (24). Auch beim malignen Melanom hatten die Patienten, deren Tumoren eine hohe PD-L1-Expression zeigten, eine bessere Chance für ein Ansprechen, allerdings profitierten auch Patienten mit geringer oder fehlender Expression von PD-L1 (25).

Beim Nierenzellkarzinom hat sich ein Zusammenhang mit der PD-L1-Expression bislang nicht ergeben (18). Neben PD-L1 werden aktuell weitere potentielle prädiktive Biomarker untersucht (22). Die quantitative Bestimmung der Mutationslast im Tumor hat sich bereits als prädiktiv erwiesen (3, 4), ist derzeit in der Routine allerdings schwer zu etablieren. Möglicherweise werden zukünftig auch Biomarker-Panels entwickelt werden müssen, um die Komplexität besser zu erfassen und den prädiktiven Wert zu verbessern.

Neben guten prädiktiven Biomarkern fehlen uns derzeit jedoch auch verlässliche Surrogat-Marker, die das Ansprechen auf eine Therapie frühzeitig reflektieren. Gerade bildgebende Mehrschicht-Verfahren und deren Auswertung nach den sog. RECIST-Kriterien (response evaluation criteria in solid tumors) haben sich diesbezüglich als problematisch herausgestellt. Unter der Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren wurden neue Ansprechmuster beobachtet, die eine frühe Interpretation erschweren (26). So kann es zunächst zu einer Zunahme der Tumorgroße sowie auch zum Neuauftreten von Metastasen kommen und erst nachfolgend zu einem sichtbaren Ansprechen. Es wurden zwischenzeitlich auch neue Auswertungskriterien für Immuntherapien erarbeitet, sog. immune related response criteria (IrRC), die sich jedoch insgesamt noch nicht in der klinischen Anwendung durchgesetzt haben (26, 27). Es fehlen aktuell neue Bildgebungsverfahren, die frühzeitig Ansprecher von Nicht-Ansprechern unterscheiden, insbesondere dann, wenn alternative Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Keine Wirkung ohne Nebenwirkung?

Im Rahmen der Anwendung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren müssen wir uns an ein neues Nebenwirkungsspektrum gewöhnen, die sog. Immun-assoziierten Nebenwirkungen. Während typische Nebenwirkungen von Chemotherapien wie beispielsweise Zytopenien und Haarausfall kaum beobachtet werden, kommt es im Rahmen der Immun-Checkpoint-Modulation zur Störung der Balance zwischen Eigen- und Fremderkennung und somit zu Autoimmunreaktionen. Die Blockade der PD-1/PD-L1-Achse zeichnet sich allerdings durch ein besonders günstiges Nebenwirkungsprofil aus. Nebenwirkungen sind häufig mild ausgeprägt und gut behandelbar (28). Eine ausgeprägte Fatigue ist jedoch typisch. Allerdings gibt es auch unter Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern immer wieder Patienten mit schweren Nebenwirkungen. Diese werden allerdings deutlich häufiger unter der Therapie mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab, aber insbesondere auch unter der Kombination von Ipilimumab mit Anti-PD-1-Antikörpern beobachtet (9, 25). Es können schwere Organschädigungen auftreten, die das Leben der Patienten letztlich bedrohen können. Hierunter sind insbesondere die Kolitis, Hepatitis, Nephritis, Pneumonitis, Hypophysitis und auch das Multiorganversagen zu zählen. Eine lebensbedrohliche Situation kann insbesondere dann auftreten, wenn die Nebenwirkungen erst spät diagnostiziert und nicht

ausreichend behandelt werden.

Es sind daher in den letzten Jahren Behandlungsalgorithmen für Immun-assoziierte Nebenwirkungen beim Melanom entstanden, die als Leitlinien für den behandelnden Arzt dienen (29). Insbesondere sollte bei Auftreten stärkerer Nebenwirkungen, Grad 3 nach CTC4.03, der Einsatz systemischer Steroide in der Regel schnell begonnen und die Therapie unterbrochen werden. Zudem sollte bei schwereren Nebenwirkungen die Einbeziehung eines/r Organexperten/-expertin erwogen werden. Bei allen Nebenwirkungen muss differenzialdiagnostisch natürlich auch an andere Ursachen, insbesondere an einen Progress der Tumorerkrankung gedacht werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie kann zu einem späteren Zeitpunkt nach Abklingen der Nebenwirkungen unter erneuter Berücksichtigung einer Nutzen-Risiko-Analyse erwogen werden. Besonders wichtig ist eine umfassende Aufklärung und Schulung des Patienten. Die Patienten sollten hierzu Telefonnummern und Kontaktadressen erhalten, die rund um die Uhr erreichbar sind und über die der Patient im Notfall eine Beratung und/oder Behandlung erhalten kann. Auch muss an langfristige Konsequenzen für den Patienten gedacht werden. Dies schließt beispielsweise neben der Hydrocortisontherapie auch die Ausstellung eines Notfallausweises bei Auftreten eines Hypophysitis-assoziierten Hypocortisolismus ein.

Bei Patienten mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen sollte eine ausführliche Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen. Hierbei ist insbesondere die Aktivität der Autoimmunerkrankung und die Relevanz des betroffenen Organs in Hinblick auf das Überleben, aber auch die Lebensqualität des Patienten zu berücksichtigen. In eine entsprechende Nutzen-Risiko-Analyse müssen weiterhin natürlich die Prognose der Tumorerkrankung, die Chancen und die mögliche Dauer eines Therapieerfolgs sowie weitere Aspekte wie das Alter und auch der Therapiewunsch des Patienten miteinbezogen werden.

Was können wir in Zukunft erwarten?

Obwohl das Ansprechen und Überleben bei Patienten mit malignem Melanom unter Behandlung mit Immun-Checkpoint-Modulatoren besonders gut ist, sind die Erfolge bei den meisten anderen Tumorentitäten nicht so stark ausgeprägt. Es werden daher bei vielen Krankheitsentitäten zahlreiche Kombinationen untersucht, die die Wirksamkeit erhöhen sollen. Die Kombination aus Anti-CTLA-4- und Anti-PD-1-Antikörpern hat bereits beim Melanom die Ansprechraten deutlich steigern können und aktuell wird diese Kombination auch bei anderen Erkrankungen geprüft (24, 25).

Weitere Kombinationen verschiedener Checkpoint-Modulatoren, aber auch Kombinationen mit anderen immuntherapeutischen Konzepten werden derzeit intensiv getestet. Das zunehmend bessere Verständnis der komplexen Zusammenhänge, die Einfluss auf Ansprechen und Resistenz von Immuntherapien haben, führt derzeit auch zur Prüfung zahlreicher Kombinationen mit Vertretern unterschiedlicher therapeutischer Substanzklassen. So konnte in präklinischen Untersuchungen gezeigt werden, dass der Verlust des Phosphatase- und Tensin-homologen Enzyms (PTEN) zu einer verminderten Infiltration von T-Zellen in einem Tumormodell mit adoptivem T-Zell-Transfer führt und dass dabei hohe Konzentrationen von VEGF im Serum der Tiere gefunden wurden (30). In einer Phase-I/II-Studie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom konnte jüngst die Kombination aus den Antikörpern Bevacizumab (anti-VEGF) und Atezolizumab (anti-PD-L1) sehr gute Ergebnisse erzielen (31). Auch andere zielgerichtete

Therapien wie beispielsweise Phosphoinositid-3-Kinase-gamma (PI3K γ)-Inhibitoren konnten in präklinischen Untersuchungen die Aktivität von Immun-Checkpoint-Inhibitoren erhöhen (32). Weiterführende klinische Untersuchungen innerhalb randomisierter Phase-III-Studien müssen die Überlegenheit dieser Kombinationen gegenüber den Monotherapien jedoch noch unter Beweis stellen. Darüber hinaus wird man beobachten müssen, inwiefern das Langzeitüberleben durch entsprechende Kombinationen unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils und der Lebensqualität der Patienten verbessert werden kann.

Prof. Dr. med. Angela M. Krackhardt



Medizinische Klinik III
Klinikum rechts der Isar
TU München
Ismaningerstr. 22
81675 München

Tel.: 089/41404124

Fax: 089/41404879

E-Mail: angela.krackhardt@tum.de

ABSTRACT

A.M. Krackhardt, Medizinische Klinik III, Klinikum rechts der Isar, München

Immune checkpoint modulation is nowadays well established in the treatment of malignant diseases and has changed paradigms in oncology. It is effective in malignant diseases previously only limited influenced by conventional therapies. Moreover, this therapeutics may induce long-term survival in a substantial proportion of patients. Novel combinations show promising results in early clinical trials and may improve response rates. However, immune-related side effects need to be considered and incidence and severity are increased especially in patients treated with combination therapies. Patients therefore need to be well informed and monitored by their treating physicians. Future developments aim to define biomarkers able to better predict responses as well as side effects in order to optimize the risk-benefit evaluation of this therapy in a personalized way.

Keywords: *cancer immunotherapy, immune checkpoint modulation, PD-1/PD-L1, biomarkers, immune-related side effects*