



^a pneumonitis u 4 pacientů, šok, myokarditida, akutní tubulární nekróza, srdeční tamponáda (vždy u jednoho pacienta)

^b vždy jeden pacient: pneumonitida, pneumonie, aplastická anémie, imunitně podmíněná bronchitida, krvácení ze spodního trávicího traktu, syndrom hemofagocytózy, náhlá smrt, selhání jater, zápal plic

^c kardiomyopatie a nekróza jater

^d rhabdomyolýza

^x pro studie CheckMate 227 a 214 hlášeno u více než 15 % pacientů, pro studii CheckMate 067 hlášeno u více než 5 %, pro studii CheckMate 511 hlášeno u více než 10 %

^y nivolumab 3 mg/kg ipilimumab 1 mg/kg

^z nivolumab 1 mg/kg ipilimumab 3 mg/kg

Pokud se podíváme na výše zmiňovanou analýzu Khoja a spol., je nutné zdůraznit, že předmětem hodnocení byl nivolumab a ipilimumab v monoterapii. Analyzována byla data z klinických studií pro léčbu maligního melanomu, RCC a NSCLC. Do konečné analýzy bylo ze 48 studií zahrnuto 6938 pacientů. Při srovnání nežádoucích účinků, u již zmíněných tří nejčastějších nádorů léčených anti-PD-1 protilátkami se ukázalo, že pacienti s maligním melanomem měli vyšší výskyt gastrointestinální a kožní toxicity, a naopak nižší výskyt pneumonitidy ve srovnání s RCC a NSCLC (22). Tyto rozdíly je pravděpodobně možné vysvětlit zkříženou reaktivitou mezi antigeny produkovanými ve zvýšené míře nádorem, které se současně vyskytují ve zdravých tkáních (23). Uvedený mechanismus lze velmi dobře demonstrovat na případu maligního melanomu, u něhož je imunoterapie provázena vyšším výskytem vitiliga než v případě ostatních tumorů (24).

Vliv nežádoucích účinků na léčebné výsledky pro jednotlivé tumory

Otázka nežádoucích účinků a jejich vlivu na léčebné výsledky je ze zásady retrospektivní informace, která je spojena s prognostickým významem. Avšak vyskytne-li se, může se stát prediktivním faktorem

pro léčebnou odpověď daného pacienta. Jedná se o informaci, která může v průběhu terapie napomoci v rozhodování o směřování další léčby. Pokud např. u konkrétního pacienta dojde ke vzniku irAE spojené s dobrou léčebnou odpovědí, lze u tohoto pacienta očekávat benefit z imunoterapie i při jejím ukončení a nevystavovat pacienta zbytečně riziku progresu toxicity.

V současné době pokračuje snaha o nalezení biomarkerů, které by byly schopny predikovat rozvoj nežádoucích účinků (26). Tato snaha je však zatím neúspěšná a doposud nemáme k dispozici jediný biomarker, který by dokázal spolehlivě predikovat rozvoj irAE. Tím spíše postrádáme faktor, který by měl potenciál predikovat toxicitu v určité podskupině, jako jsou například pacienti léčení kombinovanou imunoterapií či pacienti s určitým druhem nádoru.

Na druhou stranu máme zprávy o tom, že výskyt určitého nežádoucího účinku může mít u jednotlivých nádorů vliv na další vývoj onemocnění. U maligního melanomu je obecně přijímáno, že výskyt irAE, především pak vitiliga a endokrinopatie, je spojen s lepšími léčebnými výsledky, a to jak při léčbě ipilimumabem, tak nivolumabem (27–29). U NSCLC je nejvíce informací týkajících se asociace mezi irAE a účinností léčby pro nivolumab. V rámci multivariantních analýz byl výskyt irAE signifikantním prediktivním