Toxicita imunoterapie

Aneta Kyllarová, Ondřej Kubeček, Petronela Trojanová, Veronika Molnárová, Peter Priester, Jindřich Kopecký

Klinika onkologie a radioterapie FN a LF Hradec Králové, Karlova univerzita

V poslední dekádě jsme svědky renesance imunoterapie nádorových onemocnění. Průlomem v onkologii bylo objevení a pochopení funkce regulačních receptorů imunitní reakce, a s tím související možnost jejich ovlivnění pomocí tzv. checkpoint inhibitorů. Přes nepochybný průlom v terapii některých doposud obtížně léčitelných onemocnění (jako např. maligní melanom nebo nemalobuněčný plicní karcinom) imunoterapie přináší i určitá rizika. Toxicita imunoterapie se podstatně liší od již známých nežádoucích účinků radioterapie a cytostatické léčby a vyžaduje i odlišný přístup. Vzhledem ke stále narůstajícímu počtu pacientů léčených touto modalitou je nutné počítat s tím, že se s možnými komplikacemi léčby budou setkávat i lékaři mimo onkologická centra. Je proto nezbytně nutné, aby tento typ léčby byl předmětem diskuze a kontinuální edukace v rámci široké odborné společnosti.

Klíčová slova: imunoterapie, CTLA-4, PD-1, PD-L1, toxicita.

Immunotherapy related toxicities

Immunotherapy is a treatment modality, which has experienced a renaissance in the treatment of solid tumours during last decade. The understanding of immune response and the discovery of immune checkpoints have contributed to the development of a brand new class of anti-tumour agents called checkpoint inhibitors. Despite undeniable progress in the treatment of several solid tumours (including melanoma and non small cell lung cancer), the immunotherapy is associated with considerable toxicity, which differs substantially from the well-known toxicity of chemotherapy and radiotherapy. The number of patients being treated with checkpoint inhibitors has been increasing steadily during past years. It can be precluded that this trend will continue as the immunotherapy has shown promising results in a broad spectrum of solid tumours. It is very likely that many health-care specialists outside cancer centres, including general practitioners, will potentially encounter adverse events associated with checkpoint inhibitors. It is therefore crucial to provide these specialists with sufficient information regarding the diagnostics and management of immunotherapy related toxicities and make this topic a subject of a broad discussion across the medical society.

Key words: immunotherapy, CTLA-4, PD-1, PD-L1, toxicity.

Úvod

Onkologická léčba je již po mnoha desetiletí postavena na čtyřech základních terapeutických modalitách: chirurgii, radioterapii, cytostatické a cílené léčbě (targeted therapy). V poslední dekádě jsme svědky renesance dalšího směru, kterým je imunoterapie. Již v minulosti byly pokusy využít či ovlivnit jednotlivé složky imunitního systému člověka k léčbě onkologických onemocnění, jako například deplece T-regulačních lymfocytů (1), léčba pomocí vakcín, podávání cytokinů (2). Avšak teprve s objevením a pochopením funkce imu-

noregulačních pochodů T-lymfocytů v podobě regulačních receptorů a jejich ligandů (CTLA-4, PD-1,2, PD-L1) mohlo dojít k dalšímu rozvoji imunoterapie (3, 4). Ovlivnění těchto regulačních mechanismů pomocí tzv. checkpoint inhibitorů může dojít k dlouhodobé imunitní odpovědi u širokého spektra nádorových onemocnění v čele s maligním melanomem (5, 6), nemalobuněčným plicním karcinomem (7, 8), karcinomem ledviny (9) a uroteliálním karcinomem (10, 11).

V souvislosti s rozvojem imunoterapie došlo ke změně pohledu na imunitní systém jako pou-

hého nástroje tzv. nádorové imunosurveillance k rozvoji a rozpracování koncepce nádorové editace imunitního systému, která slouží jako podklad pro další rozvoj imunoterapie (12).

Imunoterapie pomocí checkpoint inhibitorů je rychle se rozvíjející způsob léčby v onkologii a dostává se stále častěji do běžného užívání v rámci onkologické praxe i mimo klinické studie. Jako doposud každá modalita v armamentariu onkologa má i imunoterapie své nežádoucí účinky, které se však podstatně odlišují od již široce známých nežádoucích účinků radioterapie.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., jindrich.kopecky@fnhk.cz

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(2): 83–87

Článek přijat redakcí: 12. 2. 2017

Článek přijat k publikaci: 13. 3. 2017

Tab. 1. Výskyt nežádoucích účinků pro jednotlivé léky

	Nivolumab (N = 406) ⁹		NIVO + IPI (N = 313) ⁵		Atezolizumab (N = 310) ¹⁰		Durvalumab (N = 61) ¹¹		Pembrolizumab (N = 278) ⁶	
	Grade 1–4	Grade 3–4	Grade 1–4	Grade 3–4	Grade 1–4	Grade 3–4	Grade 1–4	Grade 3–4	Grade 1–4	Grade 3–4
Počet pacientů % (n)	79 (319)	19 (76)	95,5 (299)	55 (172)	69 (215)	16 (50)	64 (39)	4,9 (3)	79 (221)	13,3 (37)
Únava	33 (134)	2 (10)	35,1 (110)	4,2 (13)	30 (90)	2 (5)	13,1 (8)	0	21 (58)	0
Nechutenství	12 (48)	< 1 (2)	17,9 (56)	1,3 (4)	12 (36)	1 (2)	8,2 (5)	0	NR	NR
Pruritus	14 (57)	0	33,2 (104)	1,9 (6)	10 (31)	< 1 (1)	3,3 (2)	0	14 (41)	0
Nausea	14 (57)	< 1 (1)	25,9 (81)	2,2 (7)	14 (42)	0	6,6 (4)	0	10 (28)	0
Průjem	12 (50)	1 (5)	44,1 (138)	9,3 (29)	8 (24)	< 1 (1)	9,8 (6)	0	16 (47)	2,5 (7)
Anémie	8 (32)	2 (7)	NR	NR	3 (9)	1 (3)	NR	NR	NR	NR
Dušnost	7 (30)	1 (3)	10,2 (32)	0,6 (2)	3 (10)	1 (2)	NR	NR	NR	NR
Rash	10 (41)	< 1 (2)	40,3 (126)	4,8 (15)	7 (23)	< 1 (1)	NR	NR	14 (41)	0
Pneumonitis	4 (16)	1 (6)	NR	NR	2 (7)	1 (2)	NR	NR	0,4 (1)	0
Kolitida	1 (4) ⁵	< 1 (2) ⁵	11,8 (32)	7,7 (24)	1 (3)	1 (2)	NR	NR	1 (5)	1,4 (4)
Hypothyroidismus	8 (27) ⁵	2	15 (47)	2,6 (8)	NR	NR	NR	NR	10 (28)	0,4 (1)
Elevace JT enzymů	7,4 (24) ⁵	2,3 (7) ⁵	32,9 (103)	14,4 (45)	3 (10)	1 (2)	NR	NR	NR	NR

JT – jaterní; Grade – označení pro stupeň toxicity; NR – nehlášeno

pie a cytostatické léčby. Ačkoliv se jedná o léčbu vázanou na onkologická centra, je nutné počítat s tím, že vzhledem ke stále narůstající frekvenci užívání těchto preparátů, se s možnými komplikacemi léčby budou setkávat i lékaři mimo onkologická centra, počínaje praktickými lékaři až po lékaře regionálních onkologických pracovišť.

Hlavním úskalím imunoterapie checkpoint inhibitorů je v současné době krátkodobá zkušenost s ní v porovnání s konvenční léčbou a cílenou terapií. Z toho vyplývá nutnost edukace lékařů a pacientů nejen o pozitivních účincích této modality, ale také o jejích možných komplikacích. Další výzvou je vlastní hodnocení účinnosti léčby, kdy jsme svědky odlišného typu odpovědi, než jsme byli zvyklí v případě „konvenční“ terapie (13). Je proto nezbytné nutné, aby i tento typ léčby byl předmětem diskuse v rámci mezioborové spolupráce.

V současné době jsou v České republice registrovány preparáty zastupující protilátky proti receptoru CTLA-4 (ipilimumab) a PD-1 (nivolumab, pembrolizumab). Přičemž úhrada z veřejného zdravotního pojištění je zatím stanovena pouze pro ipilimumab a nivolumab (maligní melanom).

Cílem tohoto článku je podat stručný a ucelený pohled na mechanismus vzniku nežádoucích účinků spojených s imunoterapií checkpoint inhibitorů a jejich management.

Mechanismus účinku checkpoint inhibitorů a vzniku nežádoucích účinků

CTLA-4 je inhibiční molekula přítomná na T-lymfocytech, která je homologní s receptorem

CD28. Interakce mezi CD28 na T-lymfocytech a B7 receptorem (CD80 nebo CD86) na antigen prezentujících buňkách (APC) poskytuje druhý, tzv. kostimulační signál, který je nezbytný pro transformaci a diferenciaci T-lymfocytu z naivního na aktivovaný. CTLA-4 má ve srovnání s CD28 vyšší afinitu k receptoru B7 a po navázání vede k přerušení kostimulačního signálu, a tedy i ukončení aktivace T-lymfocytu. Pokud dojde k zablokování interakce mezi receptorem CTLA-4 (např. vazbou protilátky proti receptoru CTLA-4, ipilimumabu), dojde k neomezené aktivaci T-lymfocytů. K této interakci dochází mimo nádorovou tkáň v průběhu iniciace imunitní reakce, a to především v lymfatických uzlinách (14).

PD-1 receptor je exprimován na povrchu aktivovaných cytotoxických (CD8+) T-lymfocytů. V důsledku interakce PD-1 receptoru s jeho ligandy, PD-L1 a PD-L2 dochází ke spuštění vrozeného mechanismu, jehož cílem je snížení rizika vzniku autoimunitní reakce a rozvoj imunitní tolerance. Ligandy PD-L1 a 2 jsou nerovnoměrně zastoupeny v různých tkáních organismu. Ligand PD-L1 je zastoupen hojněji a vyskytuje se především na povrchu lymfoidních, epitelových a endotelových buněk a na povrchu fibroblastů. PD-L2 je exprimován především na povrchu dendritických buněk, plicních epitelových buněk a makrofágů. Pokud zabráníme interakci receptoru PD-1 s jeho ligandy, buď pomocí protilátek proti receptoru (anti-PD-1) nebo jeho ligandu (anti-PD-L1), docílíme obnovení či přetrvávání protinádorové imunitní odpovědi. K aktivitě anti-PD-1 dochází především v nádorové tkáni v průběhu efektorové fáze imunitní reakce. Dále existují práce poukazující

na klíčovou roli interakce PD-1 s PD-L1 pro udržení aktivity T-regulačních lymfocytů (15). Mezi mechanismem účinku anti-PD-1 a anti-PD-L1 je podstatný rozdíl. V případě anti-PD-L1 dochází sice k blokádě na receptoru B7.1, a tedy blokádě down regulace aktivity T-lymfocytů, není však ovlivněna interakce PD-L2 s receptorem PD-1, která hraje důležitou funkci pro udržení tzv. imunitní homeostázy (16).

Mechanismus vzniku nežádoucích účinků imunoterapie úzce souvisí s vlastním mechanismem regulace aktivity cytotoxických T-lymfocytů. Je nutné si uvědomit, že abychom mohli ovlivnit imunitní systém a uzpůsobit ho k boji s nádorovou buňkou, musíme zasáhnout do systému, který byl evolučně uzpůsoben k jiným aktivitám. Jedná se především o boj s patogeny, tedy s něčím co je vnímáno naším organismem jako cizí. Dochází k imunitní reakci, která má dvě fáze. V první, aktivní fázi, dochází ke stimulaci imunitního systému pro boj s patogenem. Po jeho zničení nastává druhá, inhibiční fáze, která má za cíl ukončení imunitní reakce, tak aby nedocházelo k destrukci vlastních tkání.

Nádorová buňka, která vychází z vlastní tkáně, využívá tyto mechanismy ke svému přežití. Je schopna pomocí různých únikových mechanismů, jako např. ztráty povrchových antigenů či vytvářením imunosupresivního prostředí, utlumit imunitní reakci. Použití checkpoint inhibitorů představuje způsob, jak těmto únikovým mechanismům zabránit. Porušením poměrně křehké rovnováhy mezi stimulačními a inhibičními mechanismy ve prospěch aktivace imunitního systému na jedné straně docílíme stimulace protinádorové aktivity. Na druhé straně

však tímto zásahem oslabujeme mechanismy, které za normálních okolností brání rozvoji imunitní reakce namířené proti vlastním antigenům. Toxicitu checkpoint inhibitorů tak lze do značné míry charakterizovat jako autoimunitní reakci proti určitému orgánu nebo skupině orgánů, která může imitovat některá autoimunitní onemocnění.

Souhrnně lze říci, že vzhledem k místu působení anti-CTLA-4 protilátek může být dosaženo ovlivnění širšího spektra T-lymfocytů než v případě anti-PD-1/PD-L1. To může být vysvětlením častějších a závažnějších projevů toxicity právě při terapii anti-CTLA-4 protilátkami.

Nežádoucí účinky spojené s checkpoint inhibitory

S nástupem imunoterapie jsme museli přijmout fakt, že jsme vystaveni zcela jinému spektru nežádoucích účinků, než jsme byli zvyklí u „konvenční“ terapie. V souvislosti s modulací imunitní reakce pozorujeme na jedné straně žádoucí protinádorový efekt. Současně však dochází v důsledku výše zmíněných mechanismů k protrahované expanzi zánětlivých buněk, která může vést k projevům podobným autoimunitním onemocněním. To pak v klinickém obraze v souvislosti s imunoterapií označujeme jako tzv. imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE, immune-related adverse events). Tyto nežádoucí účinky mohou postihnout jakýkoliv orgán nebo systém lidského organismu. Nežádoucí účinky bývají ve většině případů mírného stupně. Na druhou stranu ale mohou mít závažný průběh, výjimečně končící úmrtím pacienta. Toxicita může mít i protrahovaný charakter, který v některých případech vyžaduje doživotní léčbu.

Anti-CTLA-4 terapie (ipilimumab)

Nežádoucí účinky ipilimumabu jsou již velice dobře popsány na základě zkušeností získaných z klinických studií, ale i klinické praxe (17). Nejčastěji bývá postižen zažívací trakt (jako například průjemovitá onemocnění a kolitidy) a kůže (pruritus, rash). Méně často dochází k poškození jater (elevace jaterních enzymů, autoimunitní hepatitida), endokrinních žláz (hypothyroidismus, hypofyzitida a hypokortikalismus), které může vést ke snížení produkce příslušných hormonů, a nervový systém (motorická neuropatie s nebo bez současné senzorické neuropatie). Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky ipilimumabu patří autoimunitní kolitida, která může vést až

k perforační náhlé příhodě břišní a smrti pacienta. Nástup nežádoucích účinků se může objevit v průběhu infuzního podání, za 24–72 hodin od podání, ale i později. Není výjimečné, že se projevy toxicity objeví až v několikaměsíčním odstupu od ukončení léčby a na tuto skutečnost je nutno myslet. Doba nástupu a kulminace se u různých nežádoucích účinků liší. U jednotlivých nežádoucích účinků však bývá poměrně konzistentní. Nejčastěji k projevům toxicity dochází v období podání třetí a čtvrté dávky ipilimumabu. Doba do odeznění nežádoucího účinku se pohybuje mezi 2 až 6 týdny, avšak v případě endokrinopatií se může jednat o trvalé poškození s nutností doživotní hormonální substituce.

Anti-PD-1 terapie (nivolumab, pembrolizumab)

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAEs), jsou obdobné jako u léčby anti-CTLA-4 protilátkami, avšak vyskytují se v menší míře. Nejčastější nežádoucí účinky doprovázející léčbu anti-PD-1 protilátkami jsou únava, kožní vyrážka, průjem, nevolnost a snížená chuť k jídlu. Většina nežádoucích účinků se objevuje v průběhu prvních 12 až 14 týdnů léčby. Podobně jako v případě anti-CTLA-4 terapie se nejdříve vyskytuje kožní toxicita, následována gastrointestinální toxicitou. Později dochází k nástupu jaterní toxicity a endokrinních nežádoucích účinků (18). Závažnou komplikací u této skupiny látek je léčbou indukovaná pneumonitida. Ta může mít mírný nebo zcela asymptomatický průběh, diagnostikovaný až na základě RTG vyšetření, ale i podobu život ohrožující pneumonitidy (19). Většina nežádoucích účinků vyvolaných léčbou anti-PD-1 protilátkami (s výjimkou endokrinopatií) odezní do 5 týdnů od zahájení léčby projevů toxicity, nicméně jejich restituce se zdá být pomalejší než v případě anti-CTLA-4 terapie. Vzhledem k této kinetice toxicity platí, a to nejen pro terapii anti-PD-1 protilátkami, nutnost dlouhodobého sledování, které by mělo pokračovat i po dokončení léčby.

Anti-PD-L1 terapie

Zkušenosti s léčbou anti-PD-L1 jsou oproti léčbě anti-CTLA4 a anti-PD-1 omezené a pocházejí především z klinických studií (11, 20). Ukazuje se však, že profil nežádoucích účinků je obdobný jako u anti-PD-1 terapie. Oproti terapii anti-CTLA4 a anti-PD-1 protilátkami je však výskyt irAE vyjádřen v menší míře (viz tab. 1).

Nežádoucí účinky orgánových systémů

Kožní toxicita

Postižení kůže je nejčastějším nežádoucím účinkem imunoterapie. Klinicky se zpravidla projevuje jako makulopapulózní rash, který je často doprovázen pruritem. Léčba checkpoint inhibitory však může být provázena širokou škálou kožních projevů, jako je např. vitiligo, lichenoidní dermatitida či psoriáza (21, 22). Vzácně byly popsány těžší formy kožní toxicity, jako toxická epidermální nekrolýza či Stevens-Johnsonův syndrom (23). Zdá se, že podobně jako v případě kožní toxicity asociované s léčbou anti-EGFR protilátkami (panitumumab, cetuximab), by v případě terapie checkpoint inhibitory mohl výskyt kožní toxicity predikovat lepší klinický výsledek léčby ve smyslu doby do progresu onemocnění (PFS) (24). Tyto prvotní výsledky však bude nutné verifikovat v rámci dalších prospektivních studií.

Nástup kožní toxicity je nutno očekávat již v průběhu prvních týdnů imunoterapie. Na druhou stranu tento druh toxicity není ve většině případů důvodem pro přerušení či ukončení léčby a je dobře zvladatelný pomocí kortikoidů (lokálních/systémových) a antihistaminik.

Gastrointestinální toxicita

Enterokolitida a průjem jsou považovány za vůbec nejčastější závažný imunitně podmíněný nežádoucí účinek spojený s terapií anti-CTLA-4 protilátkami. Alarmující je fakt, že tyto nežádoucí účinky mohou vést až k perforaci střeva a jsou příčinou několika hlášených úmrtí při terapii ipilimumabem (25). Ve srovnání s anti-CTLA-4 je výskyt i závažnost toxicity postihující trávicí trakt u anti-PD-1 terapie nižší. Nástup střevní toxicity je nutné očekávat nejčastěji do 8 týdnů od zahájení léčby. Škála terapeutické intervence se odvíjí od stupně toxicity, a to od pouhých dietních opatření přes použití obstipancií (např. loperamid) až po terapii kortikoidy. Vždy je nutné nejprve vyloučit infekční etiologii průjmů. V případě těžších nebo protrahovaných projevů je vhodné zvážit spolupráci s gastroenterologem. Pokud dojde k selhání terapie kortikoidy, je možné použít anti-TNFa protilátku (infliximab).

Jaterní toxicita

Nejčastějším projevem toxického poškození jater je asymptomatické zvýšení hladiny ami-

Tab. 2. Vstupní vyšetření před zahájením imunoterapie

Fyzikální vyšetření
<ul style="list-style-type: none"> ■ Performance status dle ECOG ■ Váha, výška, body mass index (BMI) ■ Krevní tlak, tepová srdeční frekvence ■ Aktuální stav: astenie, chuť k jídlu (často ovlivněny), dušnost, kašel, střevní potíže, rash, nevolnost, bolesti hlavy, neuropatické či atralgické obtíže ■ Údaje o recentních infekčních onemocněních ■ EKG ■ Souběžná onemocnění s probíhající léčbou
Laboratorní testy
<ul style="list-style-type: none"> ■ Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem ■ Biochemie séra (Na, K, Cl, Ca, Ca²⁺, P, Mg, ALP, AST, GMT, LDH, bilirubin, bílkovina, albumin, urea, kreatinin, glomerulární filtrace) ■ Glykemie ■ Endokrinní funkce (TSH, T₄, ranní hladina kortizolu, ACTH, LH, FSH, estradiol, testosteron) ■ Rozbor moči (biochemie, sediment, proteinurie) ■ Vyšetření Quantiferonu (pokud byla anamnesticky přítomna tuberkulóza) ■ Virologie (HIV, hepatitida B, C)
Zobrazovací metody
<ul style="list-style-type: none"> ■ RTG plic ■ Vstupní CT vyšetření trupu
Další vyšetření
<ul style="list-style-type: none"> ■ Závislé na konkrétním případě v souvislosti s anamnestickými údaji

notransferáz a celkového bilirubinu. V těžších případech mohou zobrazovací vyšetření odhalit hepatomegalii, portální lymfadenopatii či periportální edém. Histologicko-patologická vyšetření ukazují typicky dva obrazy. Panlobulární hepatitida s perivenulární infiltrací naznačující převládající poškození hepatocytů a mononukleární infiltrát v okolí proliferujících žlučových kanálků spolu s mírným smíšeným portálním zánětem naznačující převážné poškození žlučových cest (26). Ačkoli se výskyt jaterní toxicity pohybuje okolo 4 %, v případě léčby pokročilého hepatocelulárního karcinomu byla elevace jaterních transamináz pozorována až u 20 % pacientů léčených anti-PD-1 protilátkou (27). V rámci managementu je vždy nutné na prvním místě vyloučit jiné příčiny (infekce, progresse apod.) a v případě neustupující toxicity nebo toxicity vyššího stupně zahájit kortikoterapii. Při jejím selhání připadá v úvahu terapie jinými imunosupresivy, jako např. mykofenolát mofetil.

Endokrinopatie

Nežádoucí účinky v podobě endokrinopatií mohou mít rozličnou podobu od méně častých, jako např. hypogonadismus, hypofunkce nadledvin, až po častější, jako jsou hypofyzitida nebo poruchy štítné žlázy. Projevy endokri-

nopatií mohou být velmi různorodé, jako jsou změny chování, vertigo, slabost, bolesti hlavy, nevolnost, poruchy vize, nechutenství, úbytek hmotnosti či snížená tolerance k chladu. V případě endokrinopatií je nutné počítat s tím, že se jejich výskyt může objevit i delší dobu od zahájení terapie. Hlavními diagnostickými nástroji jsou vyšetření sérové hladiny jednotlivých hormonů a zobrazovací vyšetření (v případě podezření na hypofyzitidu zejm. MRI). Léčba endokrinopatií je založena na kortikoterapii a substituční terapii, která může být i doživotní.

Plicní toxicita

Pneumonitida je popisována především v souvislosti s anti-PD-1 terapií. V počátečních fázích klinického používání byly hlášeny i případy plicní toxicity končící úmrtím. V současné době, kdy s tímto rizikem je kalkulováno a je vytvořen i detailní léčebný algoritmus, se výskyt úmrtí z důvodu pneumonitidy snížil prakticky na nulu (19). Kortikoterapie je základem léčby plicní toxicity. V diagnostickém procesu hrají významnou roli zobrazovací metody, výhodné může být i včasné provedení bronchoskopie a spolupráce s pneumology.

Management nežádoucích účinků

Koncept managementu nežádoucích účinků stojí na pěti základních pilířích: prevence, vstupní vyšetření, detekce, léčba a monitorace. Každý z těchto pilířů má v managementu imunitně podmíněných nežádoucích účinků své nezastupitelné místo.

Prevence je úzce spjata s edukací lékařů i pacientů. Je postavena nejen na znalosti spektra možných imunitně podmíněných nežádoucích účinků, ale rovněž na znalosti zdravotního stavu a anamnézy pacienta (imunitně podmíněné nemoci, infekční onemocnění, léková anamnéza, apod.), tak aby mohly být identifikovány možné rizikové faktory. V rámci tohoto pilíře je nejdůležitějším nástrojem dobrá komunikace s pacientem. Ten musí být obeznámen se spektrem možných toxických účinků léčby a dostatečně motivován, aby v případě jejich rozvoje vyhledal lékařskou péči. Jen tak je možné včas zahájit adekvátní léčbu.

Vstupní vyšetření jsou důležitou součástí před zahájením terapie. V dalším průběhu léčby slouží tato vyšetření jako referenční hodnoty pro srovnání a zhodnocení vývoje (viz tab. 2).

V případě výskytu symptomů, které by mohly souviset s toxicitou dané léčby, je nutné pomýšlet i na jiné možné příčiny, jako progresse základního onemocnění nebo koincidence s jinou komorbiditou. Na základě klinických studií víme, že progresse onemocnění byla častějším důvodem pro ukončení imunoterapie než toxicita spojená s léčbou. Na druhou stranu však existuje široká škála vzácně se vyskytujících nežádoucích účinků, které mohou vést k podcenění symptomatologie a opožděné léčebné intervenci. Předpokladem dobrého vyhodnocení je i znalost kinetiky nežádoucích účinků, která je popsána výše. Je proto nezbytné, aby pacient se symptomy možné toxicity byl vyšetřen ošetřujícím onkologem, který má zkušenosti s daným typem léčby, aby se zabránilo podcenění možného nebezpečí na jedné straně a nadbytečné imunosupresivní léčby na straně druhé.

Pro vlastní léčbu nežádoucích účinků byla vypracována podrobná doporučení, která vycházejí ze zkušeností získaných v rámci klinických studií. V současné době existují algoritmy pro jednotlivé nežádoucí účinky, které byly již mnohokrát publikovány, a proto odkazujeme na článek autorů Lakomý a Poprach (28). Panují obavy, že kortikosteroidy, které jsou lékem volby imunitně podmíněných nežádoucích účinků, by mohli mít vliv na účinnost imunoterapie. Existují však práce, které tyto obavy vyvracejí. Bylo prokázáno, že použití kortikoidů nevede a priori k omezení účinnosti imunoterapie (29, 30). Je potřeba zdůraznit, že včasné zahájení imunosupresivní léčby kortikosteroidy je základním krokem ke zvládnutí toxicity, snížení morbidit a případně i mortality. Před zahájením léčby kortikosteroidy, stejně jako i jinými imunosupresivy, je však nutné nejprve vyloučit případný infekční původ obtíží. Opomenutí tohoto kroku by v případě infekční etiologie (např. klostridiová enterokolitida) mohlo mít závažné až fatální následky.

Monitorace je dalším pilířem managementu nežádoucích účinků. Jedná se nejen o pravidelné kontroly v průběhu samotné léčby, ale v případě léčby nežádoucích účinků také o sledování vývoje klinického stavu a laboratorních nálezu. Vyřešením nežádoucího účinku totiž jeho management nekončí. Je nutné být obezřetný a pomýšlet na možnou recidivu (například z důvodu časného vysazení kortikosteroidů), ale i na možnost vzniku odlišného typu nežádoucího

účinku. Spadají sem i doprovodná opatření, jako například prevence možného vzniku oportunní infekce při dlouhodobé imunosupresivní léčbě.

Závěr

Imunoterapie představuje velký přínos pro onkologické pacienty napříč širokým spektrem nádorových onemocnění. S účinností této léčby jdou však v ruku v ruce i nežádoucí

účinky. Tento typ toxicity je zcela odlišný od doposud zavedené terapie a souvisí s vlastním mechanismem účinku. Toxicita může postihovat různé orgánové systémy a projev se v různé intenzitě od lehkých až po život ohrožující stavy, kde může neadekvátní léčba vyústit v závažné následky. Vzhledem k rychlému rozšíření imunoterapie do klinické praxe dochází ke zvyšování počtu takto

léčených pacientů. Je proto nezbytně nutné, aby s nežádoucími účinky imunoterapie byli seznámeni nejen lékaři indikující tuto léčbu, ale i lékaři, kteří s takto léčenými pacienty přicházejí do kontaktu.

Tento výstup vznikl v rámci projektu

Specifického vysokoškolského výzkumu 2016

260286 a výzkumným programem

UK Progres Q40/06

LITERATURA

1. Elkind E, Alcantar-Orozco EM, Dovedi SJ, et al. T regulatory cells in cancer: recent advances and therapeutic potential. *Expert Opin Biol Ther*, 2010; 10(11): 1573–1586.
2. Atzpodien J, Kirchner H, Rebmann U, et al. Interleukin-2/interferon-alpha2a/13-retinoic acid-based chemoimmunotherapy in advanced renal cell carcinoma: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer*, 2006; 95(4): 463–469.
3. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*, 1995; 3(5): 541–547.
4. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*, 2008; 26: 677–704.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 2015; 373(1): 23–34.
6. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2015; 372(26): 2521–2532.
7. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015; 373(2): 123–135.
8. 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; 373(17): 1627–1639.
9. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015; 373(19): 1803–1813.
10. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016; 387(10031): 1909–1920.
11. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol*, 2016; 34(26): 3119–3125.
12. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 2011; 331(6024): 1565–1570.
13. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*, 2009; 15(23): 7412–7420.
14. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, et al. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*, 2006; 18(2): 206–213.
15. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med*, 2009; 206(13): 3015–3029.
16. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res*, 2012; 18(24): 6580–6587.
17. Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, et al. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist*, 2013; 18(6): 733–743.
18. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*, 2014; 32(10): 1020–1030.
19. Costa R, Carneiro BA, Agulnik M, et al. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*, 2016.
20. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016.
21. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71(1): 161–9.
22. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol*, 2016; 28(4): 254–263.
23. Nayar N, Briscoe K, Fernandez Penas P. Toxic Epidermal Necrolysis-like Reaction With Severe Satellite Cell Necrosis Associated With Nivolumab in a Patient With Ipilimumab Refractory Metastatic Melanoma. *J Immunother*, 2016; 39(3): 149–152.
24. Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, et al. Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. *JAMA Dermatol*, 2015; 151(11): 1206–1212.
25. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184–043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014; 15(7): 700–712.
26. Johnicilla M, Misdraji J, Pratt DS, et al. Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic Characterization in a Series of 11 Cases. *Am J Surg Pathol*, 2015; 39(8): 1075–1084.
27. Kudo M. Immune Checkpoint Blockade in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, 2015; 4(4): 201–207.
28. Lakomy R, Poprach A. [Side effects of Modern Immunotherapy and How to Solve Them in the Clinics]. *Klin Onkol*, 2015; 28(Suppl 4): 4S103–14.
29. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*, 2015; 33(28): 3193–3198.
30. Leigh N, Gandhi L, Hellmann MD, et al. Pembrolizumab for NSCLC: Immune-Mediated Adverse Events and Corticosteroid Use in 16th World Conference on Lung Cancer. 2015: Denver, Colorado.