

Management nežádoucích účinků léčby karcinomu ledviny

MUDr. Martin Matějů, Ph.D., MUDr. Michal Zubaľ

Onkologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty, Praha

Paradigma léčby metastatického světlobuněčného renálního karcinomu (mccRCC) prochází v posledních dekádách opakovaně výraznými proměnami – od léčby cytokiny, interleukinem-2 a interferonem- α přes terapii inhibitory tyrozinkináz (TKI) či inhibitory savčího cíle rapamycinu (mTOR) až po kombinované režimy založené na inhibitech kontrolního bodu imunity (ICI). Posledně jmenované kombinace, jež se v první linii terapie plně etablovaly v uplynulém desetiletí, získaly indikaci na základě rozsáhlých studií fáze III, které bez rozdílu používaly jako komparátor sunitinib. Patří k nim CheckMate214 (ipilimumab plus nivolumab), KEYNOTE 426 (pembrolizumab plus axitinib), JAVELIN Renal 101 (avelumab plus axitinib), CheckMate 9ER (nivolumab plus cabozantinib) a studie CLEAR (pembrolizumab plus lenvatinib).

Díky výsledkům výše uvedených klinických studií došlo k významnému rozšíření armamentária dostupných léčebných možností především v první linii paliativní terapie, a tím i k přelomové změně v přístupu k terapii zejména světlobuněčného RCC. V zahraničních i domácích klinických doporučeních panuje v tomto ohledu takřka nevšední shoda. I u nás dnes již můžeme volit z různých možností kombinace zmíněných preparátů, přičemž lze předpokládat, že do budoucna se jejich spektrum hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění bude nadále rozšiřovat. Indikace prvoliniové terapie, jež v léčebném schématu zaujímá zcela klíčové postavení, pak bude pro ošetřujícího lékaře znamenat nutnost velmi pečlivě posoudit rozličné klinické faktory, ekonomické aspekty a v neposlední řadě právě profil nežádoucích účinků konkrétní indikované kombinace a v souladu se zásadami personalizované medicíny pak pro každého jednotlivého pacienta zvolit optimální léčbu.

S ohledem na klinickou praxi v urologii si tento článek klade za cíl stručně přiblížit profily nežádoucích účinků jednotlivých léčebných přípravků a jejich kombinací dostupných v současnosti či v blízké budoucnosti v onkologické léčbě a zároveň i nastítnit přehled možností, jak lze k těmto nežádoucím účinkům terapeuticky přistupovat.

Klíčová slova: nežádoucí účinky, inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce/checkpoint inhibitory, inhibitory receptorových tyrozinkináz, inhibitory savčího cíle rapamycinu, karcinom ledviny.

Management of treatment-related adverse effects in renal cell carcinoma

The paradigm of treatment of metastatic clear cell renal carcinoma (mccRCC) has repeatedly undergone significant changes in recent decades – from treatment with cytokines, interleukin-2 and interferon- α to therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) or mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors to combined regimens based on immune checkpoint inhibitors (ICI). The combinations of ICI+ICI or ICI+TKIs have been fully established in the first line of therapy of mRCC in the past decade, based on large phase III studies using sunitinib as a comparator. These include CheckMate214 (ipilimumab plus nivolumab), KEYNOTE 426 (pembrolizumab plus axitinib), JAVELIN Renal 101 (avelumab plus axitinib), CheckMate 9ER (nivolumab plus cabozantinib) and CLEAR (pembrolizumab plus lenvatinib) study.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

MM – 80 %; MZ – 20 %

Cit. zkr: Urol. praxi. 2024;25(1):32-37
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.015>
 Článek přijat redakcí: 8. 10. 2023
 Článek přijat k tisku: 19. 11. 2023

MUDr. Martin Matějů
 martin.mateju@vfn.cz

Thanks to results of the above-mentioned studies there has been a significant expansion of the armamentarium of available treatment options, especially in the first line of mRCC palliative therapy, and thus a remarkable shift in the approach to RCC therapy in general. Almost unusual agreement in this regard can be perceived in both international and national clinical guidelines. At present, Czech clinicians can choose from various combinations of the aforementioned agents. It can be assumed that in the future the range of treatment reimbursed by public health insurance will continue to expand. The indication of first-line therapy which plays a crucial role in RCC treatment algorithm will then require to carefully assess various clinical factors, economic aspects and, last but not least, the adverse events profile of each combination and, in accordance with the principles of personalized medicine, consider the optimal treatment for each individual patient.

With regard to clinical practice in urology, this article strives to briefly describe the safety profiles and adverse events of individual drugs and their combinations used currently in the treatment of RCC and to outline possible therapeutic approaches to these adverse events.

Key words: adverse events, checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, mammalian target of rapamycin inhibitors, kidney cancer.

Nežádoucí účinky dle skupiny léčebných preparátů

Inhibitory receptorových tyrozinkináz (TKI)

V prvním desetiletí nového tisíciletí se v systémové terapii světlobuněčného karcinomu ledviny prosadily inhibitory receptorových tyrozinkináz (TKI). Jejich podávání sice přineslo významné prodloužení doby přežití bez progresu (*progression free survival*, PFS) i celkového přežití (*overall survival*, OS), což bylo potvrzeno již v pilotní studii srovnávající sunitinib a interferon alfa (IFN- α), kde byl ve skupině se sunitinibem zaznamenán významně delší jak medián PFS (11 vs. 5 měsíců), tak i medián OS (26,4 vs. 21,8 měsíce) (1). Na druhou stranu však mohou TKI vyvolávat celou škálu typických nežádoucích účinků (Tab. 1), jež jsou inherentně spojeny se samotným mechanismem jejich působení. Konkrétně se jedná o inhibici signálů růstových faktorů, zejména pak o blokování signální dráhy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF).

Spektrum nežádoucích účinků je u celé skupiny uvedených léčiv obdobné, co se však u jednotlivých preparátů může lišit, je četnost či stupeň (*grade*) nežádoucích účinků (Tab. 2), a to i v závislosti na linii terapie, v níž je dané léčivo indikováno (2). Kritické zhodnocení a porovnání nežádoucích účinků jednotlivých léčiv je navíc komplikováno faktem, že se mohou různit data uvedená v registračních studiích (např. procentuální zastoupení závažnějších nežádoucích účinků třetího a čtvrtého stupně u sunitinibu) od výsledků studií, kde byl preparát použit jako komparátor.

Dnes se u nás s TKI setkáváme převážně v monoterapii. V národních i mezinárodních doporučeních jsou sice kombinované režimy TKI s ICI v první linii léčby shodně preferovány, v České republice však u většiny chybí úhrada. Donedávna jedinou výjimku tvořila kombinace axitinibu s avelumabem v první linii terapie u dobré prognostické skupiny (dle *International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC) (3, 4). Od září 2023 máme v ČR nově k dispozici kombinaci lenvatinibu s pembrolizumabem, a to pro skupinu pacientů se střední a špatnou prognózou (dle IMDC). TKI v monoterapii jsou též v první linii paliativní terapie mRCC doporučeny u těch pacientů ve střední a špatné prognostické skupině, kteří nejsou vhodní k léčbě v současnosti hrazenými kombinovanými režimy ICI + ICI (ipilimumab plus nivolumab) (5) či ICI + TKI (lenvatinib plus pembrolizumab) (6).

Ve vyšších liniích léčby hraje ovšem monoterapie TKI i nadále významnou roli především po kombinovaném režimu s imunoterapií v první linii. Úloha kombinovaných režimů ve druhé a třetí linii po režimu obsahujícím imunoterapii v první linii ovšem zatím není zcela vyjasněna a je předmětem četných aktuálně probíhajících klinických studií. K dispozici pak jsou negativní výsledky studie CONTACT-03, kde přidání atezolizumabu ke cabozantinibu

Tab. 1. Spektrum častých nežádoucích účinků TKI

■ hypertenze
■ průjemy
■ únava
■ nauzea, nechutenství a zvracení, dysgusie, anorexie a úbytek váhy
■ kožní změny a změny kožních adnex, syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPE)
■ hematologické poruchy (např. neutropenie, trombopenie, anémie)
■ hypotyreóza
■ elevace jaterních transamináz a bilirubinu, selhání jater
■ minerálová dysbalance
■ kardiotoxicita
■ krvácivé projevy
■ dysfonie
■ dušnost, kašel
■ stomatitida
■ proteinurie
■ bolest hlavy a závrať
■ bolesti kloubů a končetin
■ osteonekróza čelisti

po progresi na režimu obsahujícím ICI nevedlo k lepším klinickým výsledkům, a naopak zde byla zaznamenána vyšší toxicita léčby (7).

Jestliže jsou TKI podávány v kombinaci s imunoterapií, je třeba orientovat se rámcově v možných nežádoucích účincích jednotlivých TKI a znát délku jejich biologického poločasu (Tab. 3), aby bylo v případě přerušení terapie z důvodů nežádoucích účinků možné odlišit, zda se jedná např. o průjem související s podáváním TKI, jenž by měl po vysazení perorální léčby ustát v rozmezí dvou až pěti

Tab. 2. Nejčastější nežádoucí účinky u jednotlivých preparátů (řazení odpovídá frekvenci výskytu uváděné v registračních studiích) (2)

Sunitinib	hypertenze, únava, průjemy, PPE, leukopenie, trombopenie
Axitinib	hypertenze, průjemy, únava, anorexie
Pazopanib	únava, PPE, elevace jaterních transamináz
Cabozantinib	hypertenze, průjemy, anorexie, PPE, váhový úbytek, anémie
Lenvatinib	průjemy, hypertenze, únava, anorexie, proteinurie, nauzea, zvracení
Tivozanib	hypertenze, únava, průjemy, anorexie, dysfonie

Tab. 3. Plazmatický poločas jednotlivých TKI (9)

Sunitinib	40–60 hodin
Axitinib	2–6 hodin
Pazopanib	31 hodin
Cabozantinib	110 hodin
Lenvatinib	28 hodin

biologických poločasů (90–97 % eliminace léčiva z organismu) (8), či zda se naopak jedná o imunitně podmíněnou kolitidu (u níž je třeba urychleně zahájit adekvátní imunosupresivní léčbu). Z tohoto pohledu tedy kombinace s TKI s kratším plazmatickým poločasem působí jako vhodnější terapeutická volba, toto kritérium by však nemělo být jediným vodítkem při rozhodování a je vždy potřeba doplnit jej komplexnější rozvahou.

Zvládání nežádoucích účinků TKI je vhodné zahájit pomocí podpůrných opatření, k nimž patří především symptomatická terapie (lokální dermatologická léčba, terapie hypertenze, dietní opatření, antidiaroeika, prokinetika, antiemetika, nutriční podpora, analgezie atp.). Základní principy managementu vyššího stupně nežádoucích účinků TKI pak představují redukce dávky, změna dávkovacího schématu, případně dočasné přerušení či permanentní ukončení terapie. V tomto ohledu má perorální forma TKI oproti intravenózně podávané imunoterapii zřejmou výhodu. Při prokázané intoleranci léčiva lze potom zvážit rotaci jednotlivých TKI preparátů.

Inhibitory mTOR

Další možností paliativní léčby mRCC ve vyšších liniích terapie je podání mTOR inhibitorů. Zjednodušeně lze říci, že aktivace mTOR komplexu podporuje buněčný růst, proliferaci a diferenciaci a působí též antiapoptoticky (10). Inhibice mTOR by tak měla vykazovat kýžený protinádorový efekt, který je v současnosti využíván buďto v monoterapii everolimem či temsirolimem, nebo v kombinaci s lenvatinibem. Paleta nežádoucích účinků mTOR inhibitorů je poměrně pestrá, což souvisí s velkým množstvím intracelulárních systémů, jichž se inhibice dotýká. Nejčastěji bývají v klinických studiích uváděny stomatitida, neinfekční pneumonitida, hematologická toxicita (zejména neutropenie a trombopenie) a dále potom metabolické komplikace terapie, jako je například hyperglykemie či dyslipidemie (11).

Obecně platí, že při nejnižším stupni nežádoucích účinků (grade 1) není nutné léčbu mTOR inhibitory přerušovat, v případě druhého stupně je vhodné nad přerušením terapie uvažovat zejména u neinfekční pneumonitidy přetrvávající déle než čtyři týdny, při třetím stupni jakýchkoli nežádoucích účinků je potom do úpravy k nejnižšímu stupni vysazení terapie jednoznačně doporučeno. Další pokračování terapie pak vyžaduje 50% redukci dávky. Permanentní ukončení terapie by mělo být v každém případě zváženo, pokud dojde k rekurenci pneumonitidy třetího stupně či projeví-li se jakékoli jiné nežádoucí účinky čtvrtého stupně (10).

V dnešní době však mTOR inhibitory hrají v mezinárodních doporučeních v terapii mRCC okrajovější roli a jsou vnímány spíše jako alternativa vyšší linie terapie v situaci, kdy již nejsou dostupné jiné terapeutické možnosti (12).

Interleukin 2, interferon a bevacizumab

Jelikož současná klinická doporučení již interferon, interleukin 2 či bevacizumab neuvádějí či je zmiňují pouze marginálně, nebyly vzhledem k zaměření textu orientovaného na klinickou praxi do výčtu zahrnuty.

Imunoterapie checkpoint inhibitory

V poslední dekádě se v praxi čím dál významněji prosazuje moderní imunoterapie, jež je založena na monoklonálních protilátkách proti kontrolním bodům imunitní reakce, tzv. **checkpoint inhibitorů**. V současnosti se v léčbě mRCC standardně používají čtyři základní preparáty. Centrálně působící ipilimumab (anti-CTLA-4 protilátka) a periferně působící pembrolizumab, nivolumab (anti-PD-1 protilátka) či avelumab (anti-PD-L1 protilátka). Jejich nespornou výhodou je vysoká a dlouhotrvající účinnost, jež je však provázena nemalým rizikem výskytu specifických, často závažných nežádoucích účinků, jejichž profil přímo souvisí s mechanismem působení imunoterapie (13). Zjednodušeně lze říci, že imunoterapie checkpoint inhibitory navozuje nespecifické snížení tolerance imunitního systému k různorodým antigenům. To následně vede ke zvýšení protinádorové aktivity imunitního systému, zároveň však

ale snížení této tolerance může způsobit senzitivizaci imunitního systému ke tkáním těla vlastním, a tím podnítit rozvoj tzv. imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs), jež ve své podstatě představují autoimunitní reakci organismu (14).

Nejčastěji se imunitně podmíněné nežádoucí účinky klasifikují podle orgánových soustav, jež jsou autoimunitní reakcí zasaženy (Tab. 4).

Spektrum imunitně podmíněných nežádoucích účinků může být ovlivněno specifickým charakterem imunitního systému konkrétního pacienta, stavem jeho mikrobiomu, souvisejícími komorbiditami a v neposlední řadě též typem indikovaného checkpoint inhibitoru (14).

U imunitně podmíněných nežádoucích účinků prvního stupně lze ve většině případů u asymptomatických pacientů v podávání imunoterapie checkpoint inhibitory pokračovat, je však třeba vyloučit jinou etiologii stavu a pacienta důkladněji monitorovat. Nežádoucí účinky druhého stupně vyžadují dočasné přerušení léčby, ev. podání nízké dávky perorální imunosupresivní kortikoterapie, dokud se stav pacienta neupraví na stupeň 0 či 1. Při záchytu imunitně podmíněné reakce třetího až čtvrtého stupně je až na výjimky nutné léčbu checkpoint inhibitory trvale ukončit a bezodkladně zahájit intenzivní kortikoterapii, preferenčně podat intravenózně methylprednisolon (1–2 mg/kg 1–2× denně), případně perorálně prednison (1–2 mg/kg/den). Pokud se stav pacienta do dvou až tří dnů nezlepší, je indikováno přidání další imunosuprese, např. aplikace infliximabu (intravenózně 5 mg/kg) či mykofenolátu mofetilu (0,5–1 g 2× denně intravenózně či 1,5 g 2× denně perorálně), přičemž zde je na místě připomenout, že infliximab by se pro svou hepatotoxicitu neměl podávat při elevaci jaterních enzymů. Dále je pak třeba zdůraznit, že po stabilizaci stavu a zmírnění nežádoucích účinků nelze kortikoterapii ukončit nárazově, ale je nutné její dávku postupně v průběhu čtyř až šesti týdnů snižovat (temperovat) k minimální efektivní dávce či úplnému vysazení (15).

V léčbě metastatického renálního karcinomu se v ČR v současnosti setkáváme s monoterapií ICI ve druhé a třetí linii paliativní terapie, a to po předchozí monoterapii TKI (16). Od červ-

na 2023 je však i u nás nově z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazena adjuvanční léčba vysoce rizikových renálních karcinomů monoterapií pembrolizumabem (17).

Ačkoli léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků zajišťuje v systému péče klinický onkolog či intenzivista, je k jejich úspěšnému zvládnutí zcela zásadním momentem stav pacienta včas rozpoznat, správně jej vyhodnotit a bezodkladně zahájit terapii. Ošetřující lékař se tak neobejde bez spolupráce se všemi odborníky, kteří do péče o pacienta vstupují, protože je ideálem, aby byli všichni zúčastnění alespoň v základních obrysech obeznámeni jak se symptomatikou imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jejich riziky, tak i se základními principy jejich zvládnutí.

Kombinované režimy

První kombinací, jež pronikla do klinických doporučení v rámci první linie paliativní terapie mRCC, se stal ipilimumab s nivolumabem. Postupem času pak bylo z výsledků jednotlivých klinických studií stále více patrné, že kombinovaným režimům patří budoucnost, a to nejen jedná-li se o kombinaci dvou checkpoint inhibitorů, ale nověji též i režimů založených na kombinaci checkpoint inhibitoru s TKI.

Do podzimu 2023 byla u pacientů ve středním a vyšším riziku (dle IMDC) jedinou u nás dostupnou kombinací v první linii léčby kombinovaná terapie ipilimumabem s nivolumabem. Spektrum nežádoucích účinků je zde obdobné jako u monoterapie, pouze se pochopitelně zvyšuje riziko jejich výskytu, a to zejména v časně fázi léčby. Důvodem je fakt, že je léčebné schéma zahájeno nejprve čtyřmi podáními kombinované terapie, po nichž následuje udržovací fáze v podobě monoterapie nivolumabem (18). Způsob managementu nežádoucích účinků je v případě kombinace dvou checkpoint inhibitorů v zásadě totožný jako u monoterapie (viz výše).

Donedávna byla jedinou dostupnou terapií kombinující TKI s checkpoint inhibitorem, jež byla v ČR hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění pouze u dobré prognostické skupiny (dle IMDC), axitinib s avelumabem. Recentně vstoupila na scénu též kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem, a to pro skupinu pacientů

ve středním a vysokém riziku (6). Lze navíc doufat, že časem dojde v souladu s mezinárodními doporučeními k dalšímu rozšiřování spektra pojišťovnami hrazených kombinací checkpoint inhibitorů s TKI.

Důležité je v tomto kontextu zmínit, že u kombinací imunoterapie s TKI byla v regist-

račních klinických studiích, jež jsou uvedeny v úvodu článku, zaznamenána relativně vysoká incidence závažnější toxicity, a to konzistentně napříč hodnocenými kombinacemi (Tab. 5). Je třeba též zdůraznit, že komparátor (sunitinib) vykazoval v těchto studiích vyšší profil toxicity než ve své registrační

Tab. 4. Nejfrekventovanější imunitně podmíněné toxicity

Kožní	vyrážka bulózní dermatitida vážné kožní nežádoucí účinky (SCAR)
Gastrointestinální	kolitida hepatitida
Plicní	pneumonitida
Endokrinní	primární hypotyreóza hypertyreóza
	primární adrenální insuficience
	hypofyzitida
	diabetes
Muskuloskeletální	artritida myozitida polymyalgie
Ledvinné	nefritida
Neurologické	myastenia gravis Guillainův-Barrého syndrom periferní neuropatie autonomní neuropatie aseptická meningitida encefalitida transverzální myelitida
	hemolytická anémie získaná trombotická trombocytopenická purpura (TTP) hemolyticko-uremický syndrom (HUS) aplastická anémie lymfopenie imunitní trombocytopenie (ITP) získaná hemofilie A
	myokarditida perikarditida arytmie komorová dysfunkce se srdečním selháváním a vaskulitidou žilní tromboembolismus
Okulární	uveitida/iriditida episkleritida

Tab. 5. Přehled nejčastějších nežádoucích účinků u kombinačních režimů v terapii mRCC (seřazeny sestupně dle frekvence)

Nejčastější nežádoucí účinky	jakéhokoli stupně	třetího a vyššího stupně
CheckMate214 (ipilimumab + nivolumab)	únava pruritus průjmy	únava průjmy vyrážka
KEYNOTE 426 (axitinib + pembrolizumab)	průjmy hypertenze hypotyreóza	hypertenze elevace ALT průjmy
JAVELIN Renal 101 (axitinib + avelumab)	průjmy hypertenze únava	hypertenze průjmy elevace ALT
CheckMate 9ER cabozantinib + nivolumab	průjmy PPE hypotyreóza	hypertenze PPE průjmy elevace lipázy
CLEAR (lenvatinib + pembrolizumab)	průjmy hypertenze hypotyreóza	hypertenze průjmy proteinurie

studii, kde byl porovnáván s interferonem alfa. Zaznamenaná vyšší toxicita sunitinibu oproti původní registrační studii může být zapříčiněna mnohými vlivy (např. jinou metodikou hlášení či subjektivním hodnocením pacienta či investigátora), podle aktuálních výsledků se nicméně zdá, že kombinované režimy nevykazují významně vyšší toxicitu než monoterapie sunitinibem. Spektrum nežádoucích účinků zaznamenané v příslušných studiích nepřesáhlo očekávané předpoklady a víceméně odpovídalo kombinaci nežádoucích účinků jednotlivých preparátů (4, 6, 18–20).

Při zvládání toxicit spojených s kombinovanou terapií je největší výzvou právě toto prolínání nežádoucích účinků (nejčastěji kožních či gastrointestinálních toxicit a únavy), správné odlišení jednotlivých etiologických agens a především včasná volba vhodné sanační terapie.

U režimů kombinujících axitinib s ICI (avelumab či pembrolizumab) poskytuje jistou výhodu výrazně kratší biologický poločas axitinibu (do 6 hodin). K nejčastějším nežádoucím účinkům u těchto kombinovaných režimů patří průjem, hepatitida/elevace jaterních enzymů a únava. Podle stupně a charakteru nežádoucích účinků je třeba zahájit adekvátní symptomatickou terapii, případně s následnou substituční hormonální terapií. Vždy je však nutno předem vyloučit zejména infekční etiologie u průjmů či hepatitidy a endokrinopatie u únavy. Při výskytu nežádoucích účinků prvního stupně se standardně pokračuje v kombinované terapii se sledováním dynamiky obtíží při symptomatické terapii. U nežádoucích účinků druhého stupně se doporučuje podávání axitinibu po dobu 48 až 72 hodin přerušit. V případě zlepšení stavu pacienta lze následně dávku axitinibu redukovat a/nebo jej podávat v intermitentním režimu (terapeutické pauzy v rozmezí 48 až 72 hodin). Jestliže ale nenastane zlepšení symptomů, pak má být terapie ICI přerušena a zahajuje se imunosupresivní léčba (jak již je popsáno výše). Při nežádoucích účincích třetího a čtvrtého stupně se jednoznačně doporučuje kombinovaný režim axitinibu s ICI ihned přerušit a započít imunosupresivní terapii. Zapotřebí může být též hospitalizace pacienta (21).

Tab. 6. Frekvence nežádoucích účinků jednotlivých kombinovaných režimů (dle výsledků registračních studií)

Nežádoucí účinky	kombinovaná terapie		sunitinib	
	jakéhokoli stupně	třetího a vyššího stupně	jakéhokoli stupně	třetího a vyššího stupně
CheckMate214 (ipilimumab + nivolumab)	94 %	48 %	97 %	64 %
KEYNOTE 426 (axitinib + pembrolizumab)	96 %	67 %	97 %	62 %
JAVELIN Renal 101 (avelumab + axitinib)	99,5 %	71,2 %	99,3 %	71,5 %
CheckMate 9ER (cabozantinib + nivolumab)	97 %	65 %	93 %	68 %
CLEAR (lenvatinib + pembrolizumab)	99,7 %	82,4 %	98,5 %	71,8 %

Perspektivy

Jelikož v současnosti přibývá v léčebném schématu stále více preparátů v nejrůznějších kombinacích, lze předpokládat, že nastavený trend bude i nadále pokračovat, mnohdy za cenu navýšení toxicity. Probíhající studie se již neomezují toliko na dvojkombinace léčivých látek – aktuálně se zkoušejí nejen zavedené režimy v trojkombinacích, ale i kombinování s nově testovanými látkami. Na poslední konferenci ASCO GU tak kupříkladu byly publikovány výsledky trojkombinace ipilimumab plus nivolumab plus cabozantinib, kdy bylo na jedné straně zaznamenáno signifikantní prodloužení času bez progresu, na straně druhé však byla oproti dvojkombinaci ipilimumabu s nivolumabem popsána jednoznačně vyšší toxicita (22). Za příklad inovativního přípravku potom může posloužit belzutifan (inhibitor HIF2 alfa), který jakmile prokázal protinádorovou aktivitu u neselektovaných pacientů ve studiích fáze I a II, je již hned zkoušen též v trojkombinaci s lenvatinibem a pembrolizumabem (23, 24).

Závěr

V prevenci a managementu nežádoucích účinků v terapii mRCC hraje zcela zásadní roli informovanost, a to nejen pacienta a všech pečujících osob, ale i ošetřujících lékařů zainteresovaných specializací. Neméně důležitou podmínku kvalitní péče představuje též dobrá součinnost celého multidisciplinárního týmu. Lékaři by vždy měli po známkách nežádoucích účinků aktivně pátrat, a nikoli jen vyčkávat, zda je pacient při vyšetření sám zmíní. Včasná diagnostika a správně načasované zahájení terapie nežádoucích účinků mohou totiž být pro další osud pacienta naprosto zásadním momentem.

V současnosti je sice v ČR z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazeno jen omezené množství preparátů a jejich kombinací, celá řada pacientů však může podstupovat kombinovanou či inovativní terapii v rámci klinických studií, na základě mimořádného schválení revizním lékařem či si terapii mohou sami hradit z vlastních prostředků. Je proto nutné, abychom v praxi byli se všemi teoreticky indikovatelnými preparáty a jejich kombinacemi alespoň rámcově obeznámeni, a mohli tak v případě rozvoje nežádoucích účinků i u nestandardní či nehrazené terapie adekvátně a včas reagovat.

Dále je potřeba připomenout, že vzhledem k nezpochybnitelným úspěchům imunitní terapie v léčbě malignit obecně a jejího postupného pronikání do časnějších stadií terapie lze předpokládat, že i u ccRCC se s ní analogicky budeme do budoucna setkávat, ať už v monoterapii, či v kombinacích nejen v paliativní či nově i v adjuvantní léčbě, ale pravděpodobně i v rámci terapie neoadjuvantní. V nových indikacích, kdy jsou léčeni pacienti, kteří teoreticky mohou dosáhnout dlouhodobé remise i bez specifické terapie, pak dostává správný management zejména imunitně podmíněných AE zcela nový rozměr. Uvedené konsekvence se tedy dotýkají též urologů, u nichž pacienti léčení systémovou terapií často hledají pomoc, ať už z důvodu předchozího kontaktu v rámci diagnostiky či managementu primární terapie, nebo v rámci řešení lokoregionálních komplikací provázejících progresi onemocnění. Onkologický pacient s život ohrožujícími nežádoucími účinky systémové terapie se tak snadno může objevit i na urologickém JIPu.

Závěrem je třeba zdůraznit, že do budoucna by se výskytu a zvládání nežádoucích účinků

ků a zejména pak irAEs měla věnovat větší pozornost již v rámci plánování prospektivních klinických studií. I vzhledem k výše zmíněnému předpokladu, že trend kombinování léčiv

k dosažení vyšší efektivity protinádorové léčby bude pokračovat, což může vést ke zvýšenému výskytu i vyšší závažnosti nežádoucích účinků terapie, je totiž jednoznačně zapotřebí

identifikovat nové genetické a mikrobiální biomarkery nejen imunitně podmíněných nežádoucích účinků a aktivně rozvíjet možnosti jejich předcházení (25).

LITERATURA

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(22):3584-3590.
2. Alonso-Gordoa T, García-Bermejo ML, Grande E, et al. Targeting Tyrosine kinases in Renal Cell Carcinoma: „New Bullets against Old Guys“. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(8):1901.
3. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor – Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5794-5799.
4. Haanen JBAG, Larkin J, Choueiri TK, et al. Extended follow-up from JAVELIN Renal 101: subgroup analysis of avelumab plus axitinib versus sunitinib by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk group in patients with advanced renal cell carcinoma. *ESMO Open*. 2023;8(3):101210.
5. SÚKL, Detail varianty léčivého přípravku (YERVOY – 5MG/ML INF CNC SOL 1X10ML) [Internet] [Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciva.html#/leciva/0185101].
6. Choueiri TK, Eto M, Motzer R, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology*. 2023;24(3):228-238.
7. Pal SK, Albiges L, Tomczak P, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10397):185-195.
8. Hallare J, Gerriets V. Half Life. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
9. EMA, Sutent, Inlyta, Votrient, Cabometyx, Kispilix : EPAR – Product information [Internet] [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human>].
10. EMA, Afinitor : EPAR – Product information [Internet] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afinitor#product-information-section>.
11. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116(18):4256-4265.
12. NCCN Guidelines, Kidney Cancer, Version: 1.2024, [Internet].
13. Dutcher JP, Flippot R, Fallah J, Escudier B. On the Shoulders of Giants: The Evolution of Renal Cell Carcinoma Treatment – Cytokines, Targeted Therapy, and Immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2020(40):418-435.
14. Kyllarová A, Kubeček O, Trojanová P, et al. Immunotherapy related toxicities. *Onkologie*. 2017;11:83-87.
15. Lakomý R, Poprach A. Sideeffects of Modern Immunotherapy and How to Solve Them in the Clinics. *Klin Onkol*. 2015;28 Suppl 4:4s103-114.
16. Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomised, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020;126(18):4156-4167.
17. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(9):1133-1144.
18. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001079.
19. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(12):1563-1573.
20. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(7):888-898.
21. Grünwald V, Voss MH, Rini BI, et al. Axitinib plus immune checkpoint inhibitor: evidence- and expert-based consensus recommendation for treatment optimisation and management of related adverse events. *British journal of cancer*. 2020;123(6):898-904.
22. Choueiri TK, Powles T, Albiges L, et al. Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(19):1767-1778.
23. Choueiri TK, Plimack ER, Powles T, et al. Phase 3 study of first-line treatment with pembrolizumab + belzutifan + lenvatinib or pembrolizumab/quavonlimab + lenvatinib versus pembrolizumab + lenvatinib for advanced renal cell carcinoma (RCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(6 suppl):TPS399-TPS.
24. Choueiri TK, McDermott DF, Merchan J, et al. Belzutifan plus cabozantinib for patients with advanced clear cell renal cell carcinoma previously treated with immunotherapy: an open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2023;24(5):553-562.
25. Conroy M, Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nature Communications*. 2022;13(1).