



Key words: immunotherapy, malignant melanoma, kidney cancer, lung cancer, nivolumab, ipilimumab, side effects.

Úvod

Využití imunoterapie v léčbě nádorových nemocí je strategie, která je známá dlouhá léta. Již v minulosti byly pokusy využít či ovlivnit jednotlivé složky imunitního systému člověka tak, aby docházelo k eliminaci nádorových buněk (1, 2). Avšak teprve s objevením a pochopením funkce imunoregulačních pochodů T-lymfocytů v podobě regulačních receptorů a jejich ligandů (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA-4, programmed cell death 1, 2 – PD-1, 2 a programmed death-ligand 1 – PD-L1) došlo k dalšímu rozvoji imunoterapie (3, 4).

V letošním roce „slavíme“ desetileté výročí, kdy byla zavedena do běžného léčebného algoritmu moderní imunoterapie pomocí tzv. checkpoint inhibitorů. Vlajkovou lodí pro použití checkpoint inhibitorů byl maligní melanom (5–7), následován renálním karcinomem (RCC) (8) a nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC) (9, 10). První checkpoint inhibitor, ipilimumab (anti-CTLA-4 protilátka), byl postupně nahrazen protilátkami cílícími na PD-1 a PD-L1 receptory. Přesto si však anti-CTLA-4 inhibitor našel své nové místo v kombinaci s anti-PD-1 terapií. V současné době můžeme považovat kombinovanou imunoterapii ve složení nivolumab a ipilimumab za součást standardního léčebného algoritmu pro maligní melanom (11), RCC (12) a NSCLC (13).

Je nutné si uvědomit, že stejně jako mince má dvě strany, tak i léčba checkpoint inhibitory má svá pozitiva a negativa. Terapie checkpoint inhibitory totiž vede nejen ke snížení rizika úmrtí či recidivy onemocnění, ale je také spojena s výskytem nežádoucích účinků, jejichž mechanismus a projevy jsou odlišné od nežádoucích účinků provázející konvenční on-

kologickou léčbu. Souhrnně bývají označovány jako imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE) a přestože checkpoint inhibitory používáme již deset let, zůstává spousta otázek, na které nemáme jednoznačné odpovědi. Jednou z nich je, zda projevy, incidence a závažnost irAE je stejná u různých solidních tumorů.

Cílem následujícího článku je podat přehled nežádoucích účinků při použití kombinované imunoterapie nivolumabu s ipilimumabem u maligního melanomu (11), RCC (12) a NSCLC (prozatím nemá registraci v Evropě) (13). Pro potřeby porovnání irAE u jednotlivých nádorů byla zvolena kombinovaná imunoterapie tak, aby byl eliminován možný vliv předchozí léčby, jako například použití nivolumabu po selhání chemoterapie či cílené léčby tyrozinkinázovými inhibitory (TKI). Následující článek nemá ambice určit, zda je kombinovaná imunoterapie tou nejlepší léčebnou strategií. Stejně tak není cílem srovnávat kombinovanou imunoterapii s monoterapií. Toto srovnání nám koneckonců poskytují výsledky klinické studie fáze III (CheckMate 067), ve které byla kombinovaná imunoterapie maligního melanomu anti-CTLA-4 a anti-PD-1 protilátkami spojena s vyšší toxicitou než monoterapie (14). Naopak naším cílem je podat ucelené informace o společných a odlišných rizicích spojených s kombinovanou léčbou.

Mechanismus vzniku nežádoucích účinků při použití checkpoint inhibitorů (ipilimumabu a nivolumabu)

Dříve než přistoupíme k analýze jednotlivých klinických studií, je nutné objasnit základní mechanismus účinku kontrolních bodů v průběhu imunitní reakce. CTLA-4 je inhibiční molekula přítomná na T-lymfocytech, která