

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

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