

Primjena imunoterapije kod onkoloških bolesnika s bolešću COVID-19 – opasnost ili obrana

The use of immunotherapy in cancer patient with COVID-19 – threat or protection

Damir Vučinić^{1*}, Jasna Marušić¹, Blaženka Grahovac², Mirna Šitum³, Gordana Zamolo^{4,5}

Sažetak. Tijekom pandemije virusa SARS-CoV-2 onkološki pacijenti označeni su kao posebno rizična skupina. Posebnu skupinu čine pacijenti u tijeku imunoterapije inhibitorima kontrolnih točaka. Čini se kako su koristi imunoterapije u bolesti koje uzrokuje novi koronavirus potpuno potisnule početni strah od očekivanih negativnih utjecaja imunosnog sustava potaknutog inhibitorima kontrolnih točaka. Sprječavanjem iscrpljenosti CD8+ limfocita, smanjenjem razine interleukina-6 i indirektnom regulacijom neutrofila i NK stanica, imunoterapija djeluje na patofiziologiju razvoja blažih oblika bolesti COVID-19. Trenutne spoznaje ističu imunoterapiju kao sigurnu opciju onkološkog liječenja u doba pandemije COVID-19.

Ključne riječi: COVID-19; imunoterapija; inhibitori kontrolnih točaka, interleukin-6; SARS-CoV-2

Abstract. With regard to systemic oncological treatments, correlation of the use of immunotherapy with checkpoint inhibitors with the risk of more severe COVID-19 infection is uncertain. However, benefits of immunotherapy in the disease caused by the new coronavirus completely suppressed the initial fear of expected negative impacts of immune system triggered by checkpoint inhibitors. By preventing CD8 + lymphocyte exhaustion, reducing interleukin-6 levels, and indirectly regulating neutrophils and NK cells, immunotherapy affects the pathophysiology of COVID-19. The current findings highlight immunotherapy as a safe option of cancer treatment at the time of COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19; immune checkpoint inhibitors; immunotherapy; interleukin-6; SARS-CoV-2

¹ Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za radioterapiju i onkologiju, Rijeka, Hrvatska

² Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

³ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb, Hrvatska

⁴ Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Zavod za opću patologiju i patološku anatomiju, Rijeka, Hrvatska

⁵ Klinički bolnički centar Rijeka, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Rijeka, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Damir Vučinić, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za radioterapiju i onkologiju
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: damir.vucinic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Nekoliko mjeseci nakon prve pojave bolesti izazvane SARS-CoV-2 virusom u Kini i njegovim brzim širenjem, postalo je jasno kako će se svijet suočiti s novom pandemijom. Prvi slučaj nove bolesti, eng. corona virus disease 2019 (COVID-19), u Hrvatskoj je potvrđen 25. veljače 2020. godine. Veliki izazovi postavljeni pred zdravstveni sustav i cjelokupnu zajednicu u biomedicinskim znanostima svakodnevno rezultiraju novim spoznajama o

Blokadom PD-1/PD-L1 signalnog puta inhibicije citotoksičnog odgovora T-limfocita neizravno smanjujemo aktivnost monocita, neutrofila i NK stanica, odgovornih za citokinsku oluju u bolesti COVID-19.

virusu i bolesti koju on uzrokuje^{1,2}. Novi virus pripada porodici koronavirusa, specifičnih po strukturalnim proteinima svoje ovojnice. Jednom kada SARS-CoV-2 virus dođe do stanice, najčešće respiratornog sustava, vezanjem za stanični receptor, u nju ulazi endocitozom ili fuzijom stanične membrane. Angiotenzin konvertirajući enzim (ACE-2), koji je visoko eksprimiran na stanicama respiratornog epitela, najčešće služi kao funkcijski receptor za zarazu novim koronavirusom. Za vezivanje s ACE-2 ključan je „šiljasti“ (engl. *spike*; S) protein. Ostali proteini ovojnice imaju ulogu u replikaciji ovog RNA virusa u stanici domaćina^{3,5}. Umnožavanjem i širenjem kroz respiratorni epitel, uz imunološki odgovor, dolazi do razvoja COVID-19.

Prvi podaci govorili su o većem riziku za razvoj težeg oblika bolesti kod osoba starijih od 65 godina, muškog spola, kao i onih s oslabljenim imunološkim sustavom. Naime, simptomi COVID-19 bolesti kao i njezina klinička prezentacija, podijeljeni su na: asimptomatski stadij, srednje teške simptome, teške simptome te kritičnu sliku bolesti^{3,5}. U prosjeku, visoka životna dob kao i niz komorbiditeta čine skupinu onkoloških bolesnika rizičnim za razvoj infektivnih bolesti. Kada tome pridodamo terapiju tumora, koja povećava rizik od infekcije u odnosu na opću populaciju, jasno je kako su upravo ovi pacijenti označeni kao rizična skupina u doba COVID-19 pandemije⁵. U preporukama Hrvatskog onkološkog društva govorilo se o dvje-

ma skupinama onkoloških bolesnika koje trebamo promatrati u doba COVID-19: prvu skupinu čine pacijenti u redovitom praćenju i oni koji su duže vrijeme bez onkološke terapije; drugu skupinu čine pacijenti u tijeku onkološkog liječenja za koje se grupno smatralo da djeluje imunosupresivno⁶. Epidemiološke studije o pacijentima zaraženim SARS-CoV-2 virusom u tijeku onkološkog liječenja kemoterapijom dokazale su kako je upravo ona rizik za razvoj kritičnog oblika bolesti te da izravno povećava smrtnost od COVID-19⁴. Moderna onkologija stavlja naglasak na ciljanju terapiju i imunoterapiju. Složeni molekularni mehanizmi kao i promjene u odgovoru imunološkog sustava domaćina kod spomenutih modaliteta liječenja otvaraju brojna pitanja u vezi njihova utjecaja na COVID-19 bolest. U ovom preglednom radu naglasak ćemo staviti na utjecaj COVID-19 na liječenje imunoterapijom, ali i *vice versa*. Iznenađujuća su otkrića o imunološkom sustavu u COVID-19 bolesti, sustavu koji u imunoterapiji potičemo inhibitorima kontrolnih točaka.

IMUNOTERAPIJA U DOBA PANDEMIJE COVID-19

Početak pandemije postavilo se pitanje o učinku imunoterapije na pacijente s COVID-19. Bilo je jasno kako reakcija imunološkog sustava određuje kliničku sliku COVID-19 te se nametnulo pitanje hoće li „inducirani“ imunološki odgovor kod pacijenata u tijeku imunoterapije pogoršati simptome COVID-19. Iz navedenih razloga, kao i općih odredbi u vrijeme pandemije koje su značile što rjeđe posjete bolnici, protokoli imunoterapije aplicirani su svakih šest tjedana^{3,6}. Ubrzo su osnovani registri pacijenata koji su služili kao bazen informacija o onkološkim pacijentima u doba pandemije. Jedan je od njih *Konzorcij onkoloških pacijenata s COVID-19* (engl. *COVID-19 and Cancer Consortium*; CCC-19), globalni registar koji prikuplja informacije o onkološkim i hematološkim pacijentima s potvrđenom zarazom novim koronavirusom. Prvom analizom informacija iz tog registra, na uzorku od 3988 slučajeva dokazano je kako prisutnost progresivne maligne bolesti, hematološkog maligniteta kao i nedavno aplicirana kemoterapija, statistički značajno povećava rizik od 30-dnevne smrtnosti od COVID-19.

Utjecajem onkoloških terapija na COVID-19 bave se i nedavno objavljene metaanalize⁷.

Wang&Hang u svojoj metaanalizi 17 studija, koje su obuhvatile 3581 pacijenta, navode kako aplicirana kemoterapija unutar 28 dana prije dijagnoze COVID-19 povećava rizik od smrtnosti. U nekim analiziranim studijama vidljivo je kako primjena imunoterapija unutar 90 dana od potvrde zaraze povećava rizik od teških kliničkih oblika COVID-19. No zaključci ove metaanalize ne dokazuju evidentan utjecaj imunoterapije na smrtnost od COVID-19^{7,8}. S druge strane, Zhang i sur. ističu dob iznad 65 godina i muški spol kao jedine parametre koji su povezani s povećanim rizikom od teških oblika COVID-19 u onkoloških bolesnika. Ta metaanaliza 15 studija s ukupno 3019 pacijenata, nije potvrdila utjecaj imunoterapije, ciljanje terapije i kemoterapije na stopu smrtnosti od COVID-19^{7,9}. Mehta i sur. navode kako kod 218 pacijenata hospitaliziranih u bolnicama New Yorka imunoterapija nije povećavala rizik od povećane stope smrtnosti¹⁰. Upravo se imunoterapijom u svojem istraživanju bave Isgro i sur. te prvi iznose tezu da bi imunoterapija mogla imati protektivnu ulogu kod pacijenata s COVID-19. Naime, oni su serološkim testom potvrdili infekciju SARS-CoV-2 virusom kod pojedinaca ispitivane grupe onkoloških pacijenata kao i zdravstvenih djelatnika kao kontrolne grupe. Statističkom, odnosno regresijskom analizom, potvrdili su kako je imunoterapija statistički značajan protektivni faktor kod COVID-19. Svakako, u navedenom istraživanju radi se o malom uzorku i grupa autora nastavlja analizu unutar registrirane kliničke studije (NCT04343144) gdje se istražuje učinak nivolumaba kod COVID-19 pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja¹¹.

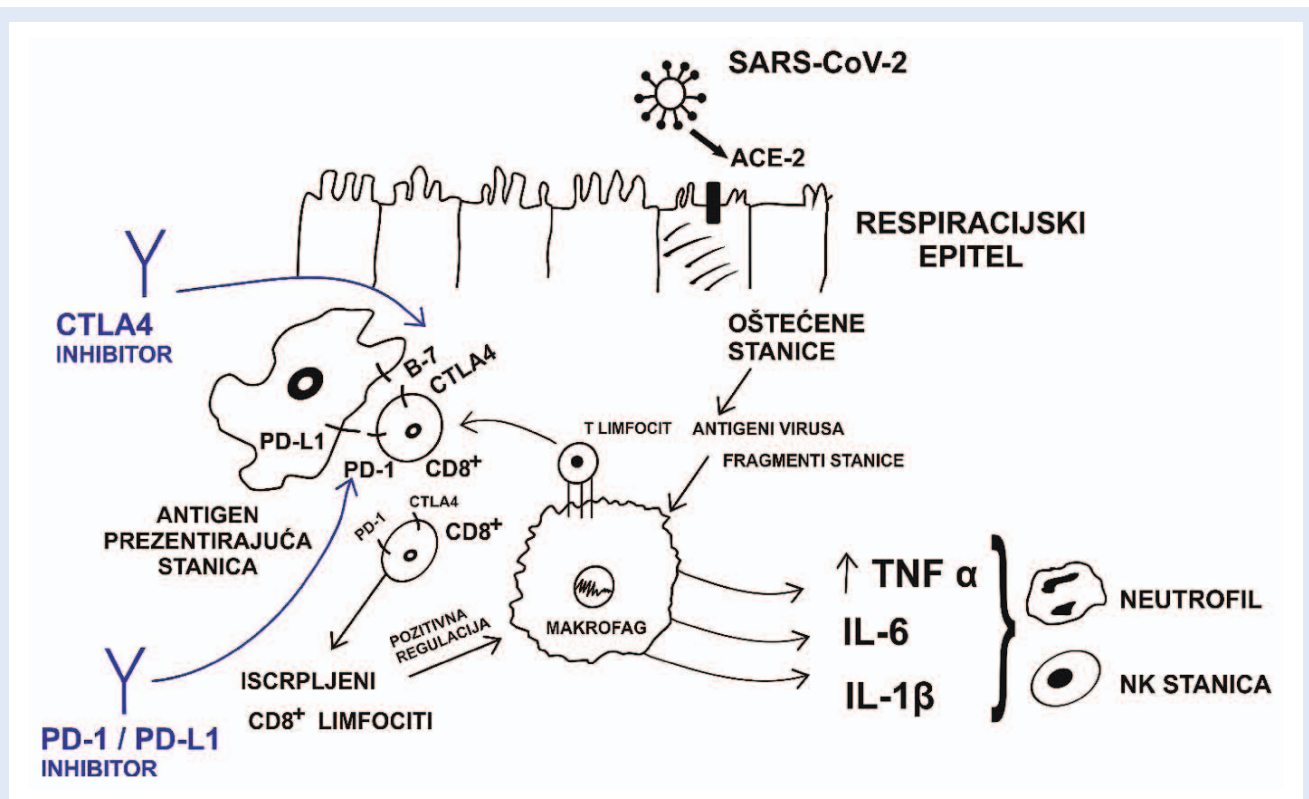
Rezultati svih ovdje navedenih istraživanja sugeriraju kako je imunoterapija sigurna opcija onkološkog liječenja čak i u tijeku COVID-19. Važno je istražiti molekularne mehanizme i promjene staničnog imunostava kako bi potpuno opravdali takav zaključak.

INHIBITORI KONTROLNIH TOČAKA I STANICE IMUNOLOŠKOG SUSTAVA U BOLESTI COVID-19

Od samog početka tumorske pretvorbe stanice novotvorine pokušavaju izbjeći imunološki su-

stav. Ipilimumab je antitijelo koje je razvijeno kako bi blokiralo CTLA4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) i time spriječilo inhibiciju limfocita. Antigeni prezentirajuće stanice na svojoj membrani imaju ligande za CTLA4 molekulu, no ubrzo je otkriveno da to nije jedini put inhibicije citotoksičnih limfocita. Na membrani limfocita, uz T-limfocit receptor (TCR), pronađena je i PD-1 molekula (engl. *programmed cell death 1*) čija je uloga inhibirati signal za citotoksično djelovanje limfocita. Ligandi za PD-1 najvećim su dijelom molekule PD-L1 i PD-L2 (engl. *programmed cell death ligand 1 and 2*). One su transmembranski proteini prisutni na tumorskim stanicama i povećana ekspresija dokazana je na stanicama karcinoma pluća, planocelularnim karcinomima glave i vrata te malignog melanoma^{3,4,12}.

U imunoterapiji se očekuje da će inhibicija osi PD-1 / PD-L1 povećati aktivnost T-stanica i potencijalno otkriti i uništiti tumorske stanice. PD-1 sudjeluje u regulaciji odgovora T-stanica, a njegova visoka ekspresija na CD8 + T-stanicama u kroničnim infekcijama ili karcinomima ukazuje na to da je važan pokazatelj iscrpljenosti T-stanica. Dokazano je da u slučaju virusnih infekcija, osobito kroničnih infekcija hepatitis virusima, kontinuirana ekspresija PD-1 uzrokuje iscrpljivanje T-stanica i umanjuje sposobnost citotoksičnog učinka na zaražene stanice^{7,12}. U budućnosti će biti zanimljivo procijeniti specifične antigenske odgovore CD8 + i CD4 + T-stanica u bolesnika s COVID-19. Poznato je da CD4 + T-stanice izlučuju Th-1 i Th-2 citokine, koji zajedno s citotoksičnim T-stanicama igraju glavnu ulogu u uklanjanju virusnih čestica i sprječavanju ubrzane replikacije virusa. Također je pokazano da je u osoba s COVID-19 smanjena brzina stvaranja CD4 + i CD8 + T limfocita. Kao što je ranije spomenuto, ekspresija PD-1 na površini T-stanica dovodi do disfunkcije tih stanica koja onda inhibira odgovarajući imunološki odgovor, uzrokuje autoimunost i oštećuje zaražena tkiva¹³. S druge strane, zabilježeno je da se kod bolesnika s COVID-19 opaža povećanje broja stanica koje uzrokuju citokinsku oluju, a sadrže monocite, neutrofile i NK stanice (Slika 1). Promjene u regulaciji PD-1/PD-L1 kod kroničnih virusnih infekcija poput virusa humane imunodeficiencije (HIV), ukazuju na povećanu aktivnost monocita i den-



Slika 1. Shematski prikaz utjecaja inhibitora kontrolnih točaka na patofiziologiju nastanka imunoloških uvjeta za citokinsku oluju COVID-19

Kada dođe do infekcije stanice respiracijskog epitela SARS-CoV-2 virusom, fragmente virusa i stanice fagocitiraju tkivni makrofagi; zatim se potiče Th1 odgovor odnosno „naivni“ limfociti se pretvaraju u CD8+ citotoksične limfocite, ključne za borbu protiv virusa; mnogi virusi uključujući novi koronavirus potiču ekspresiju PD-1 i CTLA4 molekule te time dovode do inhibicije i iscrpljivanja limfocita. Svi ti događaji potiču lučenje citokina kako bi nadoknadili tada ne dovoljan imunološki odgovor. Porastom razine IL-6, TNF i IL-1 aktiviraju se neutrofil, monociti i NK stanice – ključne u nastanku citokinske oluje. Kada postoji terapija inhibitorima kontrolnih točaka, ne stvara se „otpor“ citotoksičnom odgovoru limfocita i smanjuje se razina navedenih citokina

dritičnih stanica (DC) pomoću aktivatora transkripcije 3 (STAT3) koji ovisi o proizvodnji IL-10. Upravo je IL-10 povišen kod aktivacije PD-1/PD-L1 signalnog puta. Vodeći se time, moguće je da inhibitori PD-1 i PD-L1 molekule na ovaj način smanjuju mogućnost nastanka prekomjernog stvaranja citokina^{7, 12-14}.

CITOKINSKA OLUJA U BOLESTI COVID-19 I INHIBITORI KONTROLNIH TOČAKA

Razvojem prvih kritičnih slika COVID-19 postalo je jasno kako imunološki sustav domaćina igra važnu ulogu u patofiziologiji te bolesti. Gotovo svaki pacijent u skupini kritičnih COVID-19 pacijenata razvije akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). U tim slučajevima laboratorijski potvrđena citokinska oluja objasnila je iznenađujuće brz nastanak ARDS-a kao i multiorganskog zatajiva-

nja. U oluji COVID-19 dolazi do prekomjernog stvaranja citokina grupe medijatora urođene imunosti (TNF, IL-1, IL-6, interferon tip I, IL-12, IL-18) i grupe regulatora stečene imunosti (IL-2, IL-4, IL-10, IL-6, IFN- γ)^{14, 15}. Posljedice takvog događaja potvrđene su patohistološkim nalazom pluća nakon obdukcije. Naime, prisutno zadebljanje difuzijske membrane u intraalveolarnom edemu, nakupine fibrina i hijalinih membrana te promjene krvnih žila zbog kongestije i tromboze, samo su dio složenog nalaza koji je posljedica onoga što u pravom smislu riječi možemo nazvati „olujom“^{5, 14}. Imunomodulatorno liječenje u COVID-19 još je predmet istraživanja, a potvrđena je samo korist osmoldne primjene metilprednizolona¹⁶. Postavlja se pitanje ima li upravo imunoterapija inhibitorima kontrolnih točaka kod onkoloških pacijenata ulogu imunomodulacije u CO-

VID-19. Poznato je kako upalni odgovor oko tumora izravno utječe na regulaciju PD-1/PD-L1 signalnog puta. Upravo tu IFN- γ izravno regulira ekspresiju PD-L1 molekula, kako kod tumora tako i u virusnim infekcijama. Čini se kako je sustav tog citokina važan faktor i u COVID-19. Gadotti i sur. dokazali su kako je medijan razine IFN- γ kod pacijenata umrlih od COVID-19 bio statistički značajno viši od medijana vrijednosti IFN- γ preživjelih. Uz činjenicu da IFN- γ potiče Th1 odgovor, odnosno citotoksični učinak limfocita, u istom trenutku regulira njihovo djelovanje poticanjem ekspresije PD-L1. Vjerojatno je kako blokadom PD-1 ili PD-L1 djelujemo i na sam sustav IFN- γ ^{12,13}. Puno jasniju poveznicu imunoterapije i njezina potencijalnog protektivnog učinka kod COVID-19 vidimo u jednom od ključnih citokina, interleukinu-6. Kako je dokazano, IL-6 proupalni je citokin čija je razina često povišena kod pacijenata s kritičnom kliničkom slikom COVID-19¹⁶. Ono što su u kliničkim studijama istraživači činili blokadom IL-6 receptora – tocilizumabom, vjerojatno svojim imunomodulatornim učinkom postigne imunoterapija. Keegan i sur. navode kako je smanjena razina IL-6 u krvi pacijenata s nesitnostaničnim karcinomom pluća u tijeku imunoterapije povezana s duljim vremenom do pojave progresije bolesti¹⁷. Također, svojom studijom Boutsikou i sur. potvrđuju kako uspješnu imunoterapiju prati smanjenje razine IL-6¹⁸.

ISPREPLETENOST KLINIČKE SLIKE BOLESTI COVID-19 I NUSPOJAVA IMUNOTERAPIJE

U posljednjih nekoliko mjeseci sve je više prikaza slučajeva pacijenata koji doprinose boljem kliničkom zbrinjavanju nuspojava imunoterapije u tijeku infekcije SARS-CoV-2 virusom. Pitanje koje se postavlja u tim prikazima jest je li riječ o simptomima COVID-19 ili je u pitanju nuspojava imunoterapije. Pitanje možda ima samo akademski značaj kada se zna kako je primjena terapije metilprednizolona zajednička u COVID-19 i stupnju 3 i 4 nuspojava imunoterapije. Ipak, bit će izazov za svakog kliničara u odluci o ponovnom uključivanju imunoterapije nakon potencijalnog oporavka¹⁹. To osobito vrijedi za pneumonitis koji se poklapa s COVID upalom pluća⁵. Čini se kako je već istaknuti IL-6 zajednički cilj terapije. Keegan i sur. opisuju visoke razine IL-6 u krvi pacijenta u

terapiji pembrolizumabom, a u trenutku razvoja kolitisa i pneumonitisa trećeg stupnja¹⁷. Također, Naqash i sur. u svom prikazu slučaja ističu mogućnost korištenja tocilizumaba u terapiji pneumonitisa kao nuspojave atezolizumaba²⁰. Potrebno je veće iskustvo kao i kliničke studije kako bi se stvorio algoritam liječenja pacijenata s nuspojavama imunoterapije koje se isprepliću s COVID-19, ali i drugim infektivnim bolestima.

Može se zaključiti kako, za sada nedovoljno istraženim mehanizmom, inhibitori kontrolnih točaka smanjuju razinu IL-6. Čini se kako je to važan dio odgovora na pitanje kako imunoterapija „štiti“ onkološke pacijente od težih oblika bolesti COVID-19 i citokinske oluje.

CJEPIVO PROTIV SARS-COV-2 I IMUNOTERAPIJA

U rekordnom vremenu razvijena su i odobrena cjepiva koja štite od infekcije novim koronavirusom. Možda je i važnije što u visokom postotku sva cjepiva, neovisno o vrsti, smanjuju mogućnost razvoja teških i kritičnih oblika COVID-19. Onkološki pacijenti označeni su kao prioritarna skupina za cijepljenje. Ipak, znanstvena zajednica još uvijek prikuplja kliničke podatke o učinkovitosti cjepiva poglavito kod pacijenata u tijeku onkoloških terapija. Imunoterapija i promjene koje ona donosi imunološkom sustavu svakako su izazov te su time pacijenti u tijeku liječenja inhibitorima kontrolnih točaka postali predmet kliničkih studija²¹. Waissengrin i sur. objavljuju podatke kratkog praćenja sigurnosti cjepiva i potencijalnih češćih i težih nuspojava imunoterapije. Na uzorku od 170 onkoloških pacijenata, od kojih je 134 prihvatilo cijepljenje i primilo obje doze BNT162b2 mRNA cjepiva, ispitivali su nuspojave povezane s imunoterapijom. Autori nisu dokazali statistički značajnu razliku u pojavnosti nuspojava gradusa 3 i 4 između grupe koja je primila cjepivo i retrospektivno analizirane kontrolne grupe pacijenata prije odobrenja BNT162b2 mRNA cjepiva. Za istaknuti je kako je kod pacijenata ispitivane grupe zabilježena češća pojava simptoma bolova u mišićima, ali takva stanja nisu zahtijevala prekid imunoterapije²². Svakako nas u narednim mjesecima

očekuju zaključci na većem broju pacijenata, no i sada ima dovoljno dokaza za pretpostavku kako korist svih odobrenih cjepiva protiv COVID-19 nadilazi eventualne rizike i kod pacijenata u tijeku liječenja imunoterapijom.

ZAKLJUČAK

Za konačan zaključak o djelovanju inhibitora kontrolnih točaka i važnosti njihova utjecaja na imunološki sustav u tijeku infekcije virusom SARS-CoV-2, moramo pričekati buduće kliničke studije, kao i studije na eksperimentalnim modelima. Bit će ključno odrediti točan utjecaj PD-1/PD-L1 inhibitora na dinamičnu borbu protiv novog virusa. Takva znanja mogla bi biti od velikog značaja ne samo za bolje razumijevanje COVID-19 kao bolesti već i za imunoterapiju kao važnu opciju onkološkog liječenja. U ovom pregledom radu željeli smo istaknuti kako na temelju dosadašnjih znanja ne postoje dokazi o negativnom utjecaju inhibitora kontrolnih točaka na kliničku sliku COVID-19 te je time sigurno nastaviti liječenje imunoterapijom. Nadalje, s konačnim ciljem kontrole COVID-19 pandemije, preporučeno je cijepljenje onkoloških pacijenata u tijeku imunoterapije.

Zahvala

Autori zahvaljuju Ini Randić Đorđević, prof. na profesionalnoj lekturi teksta našeg Rukopisa.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Škorić L, Glasnović A, Petrak J. A publishing pandemic during the COVID-19 pandemic: how challenging can it become? *Croat Med J* 2020;30:79-81.
2. Prejac J. Onkološki bolesnik u vrijeme pandemije COVID-19. *Medicus* 2020;29:249-253.
3. Cordon-Cardo C, Pujadas E, Wajnberg A, Sebra R, Patel G, Firpo-Betancourt A et al. COVID-19: Staging of a New Disease. *Cancer Cell* 2020;38:594-597.
4. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurairi A, Coomes EA, Chemaly RF, Almuhamma M et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *Oncologist* 2020;25:936-945.
5. Pavliša G, Ljubičić L, Turk L, Halar M, Samaržija M. COVID-19 i pneumonija. *Medicus* 2020;29:179-184.
6. Hlz.hr [Internet]. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, 1877. c2021 [cited 2021 May 20]. Available from: <https://www.hlz.hr/strucna-drustva/preporuke-hrvatskog-onkologskog-drustva-o-organizaciji-onkoloske-sluzbe-onkologskom-lijecenju-i-pracenju-tijekom-pandemije-virusom-covid-19/>.

7. Garassino MC, Ribas A. At the Crossroads: COVID-19 and Immune-Checkpoint Blockade for Cancer. *Cancer Immunol Res* 2021;9:261-264.
8. Wang B, Huang Y. Immunotherapy or other anti-cancer treatments and risk of exacerbation and mortality in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* 2020;9:1824646.
9. Zhang H, Han H, He T, Labbe KE, Hernandez AV, Chen H et al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19-Infected Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:371-380.
10. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov* 2020;10:935-941.
11. Isgrò MA, Vitale MG, Celentano E, Nocerino F, Porciello G, Curvietto M et al. Immunotherapy may protect cancer patients from SARS-CoV-2 infection: a single-center retrospective analysis. *J Transl Med* 2021;19:132.
12. Aghbash PS, Eslami N, Shamekh A, Entezari-Maleki T, Baghi HB. SARS-CoV-2 infection: The role of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 axis. *Life Sci* 2021;270:119-124.
13. Gadotti AC, de Castro Deus M, Telles JP, Wind R, Goes M, Garcia Charello Ossoski R et al. IFN- γ is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection. *Virus Res* 2020;289:19817.
14. Kutleša M. COVID-19 i citokinska oluja. *Medicus* 2020;29:151-153.
15. Peršec J, Šribar A. Specifičnosti respiratorne potpore bolesnicima oboljelima od COVID-19. *Liječ Vjesn* 2020;142:89-92.
16. Rubin EJ, Longo DL, Baden LR. Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 – Cooling the Inflammatory Soup. *N Engl J Med* 2021;384:1564-65.
17. Keegan A, Ricciuti B, Garden P, Cohen L, Nishihara R, Adeni A et al. Plasma IL-6 changes correlate to PD-1 inhibitor responses in NSCLC. *J Immunother Cancer* 2020;8:678.
18. Boutsikou E, Domvri K, Hardavella G, Tsiouda D, Zarogoulidis K, Kontakiotis T. Tumour necrosis factor, interferon-gamma and interleukins as predictive markers of antiprogrammed cell-death protein-1 treatment in advanced non-small cell lung cancer: a pragmatic approach in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1-8.
19. Bakhribah H, Alfayea T. Immunotherapy and Coronavirus Disease 2019: Challenges and Possibilities. *J Thorac Oncol* 2020;15:1709-10.
20. Naqash AR, Yang LV, Sanderlin EJ, Atwell DC, Walker PR. Interleukin-6 as one of the potential mediators of immune-related adverse events in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint blockade: evidence from a case report. *Acta Oncol* 2018;57:705-708.
21. Hwang JK, Zhang T, Wang AZ, Li Z. COVID-19 vaccines for patients with cancer: benefits likely outweigh risks. *J Hematol Oncol* 2021;14:38.
22. Waissengrin B, Agbarya A, Safadi E, Padova H, Wolf I. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Lancet Oncol* 2021;22:581-583.