

# Autoimunitně i neautoimunitně podmíněné komplikace úspěšné léčby karcinomu plic pembrolizumabem

Juraj Kultán

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc

Imunoterapie je již několik let plně etablovanou systémovou léčebnou modalitou metastatických nebo lokálně pokročilých stadií nemalobuněčného karcinomu plic. Spolu s benefity léčby přináší ale i zvýšené riziko výskytu nežádoucích účinků (AE – adverse events), a to specificky souvisejících se zásahem do imunitního prostředí jedince – imunitně podmíněné vedlejší účinky (irAE – immune related adverse events), tak i výskytu nežádoucích účinků bez přímého autoimunitního podkladu které vyplývají z celkového stavu pacienta, resp. jeho rizikových faktorů, jakými jsou věk, komorbidita, komedikace, nutriční, epidemiologická a hygienická situace či compliance pacienta. V poslední době je u výskytu imunitně podmíněných i nepodmíněných AE diskutována i úloha mikrobiomu a individuálních genetických predispozicí. Naše kazuistika popisuje případ pacienta efektivně léčeného pembrolizumabem, u kterého došlo k výskytu obou typů nežádoucích účinků. Po jejich zvládnutí bylo možné pokračovat v léčbě, která trvá i v současnosti.

**Klíčová slova:** nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), pembrolizumab, nežádoucí účinky, kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*.

## Autoimmune and non-autoimmune related complications of successful lung cancer treatment with pembrolizumab

For several years, immunotherapy has been a well-established systemic treatment modality for metastatic or locally advanced stages of non-small cell lung cancer. Along with treatment benefits, there occurs an increased risk of adverse events (AEs), both those specifically associated with interference with the individual's immune environment, i.e. immune-related adverse events (irAEs), and those with no underlying autoimmune component which result from the general condition of the patient and/or their risk factors, such as age, comorbidities, comedications, nutritional, epidemiological and hygienic situation, or patient compliance. Recently, the role of microbiome and individual genetic predispositions has been discussed in the case of immune related and unrelated AEs. We report a case of a patient treated effectively with pembrolizumab in whom both types of adverse events developed. Following their management, it was possible to resume treatment which has continued until the present day.

**Key words:** non-small cell lung cancer (NSCLC), pembrolizumab, adverse events, *Clostridium difficile* infection.

## Úvod

Nežádoucí účinky (AE – adverse event) patří k jakékoliv modalitě onkologické léčby, imunoterapii nevymyká. Inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce (CPI – checkpoint inhibitory), na rozdíl od svých předchůdců, jako jsou např. interleukin-2 nebo interferon- $\alpha$ , které v terapeutickém dávkování přinášely omezený benefit často při špatné tolerabilitě jejich léčby, prokázaly u celého spektra malignit efektivitu

stran účinnosti a přijatelné toxicity (1). Přesný patofyziologický mechanismus vzniku irAE není znám, předpokládáný je vliv CPI na kontrolní body imunitních reakcí, které hrají důležitou roli při udržování imunologické homeostázy. Receptor CTLA-4 inhibuje imunitní odpověď několika způsoby, včetně zeslabení aktivace T-buněk v počáteční fázi aktivace imunitního systému. Oproti tomu, u PD-1 se předpokládá, že inhibuje T buňky v pozdějším stadiu imunitní

odpovědi v periferních tkáních. Rozdíly mezi CTLA-4 a PD-1/PD-L1 inhibitory se odrážejí v odlišné toxicitě pozorované na zvířecích modelech (geneticky upravené myši postrádající CTLA-4 gen umírají na lymfoproliferaci, zatímco myši postrádající PD-1 mají omezenější a variabilnější autoimunitní poruchy v závislosti na navozeném deficitu), ale podobně i v humánní klinické praxi. Pacienti, kteří jsou léčeni anti-CTLA-4, vykazují rozdílné frekvence a stupně výskytu irAE od

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Juraj Kultán, juraj.kultan@fnol.cz

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. E): 122–126

Článek přijat redakcí: 26. 7. 2020

Článek přijat k publikaci: 4. 8. 2020

Tab. 1. Upraveno dle (4)

Nežádoucí účinky	Počet pacientů (%) Pembrolizumab (n = 154)	
AE		
jakéhokoliv stupně	118 (76,6 %)	
st. III–V	48 (31,2)	
SAE	35 (22,7)	
vedoucí k ukončení léčby	21 (13,6)	
úmrtí	2 (1,3)	
AE související s léčbou	jakéhokoliv stupně	stupně III–V
průjem	25 (16,2 %)	6 (3,9 %)
únava	22 (14,3 %)	3 (1,9 %)
horečky	18 (11,7 %)	0
pruritus	18 (11,7 %)	0
vyrážka	16 (10,4 %)	2 (1,3 %)
nauzea	15 (9,7 %)	0
snížená chuť k jídlu	15 (9,7 %)	0
anémie	8 (5,2 %)	2 (1,3 %)
zácpa	6 (3,9 %)	0
elevece kreatininu	5 (3,2 %)	0
zvracení	4 (2,6 %)	0
stomatitida	4 (2,6 %)	0
neutropenie	1 (0,6 %)	0
leukopenie	1 (0,6 %)	0
dysgeusie	1 (0,6 %)	0
irAE (předpokl. imunitní etiologie)	jakéhokoliv stupně	stupně III–V
jakákoliv	52 (33,8 %)	20 (13,2 %)
hypotyreóza	16 (10,4 %)	0
pneumonitida	12 (7,8 %)	4 (2,6 %)
hypertyreóza	11 (7,1 %)	0
infuzní reakce	8 (5,2 %)	1 (0,6 %)
závažné kožní reakce	8 (5,2 %)	8 (5,2 %)
kolitida	6 (3,9 %)	3 (1,9 %)
tyroiditida	4 (2,6 %)	0
myozitida	3 (1,9 %)	0
hepatitida	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
hypofyzitida	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
nefritida	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
pankreatitida	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
diabetes mellitus 1. typu	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
uveitida	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)

pacientů léčených PD-1/PD-L1 inhibitory, např. kolitida a hypofyzitida je častější u anti-CTLA-4 terapie, zatímco pneumonitida a poruchy štítné žlázy jsou častěji asociovány s anti-PD-1/PD-L1 terapií (2).

V registrační studii KEYNOTE 024 (chemoterapie založená na Pt vs. pembrolizumab u IV st. NSCLC, bez řídících mutací EGFR a ALK) se v kohortě s pembrolizumabem vyskytly AE celkem u 73,4 %, stupně III–V u 26,6 % pacientů. O závažnou nežádoucí událost (SAE – serious adverse event) se jednalo ve 21,4 %, k ukončení léčby z důvodu AE bylo přistoupeno ve 7,1 %, úmrtí nastalo u 0,6 % nemocných. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE – immune-related adverse event) se vyskytly u 29,2 %

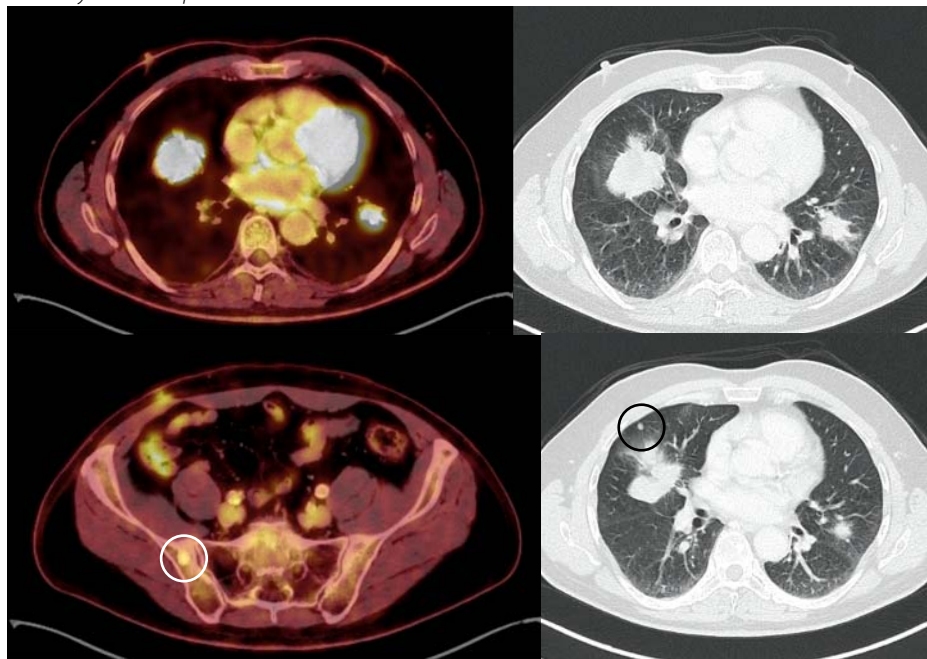
z celé kohorty pacientů, resp. ve 39,8 % z celkového počtu AE. K nejčastějším AE souvisejícím s léčbou patřily průjem (14,3 %), únava (10,4 %), horečka (10,4 %), nauzea (9,7 %) a snížená chuť k jídlu (9,1 %). Nejčastějšími irAE byly poruchy funkce štítné žlázy – hypotyreóza (9,1 %), hypertyreóza (7,8 %), tyroiditida (2,6 %), dále pneumonitida (5,8 %), infuzní reakce (4,5 %), kožní reakce (3,9 %) a kolitida (1,9 %) (3). V aktualizované analýze, publikované v r. 2019, která zahrnovala i možný vliv bias při cross-overu z chemoterapie na pembrolizumab, došlo v průběhu dalšího sledování pacientů jen k nevýraznému vzestupu četnosti AE, resp. irAE v rameni pacientů primárně léčených pembrolizumabem (tabulka 1) (4).

## Kazuistika

U 59letého muže byl karcinom plic diagnostikován v dubnu 2019, iniciálně se jednalo o náhodný záchyt plicního ložiska na CT břicha, které bylo provedeno pro bolesti břicha při akutní apendicitidě, následně podstoupil apendektomii. Nemocný je bývalý kuřák (cca 28 krabičkových), v osobní anamnéze s komorbitami: st.p. multimodální léčbě spinocelulárního karcinomu dolní čelisti (trigonum retromolare l.d.x.) – v r. 2007–2008 postupně absolvoval regionální chemoterapii (paclitaxel intraarteriálně), exstirpaci tumoru + blokovu krční disekci (pT1N0), adjuvantní radioterapii (60 Gy, potenciace cisplatinou), poté opakované stomatologické operace (resekce nekrotických tkání, rekonstrukční výkony), z dalších komorbidit: st.p. embolizaci do art. pulmonalis v r. 2015, depresivní syndrom, renální insuficience II. st. Z dalších anamnestických údajů: výskyt četných kardiovaskulárních nemocí v rodině, pracoval ve sklárnách, medikuje antihypertenziva, warfarin, klonazepam a mirtazapin. Na doplněném CT hrudníku byl nalezen tumor středního laloku pravé plíce, další, menší ložisko v lingule, dále drobná ložiska plic oboustranně do 4 mm. Endobronchiálně nebyly přítomné patologické změny, z biopsie pod skiafickou kontrolou byl histologicky prokázán nemalobuněčný karcinom plic, spíše adenokarcinom, z prediktivních markerů byly EGFR, ALK, ROS1 negativní, PD-L1 exprese pozitivní ve 70 %. PET/CT v květnu 2019 potvrdilo nitrohrudní nález (primární tumor v S4 pravé plíce – vel. 54 × 49 × 23 mm, suspektní metastáza v S4 levé plíce – vel. 27 × 25 × 23 mm, oboustranně v plicích subpleurální ložiska do 6 mm – pod PET rozlišením, diferenciálně diagnosticky rovněž možnost metastatické etiologie), dále bylo nalezeno ložisko v lopatě kosti kyčelní vpravo s akumulací radiofarmaka, vel. 11 mm – rovněž suspektní z meta procesu (obrázek 1). S tímto nálezem byl odeslán ze spádového pracoviště k léčbě na naši kliniku, v rámci staginu doplněno i CT mozku, které bez patologického nálezu. Staging uzavřen jako st. IVA (T4N0M1b), stav výkonnosti pacienta byl v této době dobrý – PS 1 (mírná únava, nechutenství, pocit pálení na hrudi).

Od června 2019 jsme v I. linii zahájili podávání pembrolizumabu, kontrolní CT hrudníku provedené po 5 cyklech léčby v září 2019 prokázalo subkompletní regresi obou ložisek, regredovala i některá z drobných subpleurálních ložisek. Pacientův

**Obr. 1.** PET/CT, květen 2019 – tumor středního laloku, metastáza v lingule, dále zvýrazněny: metastáza v kosti kyčelní a subpleurálně ve středním laloku

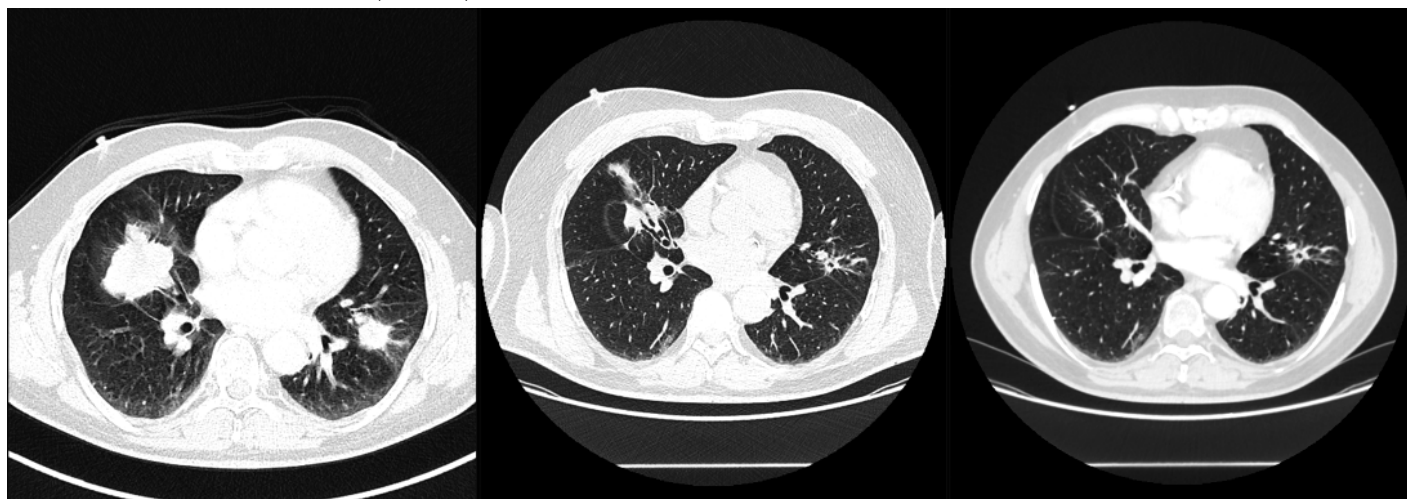


klinický stav se zlepšil – PS 0, pokračováno v terapii. První potíže nastaly před podáním 7. cyklu, v říjnu 2019, kdy se objevily u pacienta myalgie, artralgie I–II st., subfebrilie se zimnicemi a pocením, dyspeptické potíže se zvracením. Laboratorně došlo k elevaci CRP (30 mg/l), kreatininu (158  $\mu$ mol/l), kyseliny močové (656  $\mu$ mol/l), poklesu TSH (0,190 mIU/l), fT4 v normě, kortizol v normě. Podobné klinické potíže se vyskytly i u příbuzných, pacient byl perorálně rehydratován, dále podáván paracetamol a také empiricky zajištěn ATB – cefuroxim. Po klinickém i laboratorním zlepšení stavu (normalizace CRP, pokles kreatininu) jsme pokračovali v imunoterapii. V listopadu 2019 (9. cyklus) se opět objevily dyspepsie se zvracením, pacient byl více unavený, spavý, měl artralgie I st., bez zvýšené teploty. Laboratorně opět mírný vzestup CRP (20

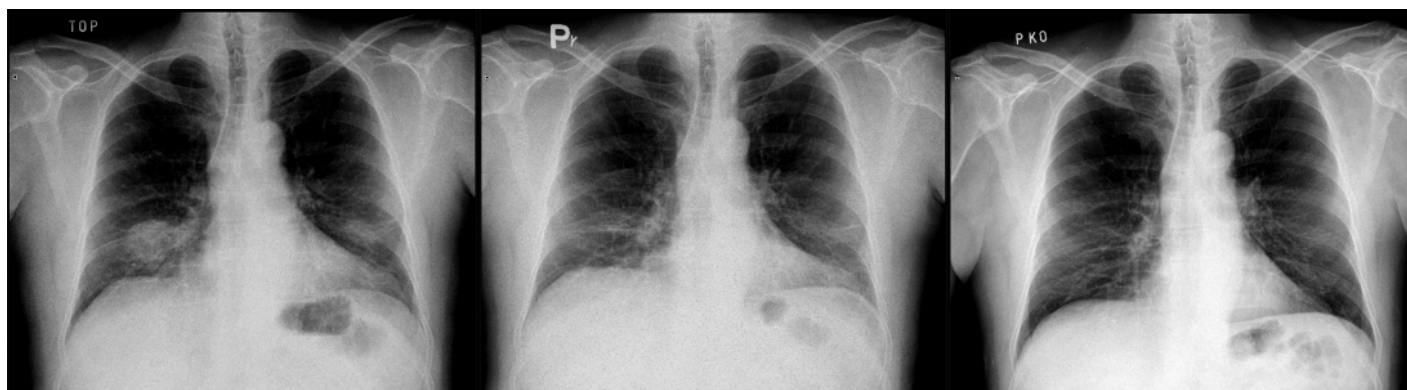
mg/l), kreatininu (130  $\mu$ mol/l), dále došlo již i k poklesu fT4 (8,1 pmol/l) a elevaci TSH (5,802 mIU/l), PS 1. Pokračovali jsme v imunoterapii, pro předpokládaný imunitně podmíněný původ tyreopatie a event. i artralgií jsme zahájili substituční hormonální léčbu a nasazena i nízká dávka kortikoidů – prednison 10 mg/den. Klinický stav se při tomto postupu rychle upravil, v lednu 2020 podán 12. cyklus léčby – PS 0, bez kortikoterapie, hodnoty TSH a fT4 v normě, skiagram hrudníku s přetrvávajícím příznivým nálezem. V únoru 2020 došlo ale ke komplikacím, pacient byl hospitalizován ve spádové nemocnici pro febrilie až 40 °C, CRP 110 mg/l, leukocyty 14  $10^9$ /l, skiagram hrudníku bez infiltrací, zaléčen kombinací ATB Amoksiklav a Klacid, při propuštění CRP s poklesem na 72 mg/l, ale bez klinického zlepšení, přetrvávají subfebrilie, celkově

výrazně slabý, nesystematické vertigo, setřelá řeč, nově i vodnaté průjmy zelené barvy (8–10 stolic denně, zhubl 8 kg/3 týdny), bez enterorhagie, probiotika bez efektu. Přes poučení, neinformoval lékaře naší kliniky a dostavil se k vyšetření až v termínu řádné kontroly, kdy byl stav ještě více zhoršený, PS 3. Nemocný musel být hospitalizován, i.v. rehydratován, pro podzření na možnou klostridiovou infekce zaléčen metronidazolem. Klostridiová enterokolitida byla potvrzena pozitivitou toxinu, antigenu i kultivačně. U pacienta dále v mikrobiologických odběrech kultivačně nalezena *Klebsiella pneumoniae* (ESBL+) ve steru z krku a *Enterococcus faecium* v moči, v obou případech šlo o ojedinělý záchyt, ATB léčba nenasazována. CRP pokleslo ze 76 na 34, resp. 14 mg/l, doplněno CT mozku, pro výše uvedenou neurologickou symptomatologii, bez ložiskových nebo jiných změn, CT plic s pokračující regresí nálezů (obrázek 2). Stav pacienta se částečně zlepšil, nicméně pro přetrvávající malkondici byl následně ještě 4 týdny hospitalizován v zařízení následní péče, kontrolní průkaz toxinu a kultivace byl již negativní. Při kontrole na naší ambulanci v březnu 2020 ještě klinický stav neumožňoval pokračování v léčbě (PS 2), pacient za celou dobu potíží zhubl 20 kg, v nutriční podpoře jsme využili i efekt megestrolu acetátu. V dubnu 2020 již stav se výrazně zlepšil (nárůst hmotnosti, stolice 1x denně, PS 0), pokračovali jsme v terapii pembrolizumabem (13. cyklus), současně pro nárůst TSH (51,392 mIU/l) a pokles fT4 (8,0 pmol/l) jsme navýšili substituční hormonální léčbu. Aktuálně pacient je po 17. cyklu léčby, klinický stav je velmi dobrý – PS 0, laboratorně došlo k normalizaci TSH, fT4, přetrvává mírná elevace kreatininu, skiagram hrudníku se stacionárním nálezem regrese onemocnění (obrázek 3).

**Obr. 2.** Srovnání CT nálezů: květen 2019, září 2019, únor 2020





**Obr. 3.** Srovnání RTG nálezů: duben 2019, září 2019, červenec 2020

## Diskuze

U pacienta došlo v průběhu léčby pembrolizumabem k výskytu několika nežádoucích účinků. Hypotyreózu lze jednoznačně přiřadit k irAE, oproti tomu kolitida způsobená *Clostridium difficile* je následkem kombinované ATB terapie. Dále se u něj vyskytly opakované horečnaté stavy, které byly zřejmě infekčního původu, nicméně kauzální patogen nebyl prokázán, resp. při prvních epizodách nebyly mikrobiologické odběry provedeny. Artralgie a myalgie, které se objevily u prvních febrilních epizod, mohou odpovídat symptomům virové infekce, kdy byla pozitivní i epidemiologická anamnéza v okolí pacienta. Ve druhém případě nelze imunitní původ vyloučit, v té době došlo i k laboratorní a klinické manifestaci hypotyreózy. Únava, vertigo a seřelá řeč rovněž mohou patřit k projevům, hypotyreózy, ale jde o nespecifické příznaky vyskytující se i u jiných diagnóz.

Dysfunkce štítné žlázy je nejčastější endokrinopatií související s léčbou CPI a je spojována hlavně s terapií anti-PD-1/PD-L1 nebo její kombinací a anti-CTLA-4. Může se projevit jako hypotyreóza nebo přechodná tyreotoxikóza, po které následuje hypotyreóza, symptomy jsou obvykle nespecifické a mírné a léčba zahrnuje podání beta-blokátorů v případě symptomatické tyreotoxikózy (např. atenolol 25–50 mg/den, cílová tepová frekvence <90/min, za udržení normotenze) a tyreoidální hormonální substituci levotyroxinem v případě hypotyreoidismu (5, 6). Léčba CPI se přerušuje až u stupně toxicity  $\geq 3$ , substituční terapie se nasazuje v dávce 1,6 mcg/kg, u starších pacientů nebo u pacientů s anamnézou kardiovaskulárních onemocnění se počáteční dávka redukuje o 25–50 mcg. Hodnoty TSH, fT4 je doporučeno monitorovat až 6–8 týdnů (6).

Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile* (CDI – *Cl. difficile* infection) je infekční choro-

ba různého stupně závažnosti, od banálního průjemového onemocnění až po život ohrožující stav provázený paralytickým ileem, bolestivým rozeprnutím tračníku, přecházejícím do sekundární sepse – toxické megakolon. Dalším projevem mohou být rekurentní kolitidy s opakovanými atakami průjmu, které vyčerpávají nemocného fyzicky i psychicky. Původcem jsou grampozitivní, sporulující bakterie *C. difficile*, které se vyskytují běžně v přírodě, odpadních i povrchových vodách a také v trávicím traktu zvířat a lidí, jde o významného původce nozokomiálních infekcí. Za patogenní pro člověka jsou považována kmeny s produkcí toxinu A (enterotoxin) nebo B (cytotoxin); většina těchto kmenů produkuje i binární toxin, jehož účinek není znám, ale je spojený s těžším průběhem nemoci. Rizikovými faktory vzniku kolitidy jsou:

- střevní dysmikrobie po ATB léčbě (zejména aminopeniciliny +/- inhibitory betalaktamáz, cefalosporiny 2. a 3. generace, klindamycin, ciprofloxacin)
- poruchy slizniční imunity v GIT (snížení tvorby IgA, karence bílkovin, malignity, léčba cytostatiky, idiopatické střevní záněty)
- imobilita střeva (pooperační, poléková, gravidita), celková imobilita, hospitalizace (zejména JIP, předchozí výskyt *C. difficile* na oddělení)
- věk  $\geq 65$  let, závažné interní komorbiditidy (diabetes, kardiální selhání, renální selhání)

Pro stanovení diagnózy se vyšetřuje stolice pacienta kombinací dvou až tří metod:

- průkaz toxinů A/B
- průkaz klostridiové glutamátdehydrogenázy
- průkaz mikroba anaerobní kultivací
- event. PCR průkaz genů kódujících tvorbu toxinů A/B

- možností je i koloskopie s nálezem typického endoskopického obrazu ostrůvkovitých paplů na sliznici tračníku

Charakteristika a interpretace jednotlivých metod (tabulka 2), algoritmus průkazu *C. difficile* (tabulka 3).

### Pro léčbu platí obecná doporučení:

- pokud možno ukončit ATB léčbu, která vedla ke vzniku onemocnění nebo nahradit širokospektrý lék antibiotikem s užším spektrem účinnosti
- u lehkých forem není spec. ATB léčba nutná
- zajistit adekvátní hydrataci a kolitickou dietu (nenadýmavá, nedráždivá strava)
- kontraindikace léků tlumících peristaltiku
- léky tlumící žaludeční aciditu jednoznačně přispívají k riziku vzniku CDI, ale není jasné, zda jejich vysazení příznivě ovlivní léčbu u probíhající nemoci
- probiotika nepatří do léčby CDI. Signifikanční přínos prokázaly jen přípravky obsahující živé kvasinky *Saccharomyces boulardii*, které ale na druhé straně mohou u imunokompromitovaných jedinců vyvolat systémovou mykotickou infekci
- chirurgická léčba (kolektomie s terminální ileostomií) je považována za ultimum refugium při rozvoji toxického megakolonu

Lékem první volby je **metronidazol** (500 mg à 8 hodin, účinek perorálního a parenterálního podání je prakticky identický). Dalšími léky jsou **vancomycin** – záložní ATB k léčbě především závažných infekcí, dostupný v ČR jen v intravenózní formě, perorální formu lze připravit rozpuštěním infuze ve vodě, standardní dávka je 125 mg à 6 hodin, intravenózně se podává 500 mg à 6 hod., zejména u těž-

**Tab. 2.** Charakteristika jednotlivých dg. metod

Diagnostický test	Trvání testu	Citlivost	Výhody	Omezení
Anaerobní kultivace	2–3 dny	99–100 %	Možnost další molekulární typizace, určení ATB citlivosti	Primárně nerozliší toxické a netoxické kmeny, dlouhá doba nutná k průkazu
Průkaz cytopatického efektu (CPE) na tkáňových kulturách a neutralizační test	2 dny	94–100 %	Zlatý standard, historický význam	Riziko falešné positivity, náročnost provedení, dlouhá doba nutná k průkazu
Specifický antigen (glutamát dehydrogenáza)	15–45 minut	90–100 %	Jednoduchost a rychlost testu. Vysoká NPV*	Nerozliší toxigenní a netoxigenní kmeny, možnost zkřížené reakce s jinými anaeroby
EIA – průkaz toxinů A a B	2 hod.	60–80 %	Jednoduchost a rychlost testu, průkaz toxinů. Vysoká PPV**	Omezená citlivost
Real-time PCR (komerční sety)	cca 60 min	99–100 %	Vysoká citlivost	Neumožní rozlišení kolonizace od infekce

**Tab. 3.** Algoritmus průkazu *Cl. difficile* (převzato z (7))

Průkaz GDH nebo PCRa	Průkaz toxinů A a B (EIA)	Interpretace výsledků
Pozitivní	Pozitivní	Vysoká pravděpodobnost CDI. Pacienta nutno izolovat, léčit a hlásit jako CDI.
Pozitivní	Negativní	Suspektní CDI. Není-li známa jiná příčina obtíží, je doporučeno pacienta izolovat a léčit jako CDI. Pro potvrzení diagnózy je potřeba založit kultivaci stolice na <i>C. difficile</i> , případně provést koloskopii.
Negativní	Pozitivní	Pravděpodobně jde o laboratorní chybu. Je vhodné zopakovat vyšetření.
Negativní	Negativní	CDI laboratorně vyloučeno, nutno hledat jiný zdroj obtíží.

kých infekcí s nemožností perorálního příjmu.

**Fidaxomicin** je nové ATB, registrováno jen pro léčbu CDI, podává se perorálně, nevstřebává se z GIT, stand. dávka je 200 mg à 12 hodin. Další léky, které najdou uplatnění jen ve specifických situacích po selhání předchozí léčby, mohou být tigecyklin nebo rifaximin, u rekurentního onemocnění lze zvážit fekální bakterioterapii („transplantace stolice“). Pacient s podezřením nebo s prokázanou CDI musí být umístěn na

samostatném pokoji s WC (na jeden pokoj lze umístit i více pacientů), vyšetřovací pomůcky jsou rovněž umístěny trvale na pokoji. Při transportu pacienta má být zabráněno kontaktu s jinými pacienty (7, 8).

## Závěr

Nežádoucí účinky související s celkovým stavem pacienta nebo vznikající na imunitním podkladě jsou běžným jevem při léčbě zhoubných

nádorů pomocí imuno-onkoterapeutik. Kromě skupiny nemocných, u kterých je imunoterapie z důvodu závažné autoimunitní komorbiditidy riziková, resp. kontraindikována již vstupně, nemáme v běžné klinické praxi ukazovatel rizika vzniku irAE. Adekvátní klinické a paraklinické vyšetření před zahájením léčby, časné rozpoznání etiologie AE resp. irAE a jejich adekvátní management je nezbytnou podmínkou pro zvýšení šance na úspěšnou léčbu.

## LITERATURA

1. Magee DE, Hird AE, Klaassen Z, et al. Adverse event profile for immunotherapy agents compared with chemotherapy in solid organ tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. <https://doi.org/10.1016/j.jannonc.2019.10.008>.
2. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158–168.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1823–1833.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 37: 537–546.
5. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev*. 2019; 40(1): 17–65.
6. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *Journal for Immuno Therapy of Cancer* 2017; 5: 95.
7. Beneš J, Husa P, Nyč O, Polívková S. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, Praha: Trios, 2014; 20(2): 56–66.
8. Polák P, Husa P. Kolitida způsobená *Clostridium difficile* – závažná epidemie současnosti. *Prakt. lékařn.* 2015; 11(2): 58–60.