

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-71-76

Иммуноопосредованная энцефалопатия на фоне эффективной терапии аденокарциномы легкого анти-PD-1. Клиническое наблюдение

Д. И. Юдин¹, К. К. Лактионов¹, А. К. Аллахвердиев¹, К. А. Саранцева¹, Г. А. Ткаченко¹, И. Э. Мусаев², В. В. Бредер¹, Е. В. Реутова¹, М. С. Ардзинба¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

Резюме: В настоящий момент во всем мире растет число пациентов, получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек, включая ниволумаб. Вместе с тем растет и вероятность встретиться в клинической практике с иммуноопосредованными нежелательными явлениями, в том числе достаточно редкими. Приводится клиническое наблюдение высокоэффективного лечения ниволумабом больной метастатическим немелкоклеточным раком легкого с полным клиническим и рентгенологическим эффектом, осложнившегося иммуноопосредованной энцефалопатией 3 степени.

Ключевые слова: ниволумаб, немелкоклеточный рак легкого, PD-1, антиPD-1

Введение

В настоящее время наблюдается значительный рост интереса к иммунотерапии, что связано, прежде всего, с эффективностью ингибиторов контрольных точек (анти-CTLA4, анти-PD1 препаратов). Вместе с тем применение данной группы лекарственных средств может сопровождаться развитием одного из вариантов или целого комплекса нежелательных явлений, которые на основании возможной причинно-следственной связи с лечением классифицируются как иммуноопосредованные, возникающие из-за неконтролируемой и неизбирательной блокады механизмов функциональной регуляции выраженности реакции иммунной системы на любое повреждение. При этом аутоиммунное поражение может коснуться любого органа и системы [1].

Ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирующее один из основных механизмов ускользания опухолевой клетки от иммунного надзора: взаимодействие между рецептором программированной смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Препарат был зарегистрирован для лечения немелкоклеточного рака легкого, в том числе и в России в 2016 г., на основании результатов двух рандомизированных многоцентровых исследований 3 фазы у пациентов с плоскоклеточным (CheckMate-017) и неплоскоклеточным (CheckMate-057) раком легкого IV стадии, доказавших его большую эффективность по сравнению со стандартной химиотерапией [2, 3].

В исследовании CheckMate-017 и CheckMate-057 нежелательные явления 3 и 4 степеней возникали соответственно у 7% и 11% пациентов, получавших ниволумаб, и у 55% и 54% пациентов, получавших доцетаксел [2, 3].

Опыт применения ниволумаба в отделении клинических биотехнологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

(76 предлеченных пациентов с немелкоклеточным раком легкого) также подтвердил эффективность и безопасность данного препарата. Иммуно-опосредованные нежелательные явления развились у 42% пациентов, но лишь у 6,6% отмечено развитие НЯ 3–4 степени. Прекращение лечения в связи с нежелательным явлением потребовалось в 7,9% случаев [4]. Одним из редких случаев нежелательных явлений, встреченных нами, стала иммуно-опосредованная энцефалопатия.

Клинический случай

В апреле 2014 г. у некурящей пациентки 32 лет был выявлен центральный рак левого легкого с поражением ипсил- и контрлатеральных лимфоузлов средостения T3N3M0 IIIb стадии (аденокарцинома, без активирующей мутации гена EGFR, транслокации ALK, ROS1). По данным КТ от апреля 2014 г. в переднем средостении и верхней доле левого легкого определялся опухолевый конгломерат до 8,2–10,5 см, увеличенные правые парастернальные и трахео-бронхиальные лимфоузлы. В мае – августе 2014 г. больной было проведено три курса химиотерапии по схеме «паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 75 мг/м²», наилучший эффект – стабилизация. С сентября 2014 по январь 2015 г. проведено пять курсов химиотерапии по схеме «гемцитабин 1000 мг/м² 1-й и 8-й день + карбоплатин AUC5», после пятого курса зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде роста контрольных очагов в средостении. С февраля по апрель 2015 г. проведено четыре курса химиотерапии по схеме «пеметрексед 500 мг/м² + карбоплатин AUC5» с наилучшим эффектом – стабилизация. В мае 2015 г. зарегистрировано дальнейшее прогрессирование

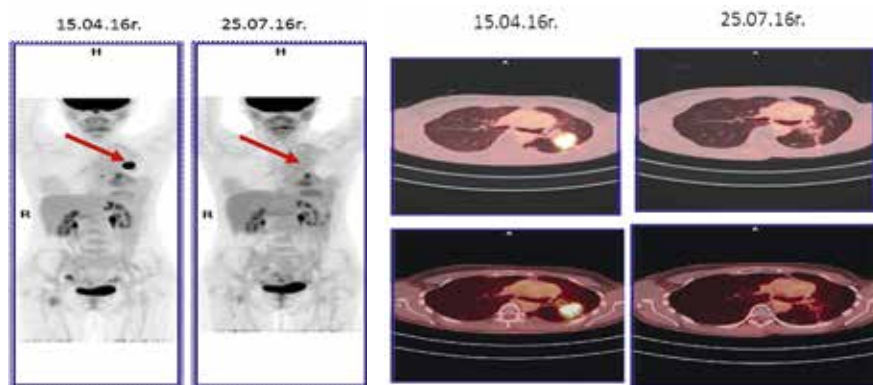


Рисунок 1. Выраженный противоопухолевый эффект на терапии рефрактерной аденокарциномы легкого ниволумабом 3 мг/кг каждые две недели

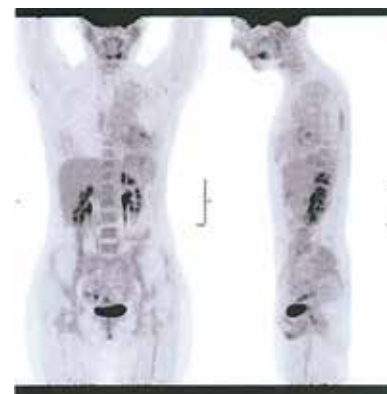


Рисунок 2. Результаты ПЭТ/КТ от марта 2016 г.

заболевания в виде роста образования в верхней доле левого легкого до 7,3–7,1 см (ранее 5,3–6,8 см), конгломерат увеличенных лимфоузлов в средостении – без динамики. Для консультации пациентка направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Учитывая, что заболевание прогрессировало локально с июня по июль 2015 г., в два этапа проведен курс дистанционной лучевой терапии: первый этап – в режиме стандартного фракционирования 2D на область лимфоузлов средостения и верхнюю долю левого легкого (РОД 2 Гр, СОД 44 Гр); второй этап – в режиме 3DCRT на образование верхней доли левого легкого (РОД 2 Гр, СОД 60 Гр). Лечение пациентки перенесла удовлетворительно, без значимых осложнений. Отмечалось сокращение контрольных очагов.

В ноябре 2015 г. по данным ПЭТ/КТ отмечен рост образования в верхней доле левого легкого, появление новых очагов в области переднего синуса левой плевральной полости. В поисках возможных механизмов резистентности в марте 2016 г. выполнена диагностическая торакоскопия с удалением одного из новых метастатических очагов в переднем средостении. При молекулярно-генетическом исследовании опухолевого материала (метастаз) активирующей мутации гена EGFR, транслокации ALK, ROS1 не выявлено.

В мае 2016 г. пациентка начала получать терапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг (в/в инфузия 60 мин.) раз в две недели в рамках экспериментальной программы адресной помощи. После начала терапии ниволумабом была получена дополнительная информация из университетской клиники г. Кельна: подтверждено отсутствие какой-либо активирующей мутации, а при иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия PD-L1 в 100% опухолевых клеток. Уже в июле 2016 г. (после трех введений препарата) отмечен выраженный клинический эффект; рентгенологически в рамках RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) зафиксирован частичный эффект (–82%), а по данным ПЭТ/КТ активная опухолевая ткань не определялась (рис. 1).

В сентябре 2016 г. на фоне грубых фиброзных изменений в левом легком опухоль также перестала определяться, зафиксирован полный эффект по данным КТ.

Через 10 месяцев (17 курсов терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг) на фоне сохраняющегося полного рентгенологического эффекта и отсутствия активной опухолевой ткани по данным ПЭТ/КТ (рис. 2) у пациентки внезапно появились раздражительность, головные боли в лобной и височно-затылочной областях, постоянное головокружение, световые мерцания в глазах, шаткость походки и страх падения при ходьбе. По шкале VAS (визуальная аналоговая шкала) данные симптомы оценивались пациенткой в 8 баллов.

Результаты общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, ТТГ, св. Т3/Т4 не показали клинически значимых изменений. При неоднократных МРТ головного мозга с контрастированием органической патологии не выявлено. Пациентка осмотрена неврологом: клиническая картина была расценена как иммуно-опосредованная энцефалопатия второй степени.

Иммунотерапия была приостановлена, назначен дексаметазон в дозе 4 мг в сутки. Через три недели состояние пациентки оставалось без выраженной динамики, терапия глюкокортикоидами была прекращена. Нежелательное явление было расценено как иммуно-опосредованная энцефалопатия третьей степени. По настоянию больной от продолжения приема глюкокортикоидов и проведения иммунотерапии решено было отказаться. Состояние пациентки постепенно улучшалось, и через пять месяцев признаки энцефалопатии полностью исчезли без дополнительного лечения.

В январе 2018 г.: у пациентки нет активных жалоб и сохраняется полный клинический и рентгенологический эффект лечения рака легкого. Лишь крайне редко – при резкой смене погоды, с повышением влажности воздуха – у нее отмечаются кратковременные головные боли (по шкале VAS – 3 балла), не требующие медикаментозной терапии.

Общее время наблюдения после начала иммунотерапии ниволумабом составило 21 месяц (после иммунотерапии – 11 месяцев).

Таблица 1. Отобранные клинические случаи нейротоксичности при монотерапии ниволумабом

Автор/Диагноз	иНЯ	Количество циклов до иНЯ	Лечение	Иммуно-терапия остановлена	Исход
Kao et al., 2017 [5] Мезотелиома	Ассиметричная сосудистая нейропатия	5	Метилпреднизолон (1000 мг внутривенно) 5 дней, преднизолон (60 мг в день), со снижением дозы 3 недели	да	улучшение
Лейомиосаркома	Билатеральная ядерная офтальмоплегия	3	ГКС (доза неизвестна) 1 неделя	нет	улучшение
НМРЛ	Головная боль	14	Дексаметазон (4 мг в день) 1 неделя	нет	улучшение
Larkin et al., 2017 [6] Меланома	Энцефалит	4	ГКС после наступления иНЯ не назначались	да	смерть
Richard et al., 2017 [7] НМРЛ	Энцефалит	1	Метилпреднизолон (внутривенно) 5 дней	да	улучшение
Spain et al., 2016 [8] Меланома	Нейропатия диафрагмального нерва (респираторные расстройства)	5	Метилпреднизолон (1,5 мг/кг в день) 5 дней, курс иммуноглобулина, перевод на пероральный ГКС (лечение в течении месяца)	да	улучшение
Tanaka et al., 2016 [9] Меланома	Демиелинизирующая полирадикулонейропатия	1	Курс иммуноглобулина, 5 дней; преднизолон 1 мг/кг в день более полугода	да	улучшение
Zimmer et al., 2016 [10] Меланома	Менинго-радикулит (мышечная слабость и боль при движении)	4	Дексаметазон 4 мг 4 раза в день, несколько дней	да	улучшение
Raskin et al., 2017 [11] НМРЛ	Энцефалопатия, нарушения речи	17/3	Дексаметазон 8 мг в день, 5 недель с постепенной отменой несколько недель/дексаметазон 6 мг в день длительно	нет/да	улучшение/улучшение
Kawamura et al., 2017 [12] НМРЛ	Острая церебральная атакия	2	Дексаметазон 10 мг в сутки, 3 дня; метилпреднизолон 1000 мг в день, 3 дня, преднизолон 30 мг в день со снижением дозы	да	улучшение (в дальнейшем смерть от пневмонии на фоне ГКС)
Schneider et al., 2017 [13] НМРЛ	Энцефалит	14	Метилпреднизолон 1,33 мг/кг в сутки, 1 день до значительного неврологического ответа и 9 недель постепенной отмены ГКС	да	улучшение

иНЯ – иммуно-опосредованное нежелательное явление; ГКС – глюкокортикостероиды; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

Обсуждение

Обобщенные данные по найденным нами клиническим случаям иммуно-опосредованной токсичности при монотерапии ниволумабом за последние два года представлены в табл. 1.

В целом серьезные иммуноопосредованные нежелательные явления при монотерапии ниволумабом встречаются редко, еще реже – неврологические иНЯ. Так, по данным литературы, нейротоксичность встречается менее чем в 1% случаев [6, 8].

В обзоре (Larkin et al., 2017) рассматриваются результаты 12 исследований у пациентов с диссеминированной меланомой на фоне лечения ниволумабом или комбинацией ниволумаба с ипилимумабом [6]. В целом частота серьезных иНЯ 3–4 степени составила 0,93% (35 пациен-

тов), включая нейропатию, неинфекционный менингит, энцефалит, нейромышечные расстройства и неспецифические проявления (головная боль, судороги и т. д.). В 75% случаев иНЯ разрешилось полностью. Для ниволумаба в монотерапии медиана времени до развития неврологического иНЯ любой степени составила 48 дней, при этом медиана продолжительности симптоматики до ее разрешения составила 32 и 83 дня для 1–2 и 3–4 степеней иНЯ соответственно [6]. При этом в комбинации с ипилимумабом вероятность развития нейротоксичности возрастает с 2,4% до 14% [8].

Интересно отметить, что, по данным (Spain et al., 2016), [8], у пациентов с нейротоксичностью отмечалась большая медиана общей выживаемости, чем у больных без нейротоксичности (45,7 месяца против 11,2 месяца). В нашем случае мы также столкнулись с иммуно-опосредованным

нежелательным явлением на фоне полного клинического и рентгенологического эффекта, однако из-за единичности наблюдения говорить о том, что появления неврологического нежелательного явления ассоциируются с эффективностью лечения, наверное, преждевременно.

Механизм возникновения различных неврологических иммуно-опосредованных нежелательных явлений остается неясным. Согласно общей концепции, признаваемой всеми, это гиперреакция активированных Т-лимфоцитов с развитием аутоиммунного поражения. Однако, кроме общей концепции, конкретные патофизиологические механизмы и модели нуждаются в дальнейшем освещении.

Всеми авторами отмечаются трудности при диагностике и дифференциальной диагностике неврологических нарушений, выявлении их аутоиммунной природы. В этой связи зачастую запаздывает и начало адекватной терапии. Принципиальным моментом, определяющим дальнейший исход иммуно-опосредованного осложнения, является раннее назначение кортикостероидов. Если обратиться к имеющимся отечественным рекомендациям, то при поражении нервной системы необходимо прервать проводимую иммунотерапию, начать лечение ГКС в дозе 2 мг/кг с последующей медленной отменой лечения. Возможно дополнительное использование инфузий иммуноглобулина 0,4 г/кг в/в в течение 5 дней и плазмафереза. При недостаточной эффективности ГКС могут быть использованы другие иммуносупрессоры, такие как циклофосфамид, микофенолата мофетил. Лечение неврологических иНЯ необходимо проводить совместно с неврологом с использованием соответствующих рекомендаций [1].

Анализируя представленное клиническое наблюдение, мы признаем, что возможной причиной неэффективности ГКС была недостаточная доза гормонов – иммуносупрессоров. В отсутствие этиологического фактора – введения ниволумаба – это нежелательное явление постепенно регрессировало в течение длительного срока. Учитывая сохраняющийся полный эффект и клинически значимое (3 степени) осложнение лечения, мы приняли решение уже

не возвращаться к иммунотерапии. Большинство авторов также сообщают о полном прекращении иммунотерапии даже после разрешения иммуно-опосредованных осложнений: при одной из попыток возвращения к иммунотерапии повторно развилась токсическая энцефалопатия [11].

Нужно ли было продолжать иммунотерапию при достигнутом полном эффекте? Какое значение имел фактор длительности иммунотерапии на вероятность развития токсической энцефалопатии? Однозначных ответов на эти вопросы у нас пока нет. Современные рекомендации предполагают иммунотерапию до прогрессирования заболевания или развития серьезных нежелательных явлений; осложнения лечения могут развиваться в любое время, причем пока неизвестны ни маркеры возможных осложнений, ни эффективные методы профилактики.

Заключение

Представленное наблюдение подтверждает возможность достижения полного и длительного эффекта иммунотерапии рака легкого ниволумабом. Серьезное нежелательное иммуно-опосредованное явление, развившееся после 10 месяцев лечения, полностью разрешилось после отмены препарата при сохранении полного эффекта.

С ростом числа больных, получающих противоопухолевую иммунотерапию, разумно предположить, что редкие нежелательные явления будут встречаться чаще. Иммуно-опосредованные неврологические поражения, как правило, характеризуются сложностью дифференциальной диагностики, связанной, например, с метастатическим поражением мозга, высокой клинической значимостью и длительностью течения. Готовность к развитию данных осложнений, их раннее выявление, приостановка иммунотерапии и адекватное лечение позволят максимально безопасно использовать преимущества противоопухолевой иммунотерапии.

Информация об авторах

Денис И. Юдин, к. м. н., с. н. с., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: yudinden@mail.ru

Константин К. Лактионов, д. м. н., руководитель отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: lkoskos@mail.ru

Ариф К. Аллахвердиев, д. м. н., в. н. с., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: a_arif@rambler.ru

Ксения А. Саранцева, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Галина А. Ткаченко, к. псих. н., медицинский психолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: mitg71@mail.ru

Иван Э. Мусаев, студент, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: tgmi97@yandex.ru

Валерий В. Бредер, к. м. н., в. н. с., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ,
e-mail: vbreder@yandex.ru

Елена В. Реутова, к. м. н., с. н. с., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ,
e-mail: evreutova@rambler.ru

Мераб С. Ардзинба, к. м. н., врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ,
e-mail: merabii@mail.ru

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-71-76

For citation: Yudin D. I., Laktionov K. K., Allahverdiev A. K., Sarantseva K. A., Tkachenko G. A. et al. Immune-related encephalopathy at nivolumab effective treatment of lung adenocarcinoma. A case report. *Malignant Tumours* 2018; 1: 71–76 (In Russ.)

Immune-related encephalopathy at nivolumab effective treatment of lung adenocarcinoma. A case report

D. I. Yudin¹, K. K. Laktionov¹, A. K. Allahverdiev¹, K. A. Sarantseva¹, G. A. Tkachenko¹, I. E. Musayev², V. V. Breder¹, E. V. Reutova¹, M. S. Ardzinba¹

¹ N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Abstract: Now the number of patients receiving immunotherapy with checkpoint inhibitors, including nivolumab, is growing all over the world. At the same time, there is a growing of immune-related adverse events in clinical practice, including rare ones. There is a case report of immune-related encephalopathy (grade 3) at patient with metastatic non-small cell lung cancer after complete response at nivolumab treatment.

Keywords: nivolumab, non-small lung cancer, PD-L1, anti PD-1

Information about the authors

Denis I. Yudin, MD, PhD Med, Senior Researcher, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: yudinden@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, MD, DSc Med, Head of Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: lkoskos@mail.ru

Arif K. Allahverdiev, MD, DSc Med, Leading Researcher, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: a_arif@rambler.ru

Ksenia A. Sarantseva, MD, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Galina A. Tkachenko, MD, PhD, medical psychologist, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: mitg71@mail.ru

Ivan E. Musayev, student, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), e-mail: tgmi97@yandex.ru

Valeriy V. Breder, MD, PhD Med, Leading Researcher, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: vbreder@yandex.ru

Elena V. Reutova, MD, PhD Med, Senior Researcher, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: e-mail: evreutova@rambler.ru

Merab S. Ardzinba, MD, PhD Med, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: merabii@mail.ru

Литература • References

1. Проценко С. А., Антимоник С. Ю., Берштейн Л. М., Новик А. В., Носов Д. А., Петенко Н. Н., Семенова А. И., Чубенко В. А., Юдин Д. И. Практические рекомендации по коррекции иммуно-опосредованных нежелательных явлений // Злокачественные опухоли. 2017. №3. Спецвыпуск 2. С. 592–620. [Protsenko S. A., Antimonik S. Yu., Bershteyn L. M., Novik A. V., Nosov D. A., Petenko N. N., Semenova A. I., Chubenko V. A., Yudin D. I. Prakticheskie rekomendatsii po korrektsii immuno-oposredovannykh nezhelatel'nykh yavleniy. Zlokachestvennyye opukholi. 2017. No. 3. Special issue 2. P. 592–620 (In Russ.)].

2. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373 (17). P. 1627-1639.
3. Brahmer J., Reckamp K. L., Baas P. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373 (2). P. 123-135.
4. Лактионов К. К., Саранцева К. А., Бредер В. В., Реутова Е. В., Юдин Д. И., Лактионова Л. В. Результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина МЗ РФ // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 5. С. 3–7. [Laktionov K. K., Sarantseva K. A., Breder V. V., Reutova E. V., Yudin D. I., Laktionova L. V. Rezul'taty primeneniya nivolumaba u bol'nykh s nemelkokletochnym rakom legkogo v klinicheskoy praktike FGBU RONTs im. N. N. Blokhina MZ RF. *Voprosy onkologii.* 2017. Vol. 63. No. 5. P. 3–7 (In Russ.)].
5. Kao J. C., Liao B., Markovic S. N., Klein C. J., Naddaf E., Staff N. P., Liewluck T., Hammack J. E., Sandroni P., Finnes H., Mauermann M. L. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA Neurol.* 2017. Vol. 74 (10). P. 1216-1222. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1912.
6. Larkin J., Chmielowski B., Lao C. D., Hodi F. S., Sharfman W., Weber J., Suijkerbuijk K. P. M., Azevedo S., Li H., Reshef D., Avila A., Reardon D. A. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist.* 2017. Vol. 22 (6). P. 709–718. Epub 2017 May 11. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0487.
7. Richard K., Weslow J., Porcella S. L., Nanjappa S. A Case Report of Steroid Responsive Nivolumab-Induced Encephalitis. *Cancer Control.* 2017. Vol. 24 (5). 1073274817729069. doi: 10.1177/1073274817729069.
8. Spain L., Walls G., Julve M., O'Meara K., Schmid T., Kalaitzaki E., Turajlic S., Gore M., Rees J., Larkin J. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol.* 2017. Vol. 28 (2). P. 377-385. doi: 10.1093/annonc/mdw558.
9. Tanaka R., Maruyama H., Tomidokoro Y., Yanagiha K., Hirabayashi T., Ishii A., Okune M., Inoue S., Sekine I., Tamaoka A., Fujimoto M. Nivolumab-induced chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking rapid-onset Guillain-Barre syndrome: a case report. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 46 (9). P. 875–878. Epub 2016 Jul 5. doi: 10.1093/jjco/hyw090.
10. Zimmer L., Goldinger S. M., Hofmann L., Loquai C., Ugurel S., Thomas I., Schmidgen M., Gutzmer R., Utikal J. S., Göppner D., Hassel J. C., Meier F., Tietze J. K., Forschner A., Weishaupt C., Leverkus M., Wahl R., Dietrich U., Garbe C., Kirchberger M. C., Eigentler T., Berking C., Gesierich A., Krackhardt A. M., Schadendorf D., Schuler G., Dummer R., Heinzerling L. M. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur. J. Cancer.* 2016. Vol. 60. P. 210–225. Epub 2016 Apr 13. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.024
11. Raskin J., Masror P., Cant A., Snoeckx A., Hiddinga B., Kohl S., Janssens A., Cras P., Van Meerbeeck J. P. Recurrent dysphasia due to nivolumab-induced encephalopathy with presence of Hu autoantibody. *Lung Cancer.* 2017. Vol. 109. P. 74–77. Epub 2017 May 10. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.05.002.
12. Kawamura R., Nagata E., Mukai M., Ohnuki Y., Matsuzaki T., Ohiwa K., Nakagawa T., Kohno M., Masuda R., Iwazaki M., Takizawa S. Acute Cerebellar Ataxia Induced by Nivolumab. *Intern Med.* 2017. Vol. 56 (24). P. 3357–3359. Epub 2017 Dec 15. doi: 10.2169/internalmedicine.8895-17.
13. Schneider S., Potthast S., Komminoth P., Schwegler G., Böhm S. PD-1 Checkpoint Inhibitor Associated Autoimmune Encephalitis. *Case Rep. Oncol.* 2017. Vol. 10 (2). P. 473–478. eCollection 2017 May-Aug. doi: 10.1159/000477162.