

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, antiaritmika, 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 inhibitorů

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 inhibitorů 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 narázově, 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-