

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 neomezuji 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