Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

Klinika pneumologie a ftizeologie

Studijní program: Vnitřní nemoci

Imunoonkologická léčba karcinomu plic

Immuno-oncology treatment of lung cancer

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D.

Konzultant: prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.,

Plzeň, 2025

MUDr. Jiří Blažek

Abstrakt

Úvod: Imunoterapie představuje zásadní pokrok v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), avšak její účinnost se mezi pacienty výrazně liší. Tato disertační práce vychází z retrospektivní analýzy dat pěti studií, které využívají informace ze čtyř souborů pacientů získaných z národních registrů (TULUNG, VILP, LUCAS) a z devíti specializovaných center v České republice.

Cíl: Práce se zaměřuje na komplexní zkoumání klinických a laboratorních faktorů ovlivňujících účinnost imunoterapie inhibitory PD-1 (nivolumab) u pacientů s NSCLC. Konkrétně byl analyzován vliv imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAE) na přežití v souboru 662 pacientů, předchozích chemoterapeutických režimů (srovnání režimu cisplatina+pemetrexed vs. karboplatina s taxany/vinorelbinem) na souboru 316 pacientů, a dále vliv souběžně užívané medikace (kortikosteroidy, NSAID, antibiotika, probiotika, inhibitory protonových pump, statiny, metformin) a laboratorních zánětlivých markerů (CRP, albumin, neutrofily, lymfocyty, poměr NLR) na stanovení exprese PD-L1 – tato analýza vycházela ze souboru 1148 pacientů. Rovněž byl zkoumán vliv konkomitantní medikace při zahájení léčby nivolumabem na souboru 224 pacientů.

Metody: Data byla získána retrospektivně z uvedených registrů a center. V rámci studií byla zaznamenávána klinická data, odpověď na léčbu podle kritérií RECIST 1.1, přežití bez progrese (PFS) a celkové přežití (OS). Analýza probíhala pomocí popisných statistik, Kaplan-Meierovy metody, logrank testů a multivariačního Coxova modelu proporcionálních rizik; statistická významnost byla stanovena na hladině $p < 0,05$ a všechny výpočty byly provedeny pomocí standardního statistického softwaru.

Výsledky: Výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků, zejména jejich závažných forem (stupeň ≥ 3), byl spojen s prodlouženým celkovým přežitím, delším PFS a vyšší objektivní mírou odpovědi (ORR). Pacienti, kteří podstoupili předchozí léčbu režimem založeným na karboplatina s taxany/vinorelbinem, vykazovali tendenci k lepšímu přežití než pacienti léčení cisplatina a pemetrexedem, i když rozdíly nebyly vždy statisticky významné. Souběžné užívání kortikosteroidů ve vyšších dávkách negativně ovlivnilo ORR, zatímco NSAID mohly být spojeny se

zlepšením PFS. U ostatních medikací (antibiotika, probiotika, inhibitory protonových pump, statiny, metformin) nebyl zjištěn významný vliv na klinické výsledky ani na hladinu exprese PD-L1. Vybrané laboratorní parametry též neovlivňovaly expresi PD-L1.

Závěr: Získaná data potvrzují, že imunitně podmíněné nežádoucí účinky mohou sloužit jako pozitivní prediktory účinnosti imunoterapie u NSCLC a že volba předchozího chemoterapeutického režimu a souběžná medikace mohou ovlivnit klinický výsledek. Dále naše výsledky ukazují, že není třeba měnit načasování biopsie ani upravovat léčbu z obav z přechodného ovlivnění exprese PD-L1. Tyto závěry podporují personalizovaný přístup k léčbě a vyzývají k dalším prospektivním studiím, které by potvrdily zjištěné trendy a přispěly k optimalizaci terapie u pacientů s NSCLC.

Abstract

Introduction: Immunotherapy represents a significant breakthrough in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), yet its efficacy varies considerably among patients. This dissertation is based on a retrospective analysis of data from five studies that utilized information from four patient cohorts obtained from national registries (TULUNG, VILP, LUCAS) and from nine specialized centers in the Czech Republic.

Objective: The work focuses on a comprehensive examination of clinical and laboratory factors influencing the efficacy of PD-1 inhibitor immunotherapy (nivolumab) in NSCLC patients. Specifically, the impact of immune-related adverse events (irAE) on survival was analyzed in a cohort of 662 patients; the effect of prior chemotherapy regimens (comparing cisplatin + pemetrexed versus carboplatin with taxanes/vinorelbine) was examined in a cohort of 316 patients; and the influence of concomitantly administered medications (corticosteroids, NSAIDs, antibiotics, probiotics, proton pump inhibitors, statins, metformin) and laboratory inflammatory markers (CRP, albumin, neutrophils, lymphocytes, NLR) on PD-L1 expression was evaluated based on a cohort of 1,148 patients. Finally, the impact of concomitant medication at the initiation of nivolumab therapy was studied in a cohort of 224 patients.

Methods: Data were retrospectively collected from the aforementioned registries and centers. Clinical data, treatment response according to RECIST 1.1, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) were recorded. The analysis was conducted using descriptive statistics, the Kaplan-Meier method, logrank tests, and multivariate Cox proportional hazards models; statistical significance was set at $p < 0.05$, and all calculations were performed using standard statistical software.

Results: The occurrence of immune-related adverse events, particularly their severe forms (grade ≥ 3), was associated with prolonged overall survival, extended PFS, and a higher objective response rate (ORR). Patients who had previously received a

chemotherapy regimen based on carboplatin with taxanes/vinorelbine tended to have better survival than those treated with cisplatin and pemetrexed, although the differences were not always statistically significant. Concomitant use of high-dose corticosteroids negatively affected ORR, while NSAIDs were potentially associated with improved PFS. No significant impact on clinical outcomes or PD-L1 expression was observed for other medications (antibiotics, probiotics, proton pump inhibitors, statins, metformin).

Conclusion: The obtained data confirm that immune-related adverse events can serve as positive predictors of immunotherapy efficacy in NSCLC, and that the choice of prior chemotherapy regimen and concomitant medication can influence clinical outcomes. Our results also indicate that there is no need to alter the timing of biopsy or adjust treatment due to concerns about transient affecting PD-L1 expression. These findings support a personalized treatment approach and call for further prospective studies to confirm the observed trends and contribute to the optimization of therapy in NSCLC patients.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni, 10.3.2025

MUDr. Jiří Blažek

Předmluva

Tato práce vznikla díky spolupráci mezi Klinikou pneumologie a ftizeologie v Plzni a dalšími onkologickými a pneumoonkologickými odbornými pracovišti zapojenými do sběru dat. Zásadní podklad pro tuto studii poskytla data z národních registrů TULUNG, LUCAS a VILP.

Největší dík patří mému současnému školiteli doc. MUDr. Martinovi Svatoňovi, Ph.D. a také konzultantovi a původnímu školiteli prof. MUDr. Miloši Peškovi, CSc., který mě k postgraduálnímu studiu přivedl. Obě významné osobnosti na poli pneumoonkologie mě velmi podpořily a jejich vedení, cenné rady a hluboké odborné znalosti mě inspirovaly k dalšímu rozvoji jak v klinické praxi, tak ve vědeckém bádání.

Dále mé upřímné poděkování patří i všem kolegům a spolupracovníkům, kteří se podíleli na zadávání a správě dat do registrů TULUNG, LUCAS a VILP, čímž výrazně přispěli k možnosti provedení této studie. Bez jejich nasazení by nebylo možné získat tak rozsáhlý a kvalitní datový základ, na němž tato práce stojí.

Doufám, že výsledky této práce přispějí k lepšímu pochopení mechanismů imunoterapie u pacientů s plicním karcinomem a podpoří další výzkum, který může vést k optimalizaci léčebných strategií a zlepšení prognózy těchto pacientů.

Obsah

Abstrakt 3
Abstract 5
Prohlášení 7
Předmluva 8
Obsah 9
Seznam použitých zkratek 11
1. Úvod 16
2. Cíl práce 18
3. Popis současného stavu a problematiky 19
3.1. Léčba plicního karcinomu 19
3.1.1. Léčba nemalobuněčného karcinomu plic 19
3.1.2. Léčba malobuněčného karcinomu plic 25
3.2. Protinádorová imunoterapie 27
3.2.1. Historie imunoterapie v onkologii 27
3.2.2. Imunoterapie obecně 30
3.2.3. Dostupné přípravky v České republice 32
3.2.4. Imunoterapie v perioperační léčbě NSCLC 55
3.3. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky protinádorové imunoterapie 60
3.3.1. Etiopatogeneze 61
3.3.2. Přehled projevů nežádoucích účinků a jejich management 63
4. Řešení vlastní práce 94
4.1. Závažné imunitně podmíněné nežádoucí účinky jsou spojené s vyšší účinností léčby nivolumabem u nemalobuněčného karcinomu plic 95
4.2. Může předchozí chemoterapie ovlivnit výsledek léčby nivolumabem u nemalobuněčného karcinomu plic? [96] 107
4.3. Ovlivnění exprese PD-L1 souběžně užívanou medikací a laboratorními parametry zánětu u NSCLC. [97, 98] 120
4.3.1. Souběžná medikace kortikosteroidy a nesteroidními antiflogistiky nemá vliv na expresi PD-L1 u nemalobuněčného karcinomu plic 121
4.3.2. Laboratorní parametry spojené se zánětem nemají vliv na expresi PD-L1 u nemalobuněčného karcinomu plic 129

4.4. Vliv konkomitantní medikace podávané v době zahájení léčby nivolumabem na výsledky léčby nemalobuněčného karcinomu plic [31] 139
5. Závěr 150
6. Seznam použité literatury ..... **Chyba! Záložka není definována.**
7. Seznam obrazů a tabulek ..... **Chyba! Záložka není definována.**
8. Přednášková a publikační činnost autora ..... **Chyba! Záložka není definována.**

Seznam použitých zkratek

ABCP – kombinace atezolizumab + bevacizumab + karboplatina + paklitaxel

ACP – kombinace atezolizumab + karboplatina + paklitaxel

ACTH – adrenokortikotropní hormon

ADC – Antibody-Drug Conjugates (konjugát protilátky a léčiva)

AIHA – autoimunitní hemolytická anémie

anti-TPO – protilátky proti tyreoidální peroxidáze

ASCO – Americká společnost klinické onkologie

BCG – Bacillus Calmette-Guérin

BCP – kombinace bevacizumab + karboplatina + paklitaxel

BRAF – proto-onkogen B-Raf

CAR – chimérický antigenní receptor

CD – cluster of differentiation

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

COX2 – cyklooxygenáza 2

CT – počítačová tomografie

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 – cytotoxický T-lymfocytární antigen 4

ČR – Česká republika

DC – dendritické buňky

DFS – disease-free survival (přežití bez známek nemoci)

DNA – deoxyribonukleová kyselina

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (škála výkonnostního stavu)

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor

EFS – event-free survival (přežití bez události)

EMA – Evropská agentura pro léčivé přípravky

ESMO – Evropská společnost pro klinickou onkologii

ES-SCLC – extenzivní stádium malobuněčného karcinomu plic

F – ženy

Fc – fragment crystalizable

fT3 – volný trijodtyronin

fT4 – volný tyroxin

FSH – folikuly stimulující hormon

GILZ – glucocorticoid-induced leucine zipper

GIT – gastrointestinální trakt

Hb – hemoglobin

HER2 – human epidermal growth factor receptor 2

HLH – hemofagocytární lymfohistiocytóza

HLA – lidský leukocytární antigen

HR – hazard ratio (poměr rizik)

HRCT – vysoce rozlišená počítačová tomografie

HUS – hemolyticko-uremický syndrom

i.v. – intravenózní (podání)

IBD – idiopatické střevní záněty

ICI – imunitní checkpoint inhibitory

ICD – imunogenní indukovaná buněčná smrt

IgG1 – imunoglobulin G1

IgG4 – imunoglobulin G4

IKS – inhalační kortikosteroidy

IL – interleukin

irAE/irAEs – imunitně podmíněné nežádoucí účinky

ITP – imunitní trombocytopenická purpura

IVIG – intravenózní imunoglobuliny

JAK – Janus kináza

JIP – jednotka intenzivní péče

KRAS – Kirsten rat sarcoma virus

LAG3 – lymphocyte activation gene 3

LH – luteinizační hormon

LUCAS – LUng CAncer focuS

Lym – lymfocyty

M – muži

MAPK – mitogen-aktivovaná protein kináza

MCD – nefropatie s minimálními změnami (minimal change disease)

MET – Mesenchymal Epithelial Transition

MHC – hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility complex)

MPR – major pathologic response (větší patologická odpověď)

MSI – mikrosatelitová nestabilita

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

Neu – neutrofily

NF-κB – jaderný faktor kappa B

NGS – sekvenování nové generace (next-generation sequencing)

NK – natural killer

NLR – poměr neutrofilů k lymfocytům (neutrophil-to-lymphocyte ratio)

NSAID – nesteroidní protizánětlivé léky

NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic

NTRK – neurotrophic tyrosine receptor kinase

NÚ – nežádoucí účinek

OS – overall survival (celkové přežití)

pCR – patologická kompletní remise

PD-1 – receptor programované buněčné smrti 1

PD-L1 – programovaný buněčný ligand smrti 1

PET – pozitonová emisní tomografie

PI3K – phosphatidylinositol 3–kinase

PFS – progression-free survival (přežití bez progrese)

PGE2 – prostaglandin E2

PLR – poměr trombocytů k lymfocytům (platelet-to-lymphocyte ratio)

p.o. – perorální (podání)

PPI – inhibitor protonové pumpy

PS – performance status (výkonnostní stav)

PTEN – phosphatase and tensin homolog

RAC – (Rho family)-alfa serin/treoninová kináza

RATS – roboticky asistovaná hrudní chirurgie (robotic-assisted thoracoscopic surgery)

RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

RNA – ribonukleová kyselina

ROS1 – ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase

RTG – rentgenové vyšetření

SBRT – stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy)

SIADH – syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu

SCLC – malobuněčný karcinom plic

STAT3 – transduktor signálu a aktivátor transkripce 3

TC – nádorové buňky

TGF – transformující růstový faktor

TIL – tumor infiltrující lymfocyty

TIICs – tumor infiltrující imunitní buňky

TMB – tumor mutational burden (mutační zátěž nádoru)

TNF – tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor)

TNM – tumor, nodes, metastases

TPS – Tumor Proportion Score (skóre podílu nádorových buněk)

Treg – regulační T-buňky

TSH – tyreotropní hormon

TTP – trombotická trombocytopenická purpura

ULN – horní limit normy (upper limit of normal)

UPV – umělá plicní ventilace

USG – ultrasonografie

UV – ultrafialové záření

VATS – videoasistovaná hrudní chirurgie (video-assisted thoracoscopic surgery)

VILP – vysoce inovativní léčivé přípravky

1. Úvod

Plicní karcinom patří mezi nejčastější malignity a je nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné novotvary v celosvětovém měřítku. Úplného vyléčení je v současné době možné dosáhnout jen u nemocných s počátečními stádii onemocnění, a to chirurgickou resekcí, popřípadě ještě radikální radioterapií, což však s ohledem na většinový záchyt pacientů v pokročilých stádiích onemocnění přichází v úvahu jen asi u 20 % nemocných. V léčbě pokročilého či metastatického onemocnění byly donedávna výsledky i přes pokroky v konvenčních léčebných modalitách neuspokojivé, neboť dlouhodobé kontroly nemoci se dařilo dosáhnout jen u minority nemocných. [1]

Imunoterapie nádorových onemocnění představuje inovativní přístup v protinádorové léčbě. Za posledních několik let se stala standardem v léčbě a mění konvenční postupy. Léčba plicních malignit, zejména plicního karcinomu, v tomto není výjimkou. Plicní karcinom byl po maligním melanomu druhou schválenou indikací v imunoonkologické terapii vůbec. Pomineme-li léčbu cílenou na mutacemi řízené nádorové procesy, tak tato modalita po letech stagnace v dosahovaných výsledcích léčby u necílené terapie výrazně čeří stojaté vody v tomto oboru. Přichází totiž s novým přístupem, kdy protinádorová léčba není cílena proti nádoru samotnému, ale zaměřuje se na imunitní systém pacienta a využívá jeho vlastní schopnosti. V tomto ohledu se bavíme o inhibitorech kontrolních bodů, tzv. checkpoint inhibitorech, jejichž historii, mechanismus účinku a přehled preparátů užívaných v klinické praxi v České republice (ČR) si představíme v dalším oddílu této práce. [2]

Protinádorová léčba, především ta založená na systémové cytostatické léčbě, je téměř vždy doprovázena značným rizikem vzniku nežádoucích účinků (NÚ). Obecné faktory jako vysoký věk, komorbidity, stav výživy a rozsah nádorového onemocnění, mohou riziko toxicity u onkologické terapie zvyšovat. V léčbě plicního karcinomu se dosud uplatňovaly především systémová chemoterapie, radioterapie, cílená léčba a chirurgická léčba, přičemž jejich možnou kombinací se riziko nežádoucích účinků často zvyšuje. Většina do nedávné doby užívaných léků patří mezi cytotoxická léčiva, která neselektivně zasahují dělící se buněčné populace.

Tato relativní neselektivita s sebou nese časté nežádoucí účinky. S ohledem na poměrně dlouholeté zkušenosti s těmito druhy léčby jsou jejich nežádoucí účinky již poměrně dobře zmapovány, a především jsou ve značném povědomí nejen lékařů, ale i pacientů. Pro jejich diagnostiku a zvládání jsou k dispozici časem prověřená klinická doporučení. [3]

I imunoonkologická léčba checkpoint inhibitory má své nežádoucí projevy, které však povětšinou vznikají na podkladě jiného mechanismu. Jedná se o tzv. imunitně podmíněné nežádoucí účinky (immune-related adverse events, irAEs), které vznikají jako důsledek odbrzdění imunitního systému a mají charakter autoimunitního postižení. Tyto projevy se dají jen těžko predikovat a jejich klinický obraz je poměrně pestrý. Nicméně jejich výskyt se stal očekávanou součástí léčby, na kterou musíme být připraveni. [4] Jejich přehled a léčbu si shrneme v jedné z následujících kapitol.

Problematikou nežádoucích účinků jsme se v jedné z našich prací také zabývali a zkoumali jsme vliv výskytu nežádoucích účinků na účinnost protinádorové léčby jedním z imunitních checkpoint inhibitorů. [5]

2. Cíl práce

Cílem této práce je komplexně zmapovat a analyzovat klinické a laboratorní faktory, které ovlivňují účinnost imunoterapie inhibitory PD-1 (zejména nivolumabu) u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Práce se zaměřuje na zkoumání vlivu imunitně podmíněných nežádoucích účinků, předchozích chemoterapeutických režimů a souběžně užívané medikace na výsledky imunoterapie. Dále je analyzováno, jak běžně dostupné parametry, například laboratorní zánětlivé markery (CRP, albumin, počet neutrofilů a lymfocytů, poměr NLR) a další klinické údaje, mohou ovlivnit expresi PD-L1, což představuje klíčový prediktor účinnosti imunoterapie. Výsledky této studie by měly přispět k lepšímu pochopení interakcí mezi těmito faktory a podpořit optimalizaci léčebných strategií v klinické praxi.

3. Popis současného stavu a problematiky

3.1. Léčba plicního karcinomu

Níže si nastíníme možnosti léčby plicního karcinomu. V České republice se v léčbě tohoto onemocnění řídíme doporučenými postupy, které jsou každoročně vydávány na jaře Českou onkologickou společností České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Tato doporučení, známá jako "Modrá kniha", představují klíčový zdroj informací založený na nejnovějších vědeckých poznatcích a klinických studiích. Poskytují především lékařům přehled o současných trendech a nejefektivnějších postupech v diagnostice a léčbě plicního karcinomu, čímž zajišťují vysoký standard péče pro pacienty v ČR.

3.1.1. Léčba nemalobuněčného karcinomu plic

Léčba nemalobuněčného karcinomu plic (non-small-cell lung cancer, NSCLC) se řídí multidisciplinárním přístupem, kde klíčovým faktorem je přesná histologická a molekulární charakterizace nádoru. Základem je důkladná diagnostika, včetně histologické typizace a identifikace prediktivních biomarkerů. Tato iniciální fáze zahrnuje reflexní testování pro gen receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor, EGFR), chromozomální translokace genů anaplastické lymfomové kinázy (ALK) a receptorovou tyrozinkinázu ROS1, a imunohistochemické testování exprese ligandu programované buněčné smrti 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1]. Tyto testy jsou prováděny automaticky na všech bioptických vzorcích již v době stanovení diagnózy, což umožňuje rychlou a cílenou léčbu. Vedle tradičních metod je využíváno i komplexní molekulární testování pomocí sekvenování nové generace (next-generation sequencing, NGS), které poskytuje detailní pohled na somatické mutace a umožňuje přizpůsobit léčbu specifickým genetickým vlastnostem nádoru. [6]

Stadium I

V managementu stadia I plicního karcinomu (IA1-IA3, IB; T1-T2a, N0, M0 dle 8. vydání TNM klasifikace), kde je nádor omezen na plicní tkáň a nešíří se do lymfatických uzlin, je primární léčebnou metodou chirurgická resekce. Standardem je

lobektomie s mediastinální lymfadenektomií, preferenčně s využitím minimálně invazivních přístupů jako video asistované thorakoskopické (video-assisted thoracic surgery, VATS) nebo roboticky asistované (Robotic-Assisted Thoracoscopic Surgery, RATS) chirurgie. U malých periferních nádorů (≤ 2 cm) lze zvážit segmentární nebo multisegmentární resekci s lymfadenektomií. Pacientům s vysokým operačním rizikem je možné nabídnout neanatomickou (klínovitou) resekci nebo stereotaktickou radioterapii (SBRT) jako alternativu k chirurgickému zákroku při nemožnosti operačního řešení. Při nekompletní resekci (R1/R2) se upřednostňuje reresekce, alternativně radioterapie. Adjuvantní léčba ve stadiu IB je zvažována při přítomnosti rizikových faktorů (angioinvaze, grade 3, invaze pleury, klínovitá resekce, pNX). [6–8] U pacientů s EGFR mutací (delece exonu 19 nebo L858R mutace) po kompletní resekci ve stadiu IB je indikován adjuvantní osimertinib. [9]

Stadium II

Ve stadiu II (IIA: T2bN0, IIB: T1a-c, T2a, b, N1, T3N0, M0 dle 8. vydání TNM klasifikace) je primární léčbou chirurgická resekce, typicky lobektomie s mediastinální lymfadenektomií. U rozsáhlejších nádorů se preferuje parenchym šetřící operace, jako je sleeve lobektomie, s možností využití minimálně invazivních metod (VATS, RATS). Stadium IIB může vyžadovat specifické zákroky, jako je resekce hrudní stěny nebo perikardu. V případě nedostatečného odstranění nádoru (R1, R2 resekce) se doporučuje reresekce; pokud to není možné, volí se radioterapie pro stadium IIA a chemoradioterapie pro stadium IIB. Adjuvantní léčba zahrnovala chemoterapii, imunoterapii nebo cílenou léčbu osimertinibem.
V současné době se však standardem pro pacienty bez EGFR / ALK mutací stává neoadjuvantní chemoimunoterapie doplněná případnou adjuvantní imunoterapií. [6–8] Pro tumory s cílitelnou mutací EGFR / ALK se naopak v současné době volí adjuvantní cílená léčba osimertinibem [9] resp. alectinibem. [10] Adjuvantní chemoterapie s navazující imunoterapií (atezolizumab u vysoké PD-L1 exprese [11], pembrolizumab bez ohledu na expresi PD-L1 [12]) je pak ponechána pro náhodné zachycené tumory stadia II (EGFR / ALK negativní), kdy předoperačně bylo počítáno s menším rozsahem tumoru. Pro inoperabilní pacienty se uplatňuje konkomitantní nebo sekvenční chemoradioterapie, podobně jako u stadia III. [6–8]

Stadium III

Ve stadiu III operabilního (dle hodnocení multidisciplinárního týmu) nemalobuněčného karcinomu plic je možná chirurgická léčba při omezeném postižení mediastinálních uzlin (T1-3 N2, T3N1, individuálně T4 N0-N2 dle 8. vydání TNM klasifikace). Preferovaná je anatomická resekce, typicky lobektomie s mediastinální lymfadenektomií. Pro rozsáhlejší nádory se uvažuje o šetřících operacích, jako je sleeve lobektomie, a v komplikovanějších případech i o komplexních resekcích včetně velkých cév, srdce či průdušnice, vždy s důrazem na minimálně invazivní techniky. Stadium T4N0-1 vyžaduje zkušený chirurgický tým s kompletním zázemím operačním i navazujícím. Pacienti s postižením uzlin klasifikovaných jako N3 nejsou k chirurgii vhodní kandidáti. Mimo lokální chirurgické léčby je indikována vždy i systémová terapie. U EGFR / ALK negativních pacientů je obvykle preferována neoadjuvantní chemoimunoterapie případně doplněná adjuvantní imunoterapií. Adjuvantní léčba se (obdobně jako u stadia II) týká EGFR a ALK pozitivních pacientů (terapie osimertinibem resp. alectinibem), případně neočekávaných záchytů stadia III (chemoterapie +/- imunoterapie). [6–10] Pooperační radioterapie se aplikuje při R1/R2 resekci, dávky 50-66 Gy. U postižení mediastinálních uzlin (N2+) není pooperační mediastinální radioterapie rutinně indikována, neboť v celkové populaci neprodlužuje celkové přežití. [13]

Pro inoperabilní stadium III nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) podle multidisciplinárního týmu jsou preferované léčebné strategie konkomitantní chemoradioterapie pro pacienty s dobrým výkonnostním statusem (PS 0-1), sekvenční chemoradioterapie při přítomnosti komorbidit, paliativní radioterapie nebo paliativní chemoterapie. Konkomitantní radioterapie obvykle zahrnuje dávku 60–66 Gy rozdělenou do 30–33 frakcí, ideálně zahájenou spolu s prvními 1–2 cykly chemoterapie. V případě sekvenční léčby se doporučuje před radioterapií aplikovat 2 cykly chemoterapie s následnou bezprostřední radioterapií, a to ve spolupráci mezi radioterapeutickým centrem a pneumoonkologickým pracovištěm. Chemoterapie obsahuje platinový doublet dle zvyklostí jednotlivých pracovišť (nejčastěji platinový derivát + vinorelbin). Další možnou modalitou je zajišťovací léčba durvalumabem v monoterapie pro dospělé pacienty s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC s

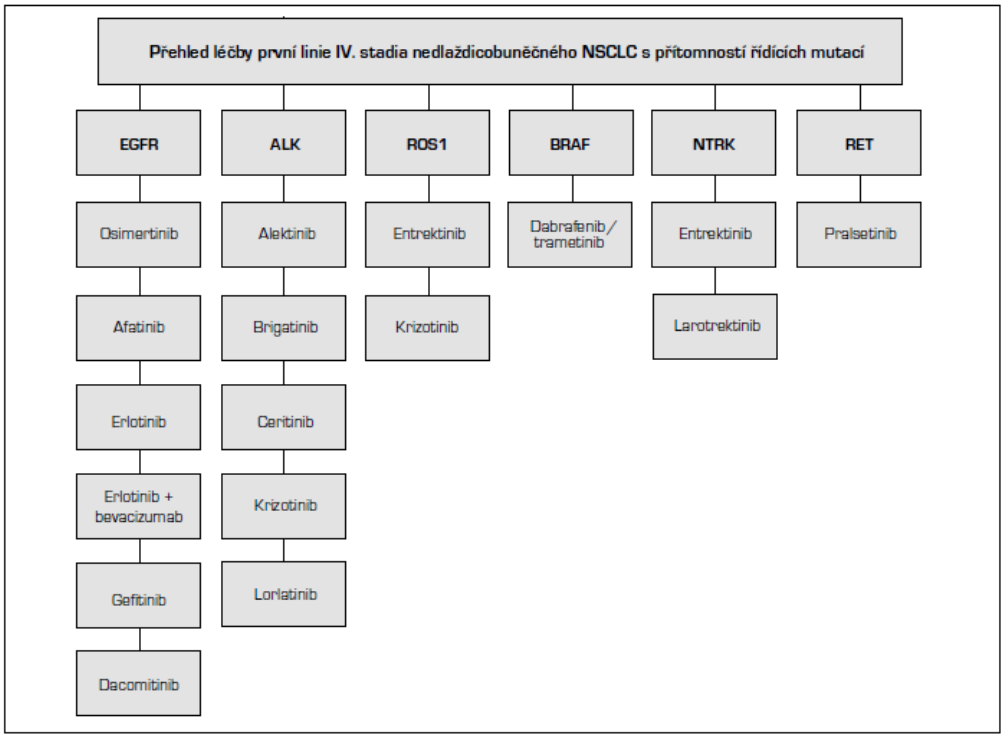
expresí PD-L1 na více než 1 % nádorových buněk, pokud nedošlo k progresi onemocnění po konkomitantní chemo-radioterapii. [6–8, 14]

Stadium IV

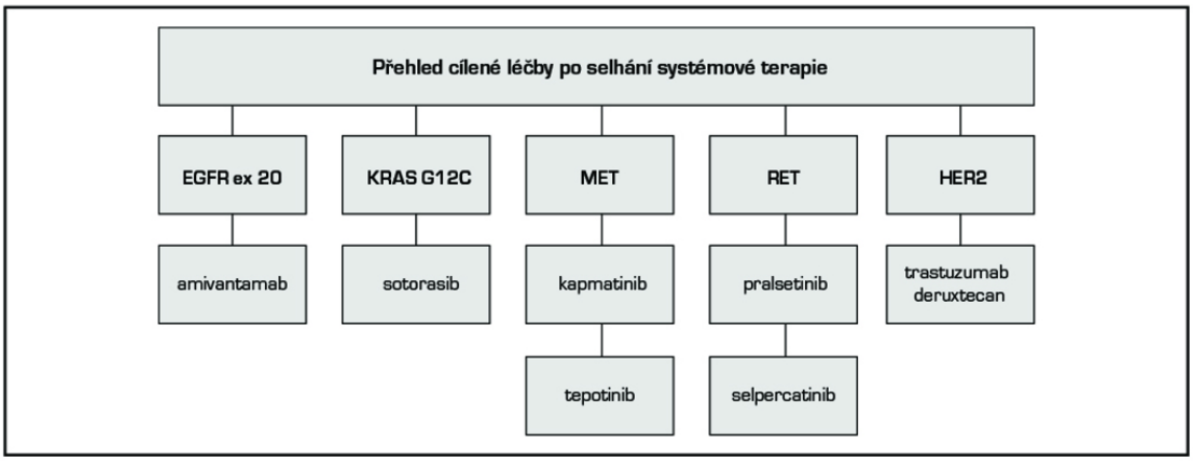
Pro stadium IV je zásadní informace o přítomnosti či nepřítomnosti řídících mutací. Podle toho se poté odvíjí následná léčba.

Pro léčbu pacientů s pokročilým NSCLC při průkazu řídící mutace se upřednostňují specifické cílené terapie. Protože tato problematika je poměrně rozsáhlá, uvedeme si jen rámcový nástin možností léčby. Pro aktivační mutace EGFR jsou inhibitory tyrozinkinázy první volbou, doporučován je primárně osimertinib při dobrém výkonnostním stavu (při horším stavu lze volit některý ze starších preparátů). Novinkou je pak kombinace cílené léčby s dalšími léčebnými modalitami (osimertinib + chemoterapie, resp. larzetinib + amivantamab), což vede na jednu stranu k vyšší účinnosti, na druhou stranu i k vyšší toxicitě. Mutace inzerce exonu 20 genu EGFR cílí amivantamab s chemoterapií. Pro translokaci genu ALK je dle nejnovějších dat volen obvykle lorlatinib a pro mutace genu ROS1 se obvykle volí entrectinib či crizotinib. Dabrafenib s trametinibem je určen pro mutaci BRAF (B-Raf Proto-Oncogene) V600E. Fúze genů NTRK1,2,3 (Neurotrophic tyrosine receptor kinase) jsou cílem léčby entrectinibem a larotrektinibem, zatímco fúze genu RET (rearranged during transfection) cílí pralsetinib a selpercatinib. Pro mutaci KRAS G12C (Kirsten rat sarcoma virus) je indikován sotorasib (v blízké době patrně i adagrasib). Mutace genu cMET (tzv. skipping mutace exonu 14) je cílená tepotinibem či capmatinibem. U aktivační mutace HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) je možné užít trastuzumab deruxtecan, který je zajímavý tím, že se jedná o lék ze skupiny Antibody-Drug Conjugates (ADC), což jsou vysoce inovativní biofarmaceutika kombinující specifičnost monoklonální protilátky s potencí cytotoxického léčiva, umožňující cílené dodání silného terapeutika přímo do nádorových buněk a minimalizující tak teoreticky systémovou toxicitu. [15] Z výše uvedených léků je nicméně v našich podmínkách možno užít sotorasib, tepotinib a trastuzumab deruxtecan až v druhé linii po selhání předchozí systémové léčbě chemoterapií případně (chemo-)imunoterapií. [6, 8, 16]

Obecně je výběr terapie závislý na specifickém genetickém profilu nádoru a dostupností nebo úhradou léčivých přípravků. Možnosti léčby jsou shrnuty do Tabulky 1.



Tabulka 1: Přehled léčby první linie u NSCLC stádia IV s přítomnou řídící mutací. [6]



Tabulka 2: Přehled cílené léčby po selhání předchozí systémové léčby. [6]

Pro pacienty se stadiem IV nemalobuněčného karcinomu plic bez řídících mutací pro cílenou léčbu v první linii je klíčové reflexní testování exprese PD-L1, což následně ovlivňuje výběr léčby. Léčebné možnosti se liší mezi neskvamózním a skvamózním histologickým typem NSCLC, přičemž v obou případech hrají významnou roli imunoterapie a kombinace imunochemoterapie.

U neskvamózního NSCLC s vysokou expresí PD-L1 (≥50 %), je první volbou imunomonoterapie pomocí pembrolizumabu či atezolizumabu, která je indikována pro pacienty, pokud nejsou přítomny mutace EGFR nebo translokace ALK. Cemiplimab se doporučuje taktéž pro pacienty bez genetických aberací s vysokou expresí PD-L1 (nad 50 %) a nověji v kombinaci s chemoterapií u exprese PD-L1 na 1 %, nicméně je vhodný už od lokálně pokročilého stadia pro ty, kteří nejsou kandidáty k radikálnímu ošetření (chirurgie, chemoradioterapie). [6, 17–19]

Bez ohledu na výši exprese PD-L1 je možná imunochemoterapie kombinující v podmínkách ČR pembrolizumab s pemetrexedem a platinou, dále pak pro tumory s expresí PD-L1 do 50 % nivolumab s ipilimumabem a chemoterapií na bázi platiny. Tyto kombinace nabízejí širší spektrum léčby pro pacienty s neskvamózním NSCLC. Obecně je chemoterapie založena na platinovém přípravku s lékem s prokázanou účinností u NSCLC jako je pemetrexed, paclitaxel, docetaxel, vinorelbin a gemcitabin. Samotná chemoterapie se nyní používá jen u těch pacientů, kteří nejsou kandidáti imunoterapie či cílené léčby. [6]

Pro skvamózní NSCLC s vysokou expresí PD-L1 (≥50 %) jsou doporučeny stejné imunoterapeutické přípravky jako u neskvamózního NSCLC. Kombinace pembrolizumabu s chemoterapií paclitaxelem a s platinou je rovněž vhodná pro první linii léčby metastazujícího skvamózního NSCLC s expresí PD-L1 do 50 % (v podmínkách ČR). Další v ČR využívanou kombinací je nivolumab s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie. Stejně jako u neskvamózního karcinomu plic, tak u skvamózního typu je u pacientů, kteří nedosáhnou na imunoterapii / cílenou léčbu indikována chemoterapie v kombinaci přípravku na platinové bázi s paclitaxelem, docetaxelem, vinorelbinem nebo gemcitabinem. [6]

Ve druhé a další linii léčby se pro oba typy NSCLC bez řídících mutací využívají checkpoint inhibitory nivolumab nebo atezolizumab v monoterapii bez

ohledu na PD-L1 expresi. Pembrolizumab je doporučován pro pacienty s expresí PD-L1 ≥ 1 %, ale v ČR nemá úhradu. Jako chemoterapii v monoterapii je možné užít docetaxel, pemetrexed (ten jen pro neskvamózní NSCLC) a teoreticky erlotinib (byť jeho účinnost u pacientů bez EGFR mutací je otazná). Další možnosti léčby zahrnují léčbu nintedanibem v kombinaci s docetaxelem či ramucirumab s docetaxelem, tyto kombinace však nemají stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění v ČR. [6]

3.1.2. Léčba malobuněčného karcinomu plic

Malobuněčný karcinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC), plic představuje významnou onkologickou výzvu s rozdílnými terapeutickými přístupy pro limitované a extenzivní onemocnění. Ve stadiu limitovaném, kde je onemocnění omezeno na jednu polovinu hrudníku a je potenciálně ozařovatelné, je klíčové co nejdříve po zahájení chemoterapie přidat radioterapii, čímž se podstatně prodlužuje přežití pacientů. U pacientů, kteří neprogredují na první linii terapie, bylo navíc indikováno profylaktické ozáření neurokrania, nezávisle na stadiu onemocnění. To se s příchodem imunoterapie mění a multidisciplinární týmy se od tohoto spíše odvrací (riziko kognitivních dysfunkcí) a preferují sledování mozku pomocí magnetické rezonance (MRI). Ve stadiu extenzivním, kdy se rakovina rozšířila do více oblastí, lze po dosažení kompletní nebo velmi dobré parciální remise zvážit ozáření nitrohrudního residua. Novinkou je pak podávání imunoterapie po konkomitantní chemoradioterapii. [6, 20–22]

K chirurgické resekci, typicky lobektomii se systematickou lymfadenektomií, jsou indikováni vybraní pacienti ve stadiu I–IIA po důkladném vyloučení vzdálených metastáz. Po chirurgii následuje adjuvantní chemoterapie, případně v kombinaci s radioterapií u pacientů s patologickým nálezem N1 nebo N2.

Co se týče systémové terapie, je základem chemoterapie kombinující karboplatinu s etopozidem. Pro pacienty s dobrým stavem výkonnosti a extenzivním onemocnění se přidává imunoterapie. Konkrétně je schválen v této indikaci atezolizumab a durvalumab, ty tak představují standard v první linii léčby a dávají nemocným větší šanci na kontrolu tohoto agresivního onemocnění. V druhé linii léčby je možné u pacientů s alespoň tříměsíční objektivní odpovědí na první linii a

následným relapsem použít stejné léčebné režimy, zatímco u pacientů s rychlým relapsem nebo neúspěchem první linie léčby je nutná změna chemoterapeutického režimu (obvykle na topotecan). [6, 20, 21]

3.2. Protinádorová imunoterapie

3.2.1. Historie imunoterapie v onkologii

Historie protinádorové imunoterapie sahá až do roku 1868, kdy německý lékař Busch cíleně infikoval pacienta se sarkomem měkkých tkání bakterií způsobující erysipel, což vedlo k dočasnému zmenšení nádorové tkáně. V této době ještě nebylo známo, že původcem erysipelu je bakterie Streptococcus. Tento přístup dal impuls pro další výzkum vztahu mezi infekcemi a nádorovými onemocněními. [23]

V roce 1891 americký chirurg William B. Coley, inspirován Buschovým pozorováním, injikoval pacientovi s lymfosarkomem kulturu streptokoka přímo do nádoru. Následná infekce způsobila nekrotizaci nádoru a pacient zůstal po dobu osmi let bez známek nemoci. Coley dále zjistil, že podobný, avšak bezpečnější efekt mají bakterie usmrcené termicky. Vytvořil tak směs, známou jako "Coleyovy toxiny", obsahující usmrcené bakterie, včetně kmenů Seratia marcescens, Staphylococcus pyogenes a Escherichia coli. Tato směs byla používána v následujících 45 letech k léčbě různých typů sarkomů a melanomu. [23]

V první polovině 20. století, přestože imunoterapie ukázala slibné výsledky, začala být nahrazována radioterapií a později chemoterapií, jako první chemoterapeutikum byl v roce 1945 použit yperit. Důvody pro odchod od imunoterapie zahrnovaly obtíže s reprodukovatelností výsledků a nejistotu výsledků při použití Coleyových toxinů, stejně jako rizika spojená s jejich používáním.[23]

Přestože byla imunoterapie na určitou dobu zastíněna jinými léčebnými přístupy, zájem o ni opět vzrostl s rozvojem vakcíny BCG (Bacillus Calmette-Guérin) na přelomu 70. a 80. let. Vakcína BCG, původně vyvinutá proti tuberkulóze, byla úspěšně použita k léčbě povrchového karcinomu močového měchýře po transuretrální resekci tumoru. Tento přístup dokazuje, že stimulace imunitního systému může mít terapeutický efekt v léčbě nádorových onemocnění.[23]

Coley je dodnes uznáván jako otec imunoterapie, přestože jeho metody byly původně kontroverzní a v průběhu času byly vylepšovány a nahrazeny sofistikovanějšími technikami. Jeho průkopnické práce položily základ pro současný výzkum a rozvoj imunoterapeutických strategií.[23]

Dále byla již v 50.letech 20.století sirem Macfarlanem Burnetem formulována hypotéza imunitního dohledu neboli immunosurveillance, kde rozvíjí myšlenku, že jedním z úkolů imunitního systému je rozpoznat a zničit pro tělo potenciálně nebezpečné buňky včetně těch nádorových za užití mechanismů vrozené i získané imunity. Tento přístup dále nahradila tzv. imunoeditační teorie, označována jako hypotéza tří E (elimination, equilibrium, escape). Přičemž ve fázi eliminace je nádor rozpoznán imunitním systémem a zničen, onemocnění se tedy vůbec neprojeví. Ve fázi ekvilibria je imunitní systém v rovnováze s nádorem, který se neprojeví jako manifestní onemocnění. Ve fázi úniku nádorové buňky uniknou imunitnímu systému a dojde k rozvoji nádorového onemocnění. [23]

Dále bylo velkým posunem objevení principu a izolace monoklonálních protilátek v roce 1975, které jsou od 80. let využívány v biologické léčbě či jako pasivní formy imunoterapie. Objev monoklonálních protilátek byl oceněn Nobelovou cenou za fyziologii nebo medicínu v roce 1984 Georges Köhlerovi, Césaru Milsteinovi a Nielsu K. Jerneovi. V oblasti pasivní imunoterapie byly ve druhé polovině 80. let rozvíjeny metody přenosu tumor infiltrujících lymfocytů jako T-buněčná terapie. Moderní podoba T-buněčné terapie jsou tumor atakující CAR T-lymfocyty, metoda je známá od roku 2006. Tyto T-buňky vznikají molekulárně biologickými metodami a jsou vybaveny vysoce specifickým chimérickým antigenním receptorem (CAR), díky tomu mají schopnost obejít potřebu interakce s nádorovou buňkou na podkladě antigen prezentujícího mechanismu. Tento přístup je v řadě případů doprovázen kompletním a dlouhotrvajícím vyléčením. [23, 24]

Od 90. let je spíše snaha nahradit pasivní imunoterapii aktivní přístupem. Na podkladě prohlubujících se poznatků byly stanoveny 3 ovlivnitelná místa zásahu k podpoře imunitní odpovědi. Šlo o posílení antigen prezentujících schopností dendritických buněk, dále zahájení protektivních odpovědí T-lymfocytů a na závěr překonání imunosupresivního mikroprostředí samotného nádoru. Zde však nebyl dosud pro buňky se supresorovou aktivitou nalezen specifický cílitelný antigen. Stran prvního přístupu byly vkládány naděje do protinádorových vakcín, které mohou být exogenní (HPV vakcína, vakcína z dendritických buněk) nebo endogenní. Přičemž endogenní signály imunitnímu systému poskytují umírající či nekrotické nádorové

buňky, tzv. imunogenní buněčné smrti na podkladě apoptózy. Tohoto mechanismu může být docíleno i některými chemoterapeutiky a především radioterapií. [23]

V druhém přístupu jde o ovlivnění T-buněčné protinádorové odpovědi (ať už o její posílení či indukci de novo). Hlavní pokrok imunoterapie byl v této oblasti zaznamenán v posledních 20 letech a byl umožněn tím, že byly pochopeny některé z komplexních vztahů mezi nádorem a imunitním systémem. V tomto ohledu je nejdále přístup v ovlivnění kontrolních bodů (checkpointů) imunitní reakce, a to cestou blokujících monoklonálních protilátek s cílem modulovat endogenní T-buněčnou odpověď. Aktuálně největší terapeutické využití mají molekuly CTLA-4 a PD-1, jejichž princip fungování bude probrán v další kapitole. Molekula CTLA-4 byla jako antigen CD152 studována od konce 80. let jako jeden z klíčových negativních regulačních mechanismů v T-buněčné odpovědi. Molekula PD-1 (CD279) byla na počátku 90.let popsána japonskými vědci jako struktura přítomná na umírajících T-buňkách. Podobně jako CTLA-4 se PD-1 účastní inhibičních mechanismů imunitních reakcí zajišťované T-buňkami. Tyto 2 struktury jsou aktuálně hlavními cílitelnými mechanismy v ovlivnění nádorové tolerance a po uvedení do rutinní léčby, především solidních nádorů, představují změnu paradigmatu zavedeného terapeutického přístupu, přičemž do léčby plicního karcinomu proniká od roku 2015. Význam tohoto přístupu ilustruje i udělení Nobelovy ceny za medicínu a imunologii v roce 2018 Jamesi Allisonovi a Tasuku Honjovi, a to pouhých 7 let po uvedení této modality do lékařské praxe. [23]

Na závěr této kapitoly nahlédneme do ne až tak vzdálené budoucnosti. V posledních několika málo letech se i dílem pandemie onemocnění COVID-19 dostalo velké pozornosti mRNA vakcínám, které by mohly být jednou z možných budoucích modalit protinádorové léčby. Svou popularitu si získaly v úspěšném v boji proti onemocnění COVID-19 a nyní představují slibnou modalitu, která by mohla přinést další pokroky v léčbě různých typů rakoviny. [25] Jejich výhodou je vysoká účinnost, rychlý vývoj, levná výroba a bezpečné podávání. [26] Zvláště významný je vývoj personalizovaných vakcín, které jsou designovány tak, aby cílily na unikátní mutace a antigeny specifické pro nádorové buňky jednotlivých pacientů. Tyto vakcíny mají potenciál vyvolat specifickou imunitní odpověď zaměřenou na eliminaci nádorových buněk. [27] Přestože výzkum v této oblasti přináší nadějné výsledky, vyvstávají

výzvy, jako je určení optimálních cílů pro vakcíny a překonání imunosupresivního nádorového mikroprostředí. [28] Tento dynamický a rychle se rozvíjející výzkumný obor může v budoucnu přinést klíčové průlomy v léčbě rakoviny.

3.2.2. Imunoterapie obecně

Vztah mezi imunitou a nádory je dynamický a komplexní systém. Buňky nádoru bývají silně imunogenní s ohledem na přítomnost četných genetických aberací a produkty těchto změn tak bývají imunitním systémem rozpoznávány jako cizí. Často však bývá výsledek tohoto vztahu charakterizován tolerancí ze strany imunitního systému. To bývá dáno charakterem nádorového mikroprostředí, ve kterém je navozováno imunosupresivní prostředí, což je dáno přítomností nenádorovou populací buněk ze skupiny myeloidních supresorových buněk a přítomností regulačních T-lymfocytů (Treg, CD4+). Dalším mechanismem je exprese ligandů na povrchu nádorových buněk, které se váží na inhibiční receptory (např. PD-1, CTLA-4, LAG3). Posledním imunosupresivním mechanismem v nádorovém mikroprostředí je produkce inhibičních cytokinů jako např. TGF beta (transforming growth factor beta) nebo IL-10 (interleukin 10), ty mohou být produkovány jak nádorovou masou, tak populací T-supresorových buněk. [29]

Výsledná reaktivita T-lymfocytů na antigenní komplexy je dána interakcí mnoha povrchových struktur (receptorů), jež je ovlivňována řadou kostimulačních či koinhibičních molekul. Mezi aktivační molekuly patří např. CD28 (Cluster of Differentiation 28) a mezi inhibiční např. již zmíněné PD-1 a CTLA-4. Inhibiční molekuly jsou ty, které obvykle tlumí nadbytečnou imunitní odpověď a brání vzniku autoimunity. Některé nádory toto však využívají a nadprodukcí těchto inhibičních molekul se brání imunitní cytotoxické T-buněčné odpovědi a navozují tak ve své blízkosti imunosupresivní prostředí. [29]

Na tyto inhibiční mechanismy, které využívají nádory ve snaze uniknout imunitnímu systému hostitele, cílí nové trendy v protinádorové terapii a snaží se je utlumit a tím navodit reaktivaci existující imunitní odpovědi. Navození protinádorového účinku však může být dosaženo různě dlouhou dobu a může vést i k opožděnému nástupu účinku po několika týdnech až měsíců. U plicního karcinomu jde o protilátky anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab) a anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab). Působení anti-CTLA-4 je

spíše na úrovni lymfatické uzliny, kde je regulována časná fáze aktivace T-lymfocytů. Naproti tomu anti-PD-1/anti-PD-L1 inhibicí PD-1 receptoru nebo jeho ligandu ovlivňují regulaci T-lymfocytů během efektorové části imunitní reakce přímo v nádorové tkáni. [29]

Ve snaze optimalizovat léčbu a hledat ideální kandidáty dané léčby je cílem najít prediktivními biomarkery léčebné odpovědi a prognózy. V této oblasti nebylo dosud dosaženo jasných odpovědí v hledání ideálního biomarkeru, ačkoliv se jedná o jednu z nejdiskutovanějších a nejzkoumanějších částí v rámci protinádorové terapie checkpoint inhibitory. S ohledem na šíři tohoto tématu zde nebude více rozváděno a budou pouze uvedeny biomarkery, které se jeví (nebo už jsou tak částečně využívány jako např. míra exprese PD-L1) jako perspektivní v predikci léčebné odpovědi: [30]

Charakteristiky na straně pacienta:

- Věk a stav výkonnosti
- Pohlaví
- Kouření
- Složení a diverzita fekálního mikrobiomu
- Konkomitantní medikace [31]
- Nežádoucí účinky léčby [5]

Charakteristiky na straně nádoru a jeho mikroprostředí:

- PD-L1 exprese
- Nádorová mutační nálož (TMB)
- Tumor infiltrující lymfocyty (TIL)
- Stanovení populace cirkulujících lymfocytů – poměr neutrofilů k lymfocytům (NLR)
- Mikrosatelitová nestabilita (MSI)

Vybrané možné prediktory budou blíže diskutovány v části samotných výsledků.

3.2.3. Dostupné přípravky v České republice

V léčbě plicních karcinomů se uplatňují následující účinné látky: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, ipilimumab a cemiplimab. S většinou těchto molekul máme již na našem pracovišti nasbírané zkušenosti z posledních několika let. Za tu dobu jsme měli možnost se s nimi nejen seznámit, ale téměř všechny z nich již rutině zařazovat do léčby plicního karcinomu. S rozšířením této léčby jsme se také setkali s řadou nežádoucích efektů na imunitním podkladě. V tomto oddíle si jednotlivé přípravky představíme a zároveň se seznámíme s jejich indikacemi napříč pneumoonkologií a shrneme i indikační kritéria pro úhradu v kontextu českého zdravotního systému.

Pacienti pro léčbu checkpoint inhibitory, které jsou dostupné v ČR v terapii nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), musí kumulativně splňovat níže uvedená kritéria (s možnými drobnými obměnami mezi preparáty):

- Výkonnostní stav (performance status, PS) je 0-1 dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).
- Pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo jsou mozkové metastázy adekvátně (za)léčené.
- Pacient netrpí aktivním intersticiálním onemocněním plic.
- U pacientů s neskvamózním NSCLC nebyly prokázány řídící mutace epidermálního růstového faktoru (EGFR) a ani přítomnost anaplastické lymfomové kinázy (ALK).
- Pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou
- Pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetu mellitu I. typu, autoimunitní thyroiditidy, kožního autoimunitního onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo).
- Pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x horní meze normy, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5x horní meze normy, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3x horní meze normy, hladina aspartátaminotransferázy (AST) a

alaninaminotransferázy **(**ALT) menší nebo rovna 3x horní meze normy, v případě přítomnosti jaterních metastáz menší nebo rovna 5x horní meze normy).

- Současně má pacient uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2,5 x 10^9/l, počet neutrofilů větší nebo roven 1,5 x 10^9/l, počet trombocytů větší nebo roven 100 x 10^9/l).

Nivolumab

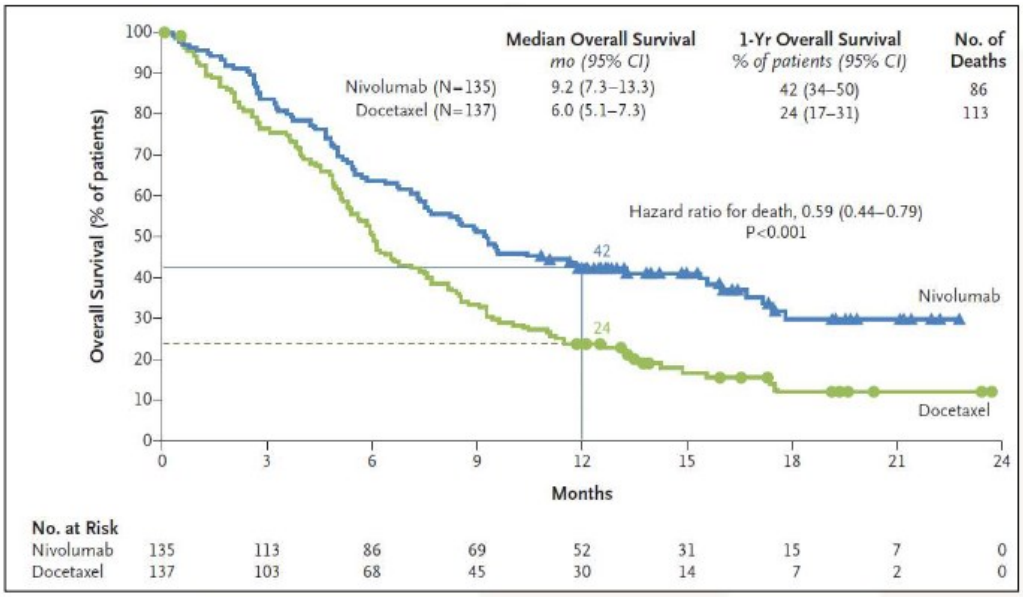
Nivolumab je dostupný jako přípravek Opdivo produkovaný americkou farmaceutickou firmou Bristol-Myers Squibb. Jedná se o humánní monoklonální protilátku IgG4 (imunoglobulin G4), která se váže na receptor označovaný jako PD-1 a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2. [32]

Aktuální indikace užití nivolumabu v protinádorové terapii dle Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) u plicního karcinomu:

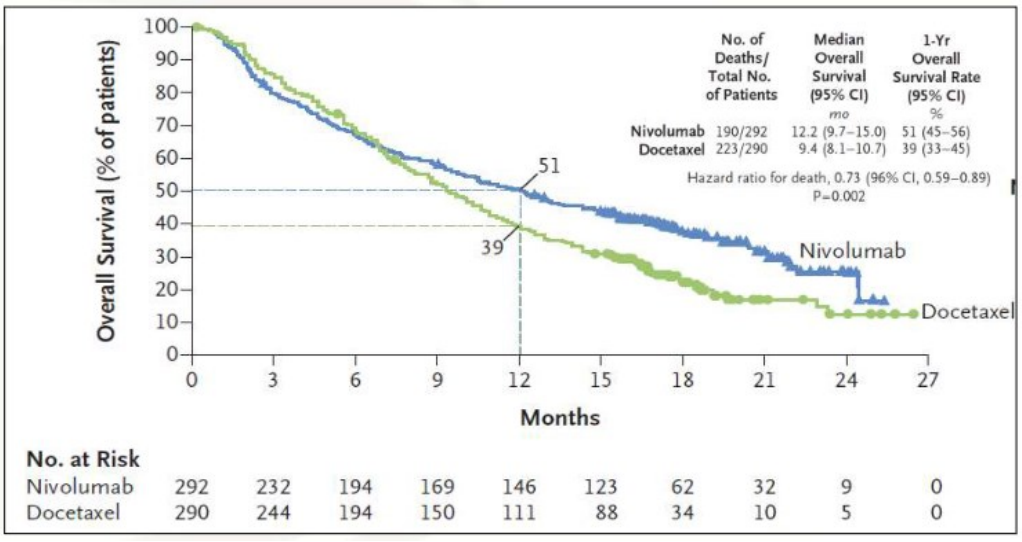
- V kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny je indikován k první linii léčby metastatického nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů, jejichž nádory nemají senzitizující mutaci EGFR nebo translokaci ALK. [32]
- V monoterapii je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického nemalobuněčného karcinomu plic po předchozí chemoterapii u dospělých. [32]
- Neoadjuvantní léčba NSCLC – v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny je indikován k neoadjuvantní léčbě resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic s vysokým rizikem recidivy u dospělých pacientů, jejichž nádory vykazují expresi PD-L1 ≥ 1 %. [32]

Indikace nivolumabu v monoterapii lokálně pokročilého (stádium IIIB) nebo metastatického nemalobuněčného karcinomu plic u pacientů, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií se zakládá na výsledcích klinických studií CheckMate 017 (testováno pro skvamózní NSCLC) a CheckMate 057 (u neskvamózního NSCLC).

Tyto studie prokázaly ve srovnání s chemoterapií vyšší medián celkového přežití (OS) 9,2 měsíců versus 6 měsíců s hazard ratio (HR) 0,59, respektive OS 12,2 měsíců versus 9,4 měsíců s HR 0,73 u pacientů s adenokarcinomem (Obraz 1,2). [33, 34]



Obraz 1: Kaplan – Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii CheckMate 017. [33]



Obraz 2: Kaplan – Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii CheckMate 057. [34]

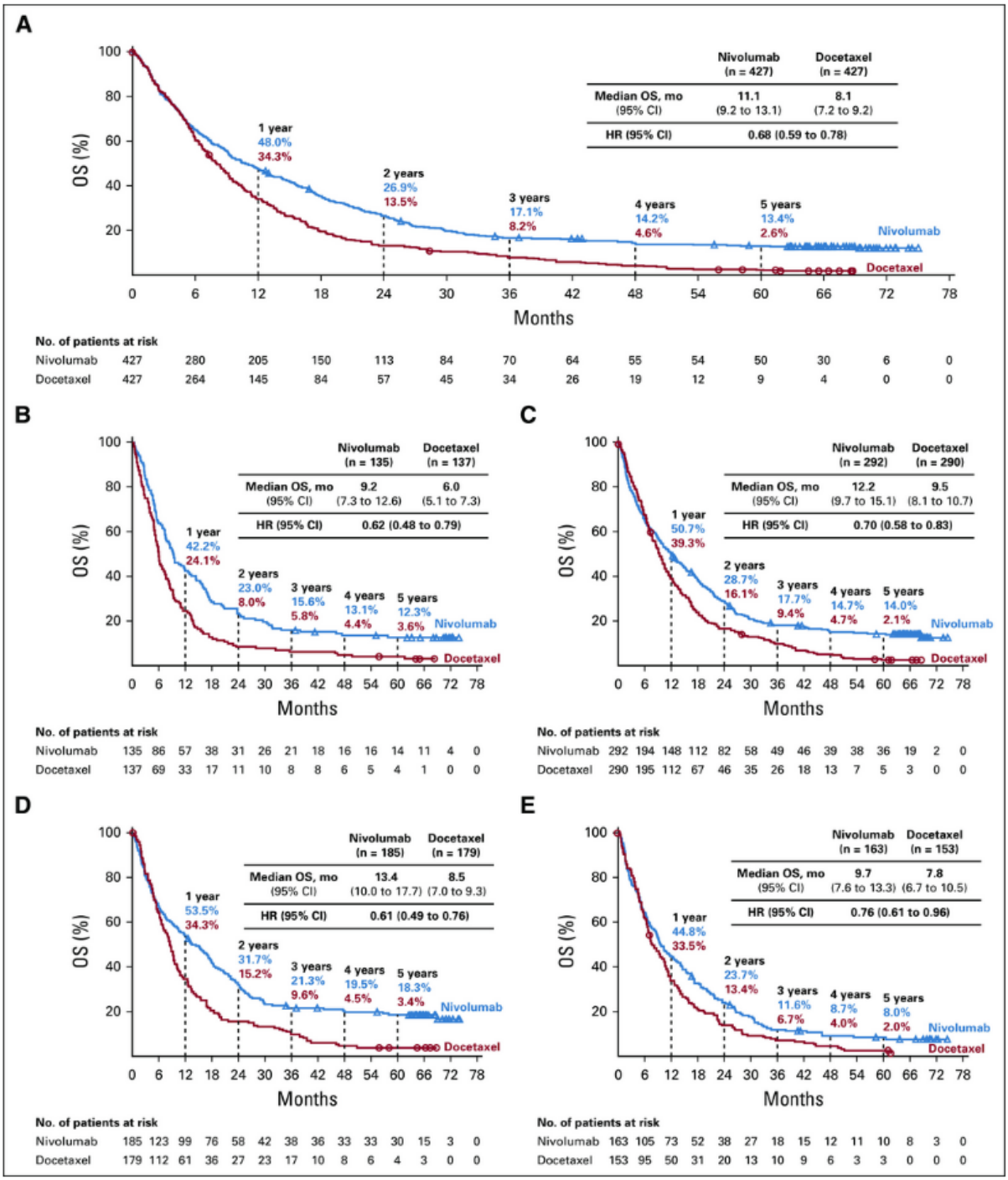
Monoterapie je hrazena do potvrzení progrese onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imunoonkologické terapie. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v monoterapii nemalobuněčného karcinomu plic hrazeno podání maximálně 52 cyklů léčby nivolumabem v režimu dávkování 240 mg každé dva týdny, nebo maximálně 26 cyklů v režimu dávkování 480 mg každé čtyři týdny, přičemž úhrada není vázána na stanovení TPS (Tumor Proportion Score) PD-L1. [32, 35]

Pětiletá data pro studie CheckMate 017 a CheckMate 057 ukazují, že celkové přežití bez ohledu na histologický typ ve smyslu skvamózního a neskvamózního NSCLC dosahuje oproti docetaxelu významně lepších výsledků (Gettinger et al., 2021). V neselektované skupině všech pacientů byla souhrnná pětiletá míra OS 13,4 % (95 % CI, 10,4–16,9) u nivolumabu oproti 2,6 % (95 % CI, 1,4–4,5) u docetaxelu (Obraz 3, graf A). [36]

Souhrnná míra OS po 5 letech byla podobná u skvamózní a neskvamózní histologie: 12,3 % (95 % CI, 7,4–18,5) a 14,0 % (95 % CI, 10,2–18,3) u nivolumabu a 3,6 % (95 % CI, 1,4–7,8) a 2,1 % (95 % CI, 0,9–4,4) u docetaxelu (Obraz 3, graf B a C). [36]

Vezmeme-li v úvahu význam exprese PD-L1, tak pětiletá míra OS byla 18,3 % (95 % CI, 13,0–24,2) oproti 3,4 % (95 % CI, 1,4–6,8) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % a 8,0 % (95 % CI, 4,4–13,0) oproti 2,0 % (95 % CI, 0,5–5,3) u pacientů s expresí PD-L1 <1 % (Obraz 3, graf D a E). [36]

Tyto výsledky potvrzují významný přínos nivolumabu v prodloužení celkového přežití napříč různými podskupinami pacientů s NSCLC ve srovnání s docetaxelem.



Obraz 3: Kaplan – Meierovy křivky pro pětiletá data celkového přežití ve studii CheckMate 017 a CheckMate 057, jednotlivé grafy popsané výše. [36]

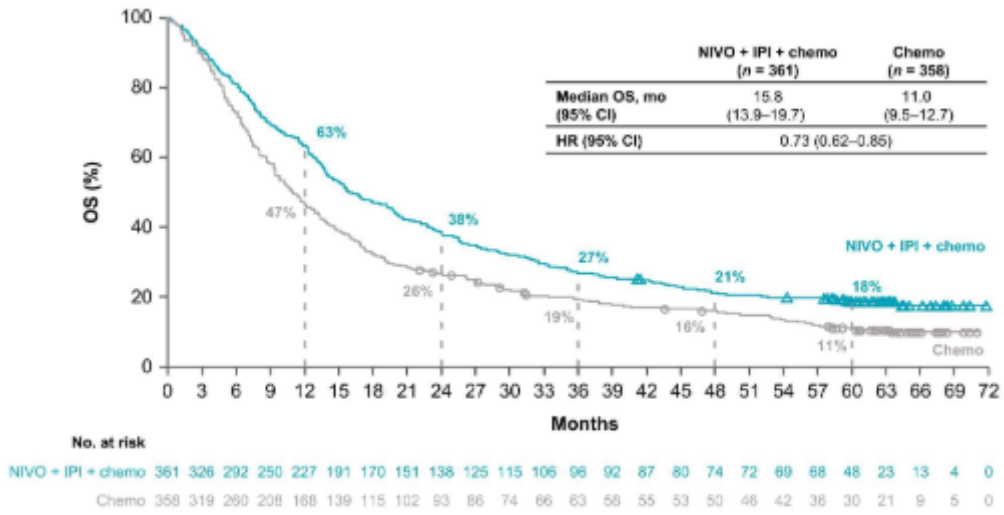
Dále je nivolumab v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny indikován v první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím

nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s expresí PD-L1 (TPS) 0–49 %. [37, 38] Účinnost této kombinované terapie byla potvrzena ve studii CheckMate 9LA, která prokázala významné zlepšení celkového přežití oproti samotné chemoterapii. Medián celkového přežití (OS) ve studii s 5letými výsledky činil 15,8 měsíce v rameni s kombinovanou terapií oproti 11,0 měsíce v rameni s chemoterapií (HR 0,72) viz obraz 4. [39]

Dlouhodobá data ukazují významně vyšší přežití pacientů v rameni s kombinovanou terapií:

- Po 1 roce: 63 % vs. 47 %.
- Po 2 letech: 38 % vs. 26 %.
- Po 3 letech: 27 % vs. 19 %.
- Po 5 letech: 18 % vs. 11 % [39]

Tato data potvrzují trvalý přínos kombinované imunoterapie nivolumabem a ipilimumabem s chemoterapií oproti samotné chemoterapii v první linii léčby metastazujícího NSCLC. [39]



Obraz 4: Kaplan – Meierovy křivky pro pětiletá data celkového přežití ve studii CheckMate 9LA. [39]

U kombinačního režimu duální imunoterapie s chemoterapií je doporučená dávka je 1 mg/kg ipilimumabu podávaného intravenózně po dobu 30 minut každých

6 týdnů v kombinaci s nivolumabem v dávce 360 mg podávaným intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny a chemoterapií na bázi platiny podávanou každé 3 týdny. Po dokončení 2 cyklů chemoterapie pokračuje léčba dávkou 1 mg/kg ipilimumabu každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem v dávce 360 mg intravenózně každé 3 týdny. Léčba se doporučuje do progrese onemocnění, rozvoje nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů bez progrese choroby. [32, 35, 40]

Neoadjuvantntí podání nivolumabu je pak komentováno v kapitole o neoadjuvantní imunoterapii.

Ipilimumab

Ipilimumab je preparát dostupný pod obchodním názvem Yervoy vyráběný americkou farmaceutickou firmou Bristol-Myers Squibb. Jedná se o monoklonální humánní protilátku třídy IgG1 proti membránovému receptoru CTLA-4, jenž se účastní inhibičních pochodů a patří mezi tzv. kontrolní body imunitního systému. Tím je udržována aktivace T lymfocytům putujících do nádorové tkáně. V kombinaci s nivolumabem je indikován u plicního karcinomu v indikacích zmíněných výše. [39, 40]

Pembrolizumab

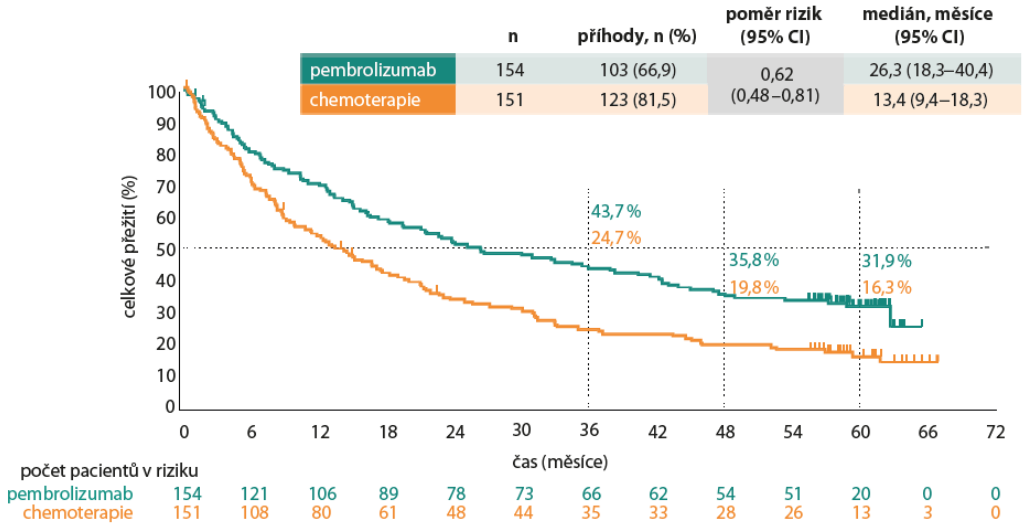
Pembrolizumab je v ČR dostupný pod komerčním názvem Keytruda, který je v portfoliu americké mezinárodní farmaceutické společnosti MSD. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku IgG4 proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 vytvářenou technologií rekombinantní DNA (Deoxyribonukleová kyselina) v buňkách vaječníků čínského křečíka. [41]

Aktuální indikace užití pembrolizumabu u plicního karcinomu dle EMA:

- v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu jako neoadjuvantní léčba a následně pokračující jako monoterapie v adjuvantní léčbě je indikována k léčbě resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic s vysokým rizikem recidivy u dospělých. [41]

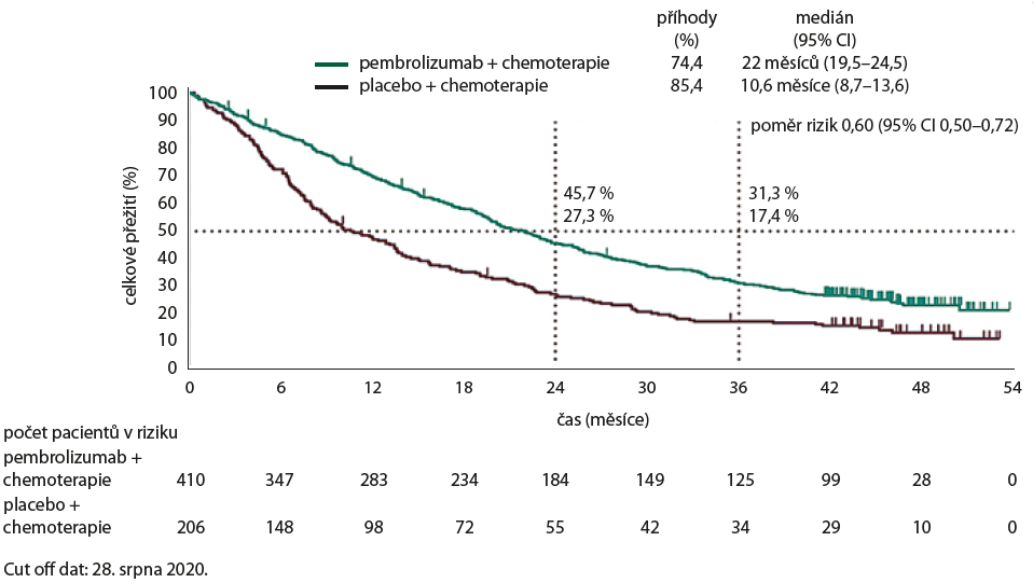
- v monoterapii je indikována k adjuvantní léčbě dospělých s nemalobuněčným karcinomem plic s vysokým rizikem recidivy po kompletní resekci a chemoterapii na bázi platiny. [41]
- v monoterapii je indikována k první linii léčby metastatického nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 50 % a u nichž není prokázána přítomnost mutací EGFR nebo ALK. [41]
- v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny je indikována k první linii léčby metastatického neskvamózního nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých, jejichž nádory nemají mutace EGFR nebo ALK. [41]
- v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem je indikována k první linii léčby metastatického skvamózního nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých. [41]
- v monoterapii je indikována k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 1 % a kteří byli již léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s mutacemi EGFR nebo ALK musí být před zahájením léčby také léčeni cílenou terapií. [41]

Monoterapie pembrolizumabem v první linii k léčbě metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS (≥50 % je indikována na základě studie KEYNOTE-024. Ta prokázala v této indikaci ve srovnání s chemoterapií s platinovým doubletem vyšší medián celkového přežití (OS) 30 měsíců versus 14,2 měsíce s HR 0,65 (Obraz 5). [42]



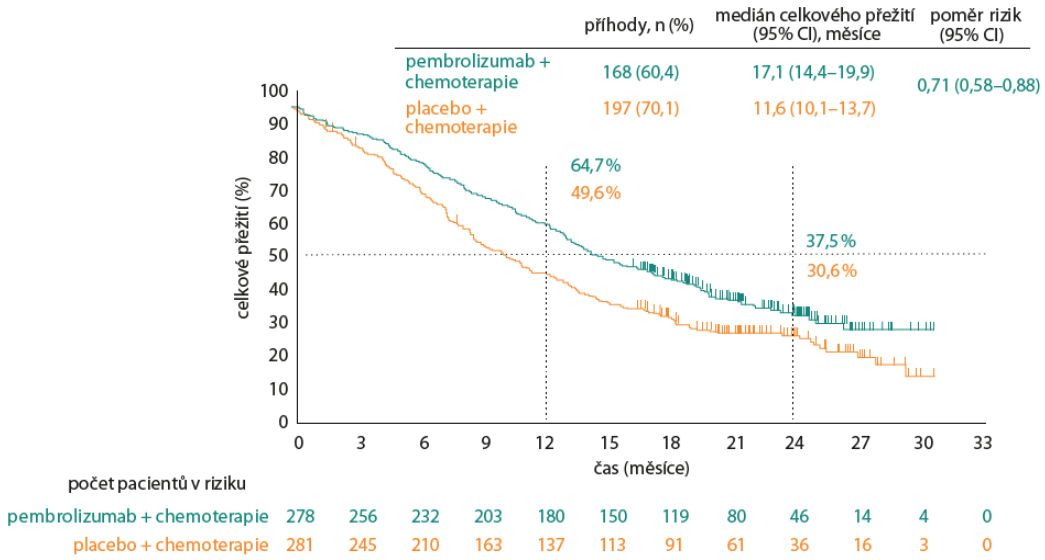
Obraz 5: Kaplan - Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii Keynote-024. [42, 43]

Kombinace s chemoterapií pemetrexedem a platinou je indikována v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, u nichž nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS 1-49 %. Klinická studie KEYNOTE-189 prokázala v této indikaci ve srovnání s chemoterapií vyšší medián celkového přežití a to 22 měsíců versus 10,7 měsíce s HR 0,56 (Obraz 6). [44]



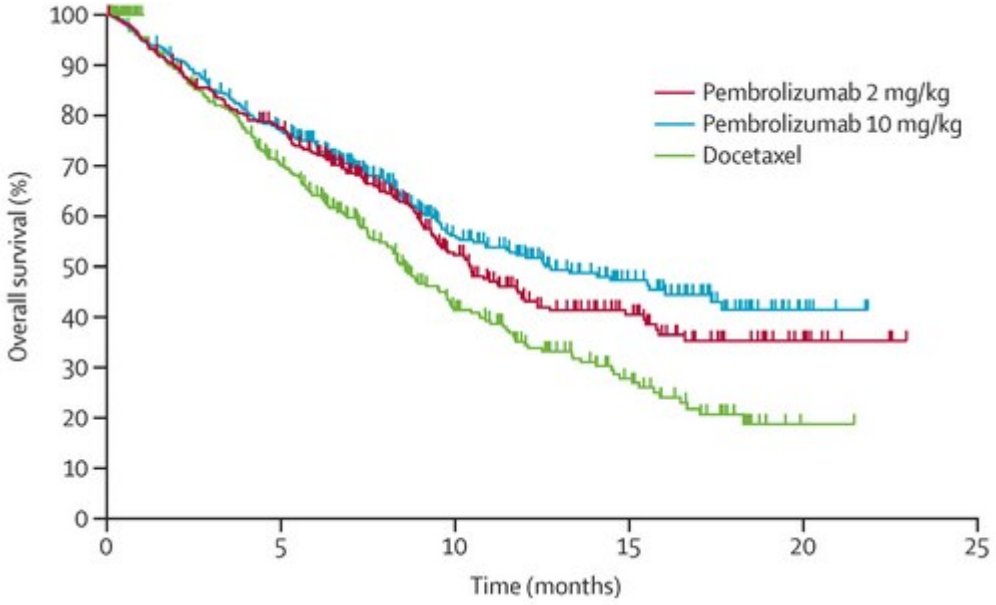
Obraz 6: Kaplan - Mayerovy křivky pro celkové přežití ve studii Keynote-189. [43, 44]

Kombinace s karboplatinou a paklitaxelem je indikována v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS 1-49 %. Klinická studie KEYNOTE-407 prokázala v této indikaci ve srovnání s chemoterapií vyšší medián OS 17,1 měsíců versus 11,6 měsíce při HT 0,71 (Obraz 7).[45]



Obraz 7: Kaplan - Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii Keynote-407. [43, 45]

V druhé linii léčby prokázal pembrolizumab superioritu nad docetaxelem u pacientů s PD-L1 s TPS ≥ 1 % na základě studie KEYNOTE-010. Pacienti byli randomizováni (1:1:1) do skupiny léčené pembrolizumabem v dávce 2 mg/kg (n=344) nebo 10 mg/kg (n=346) každé 3 týdny nebo docetaxelem v dávce 75 mg/m2 každé 3 týdny (n=343) do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárními parametry hodnocení účinnosti byly OS a PFS (přežití bez progrese). Medián OS pro léčbu pembrolizumabem dosáhl 10,4 měsíce (dávka 2mg/kg) a 12,7 měsíce (dávka 10 mg/kg) vs. 8,5 měsíce při léčbě docetaxelem při HR 0,71 resp. 0,61. Výsledky účinnosti byly v ramenech léčených 2 mg/kg a 10 mg/kg pembrolizumabu podobné (Obraz 8). [46]



Obraz 8: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii KEYNOTE-010. [46]

Adjuvantní a perioperační podání pembrolizumabu je komentováno v kapitole níže.

Doporučená dávka v monoterapii u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů, v kombinační léčbě 200 mg každé 3 týdny, intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Léčba je hrazena do potvrzení progrese onemocnění. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v indikaci NSCLC hrazeno podání maximálně 35 cyklů léčby pembrolizumabem. V případě nutnosti ukončení léčby jedné složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv. [35, 41]

Atezolizumab

Atezolizumab je komerčně dostupný jako přípravek Tecentriq vyvinutý švýcarskou farmaceutickou společností Roche. Jde o modifikovanou humanizovanáou monoklonální protilátku IgG1 (imunoglobulin G1) proti ligandu 1 programované buněčné smrti (PD-L1) s upravenou funkcí Fc (fragment crystalizable) domény, produkovaná ovariálními buňkami čínského křečíka technologií rekombinace DNA. [47]

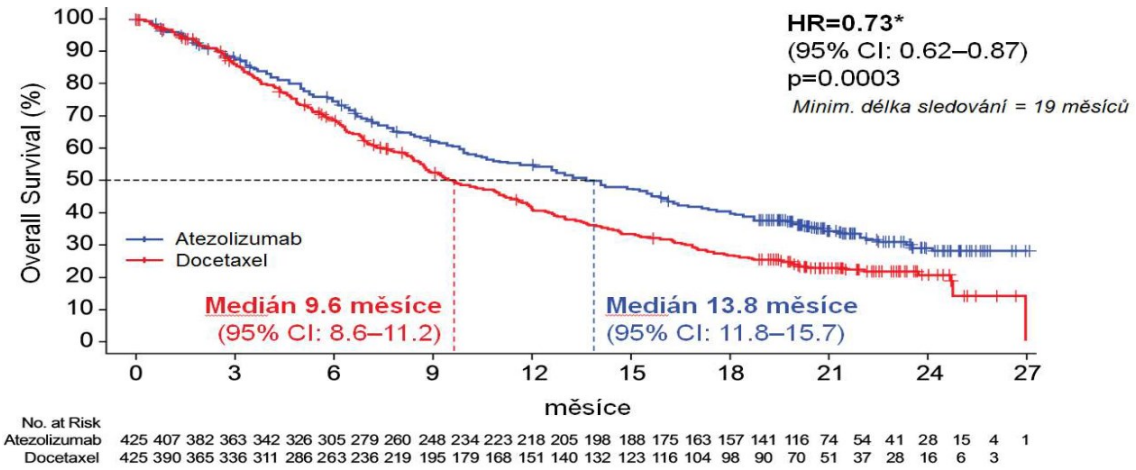
Aktuální indikace užití atezolizumabu plicního karcinomu dle EMA:

- Pro časné stadium NSCLC:
    - V monoterapii indikován jako adjuvantní léčba po kompletní resekci a chemoterapii na bázi platiny u dospělých pacientů s NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory vykazují expresi PD-L1 na ≥ 50 % nádorových buněk (TC) a kteří nemají EGFR-mutovaný nebo ALK-pozitivní NSCLC. [47]
- Pro pokročilý NSCLC:
    - V kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby. V kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastatickým neskvamózním NSCLC, kteří nemají EGFR-mutovaný nebo ALK-pozitivní NSCLC. [47]
    - V monoterapii indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastatickým NSCLC, jejichž nádory vykazují expresi PD-L1 ≥ 50 % TC nebo ≥ 10 % na tumor infiltrujících imunitních buňkách (TIICs) a kteří nemají EGFR-mutovaný nebo ALK-pozitivní NSCLC. [47]
    - V monoterapii indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým NSCLC, kteří nejsou vhodní pro terapii na bázi platiny. [47]
    - V monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacienti s EGFR-mutovaným nebo ALK-pozitivním NSCLC by měli být před zahájením léčby přípravkem Tecentriq rovněž léčeni cílenou terapií. [47]
- Malobuněčný karcinom plic (SCLC)

- v kombinaci s karboplatinou a etoposidem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v extenzivním stadiu (ES-SCLC). [47]

Léčba je v hrazených indikacích hrazena do potvrzení progrese onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4-8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v monoterapii v léčbě lokálně pokročilého (stádium IIIB) nebo metastatického nemalobuněčného skvamózního karcinomu plic u pacientů, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií hrazeno podání maximálně 35 cyklů léčby atezolizumabem. V monoterapii v adjuvantní léčbě dospělých pacientů s NSCLC s vysokým rizikem rekurence onemocnění je hrazeno podání maximálně 16 cyklů léčby. U SCLC není maximální délka léčby administrativně omezena. [35, 47]

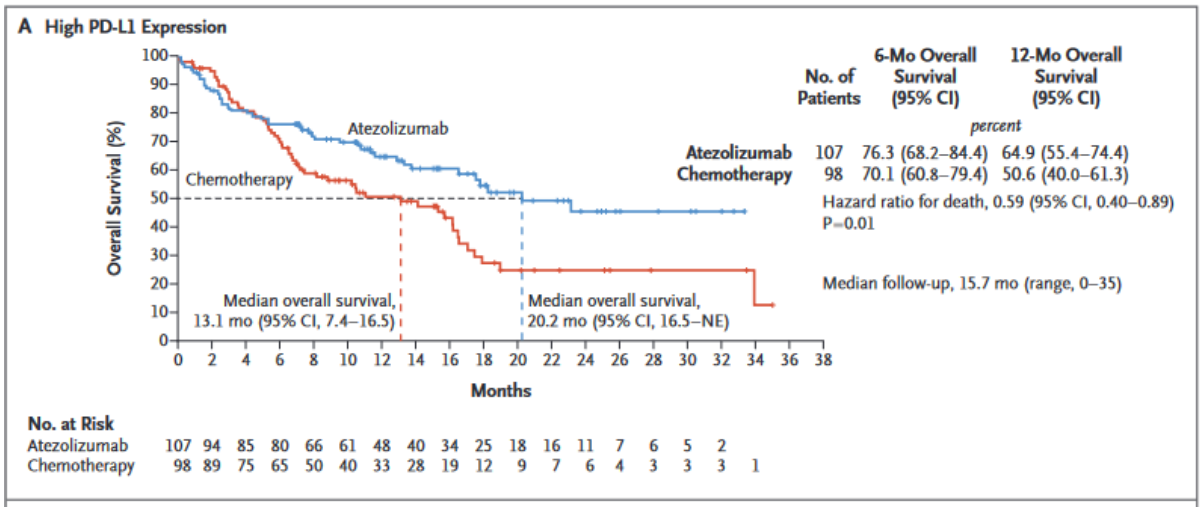
V léčbě pacientů s NSCLC po selhání předchozí chemoterapie byla účinnost atezolizumabu ověřena ve studii OAK, kde bylo dosaženo signifikantního prodloužení celkového přežití na 13,8 měsíců oproti 9,6 měsíce u docetaxelu (HR 0,73) viz Obraz 9. [48]



Obraz 9: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii OAK. [48]

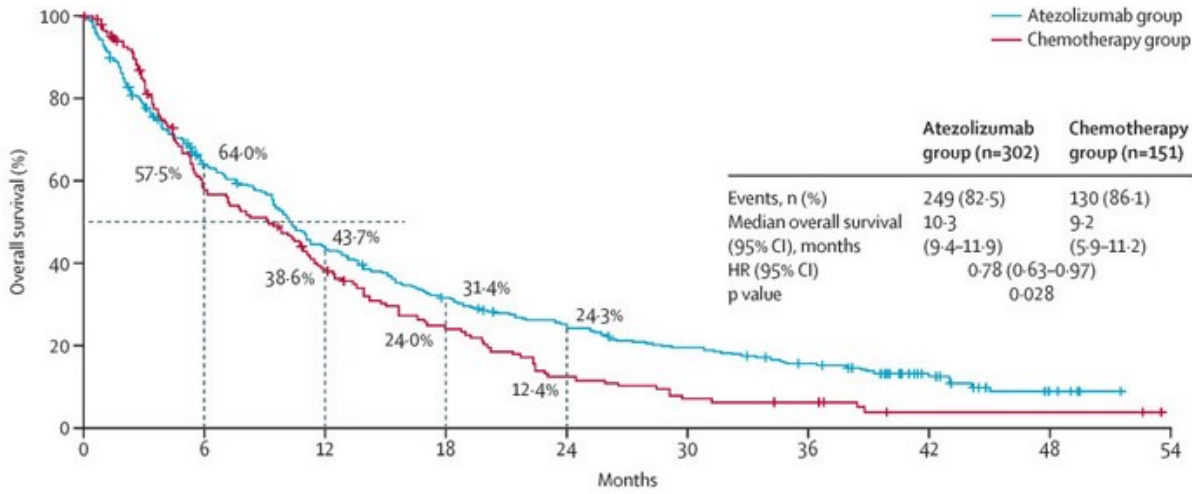
Významný přínos byl následně potvrzen i v první linii léčby u pacientů s vysokou expresí PD-L1, jak demonstrovala studie IMpower110. V této populaci vedla

monoterapie atezolizumabem k prodloužení mediánu celkového přežití na 20,2 měsíců ve srovnání s 13,1 měsíce při standardní chemoterapii (HR 0,59). [49]



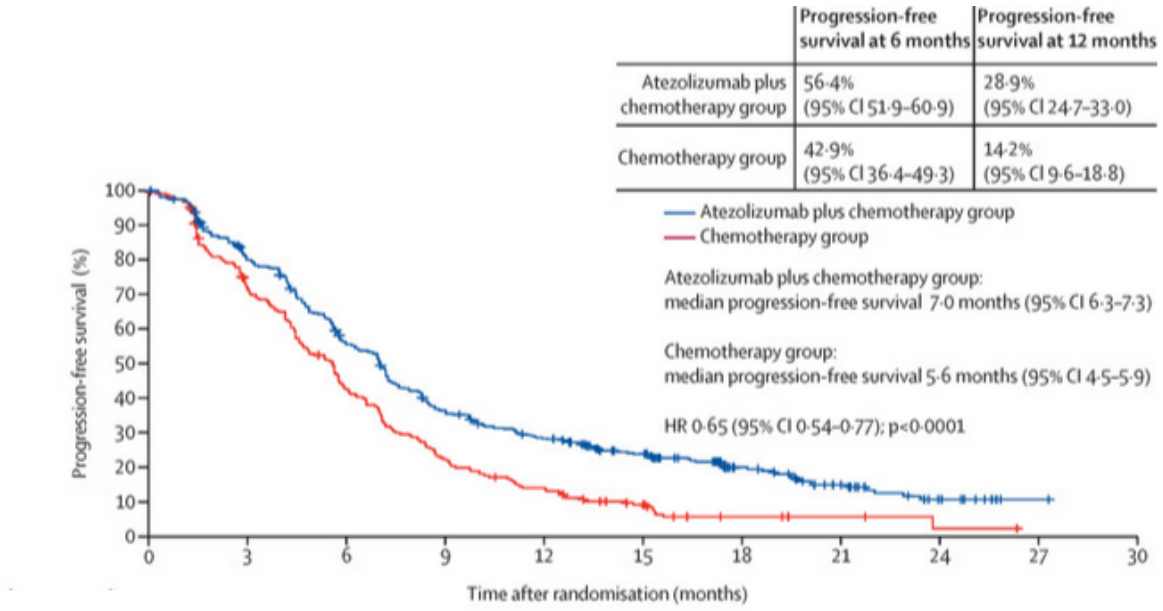
Obraz 10: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii IMpower110. [49]

Atezolizumab v monoterapii byl též zkoumán u pacientů se zhoršeným stavem výkonnosti, resp. křehčích pacientů, kde byl ves studii fáze 3 IPSOS porovnáván s monochemoterapií. Primárním cílem bylo OS. Atezolizumab signifikantně prodloužil OS ve srovnání s monochemoterapií (HR 0,78). Je t.č. jediným lékem na poli imunoterapie plicního karcinomu, který ukázal v randomizované klinické studii benefit i pro pacienti v horším klinickém stavu. [50]

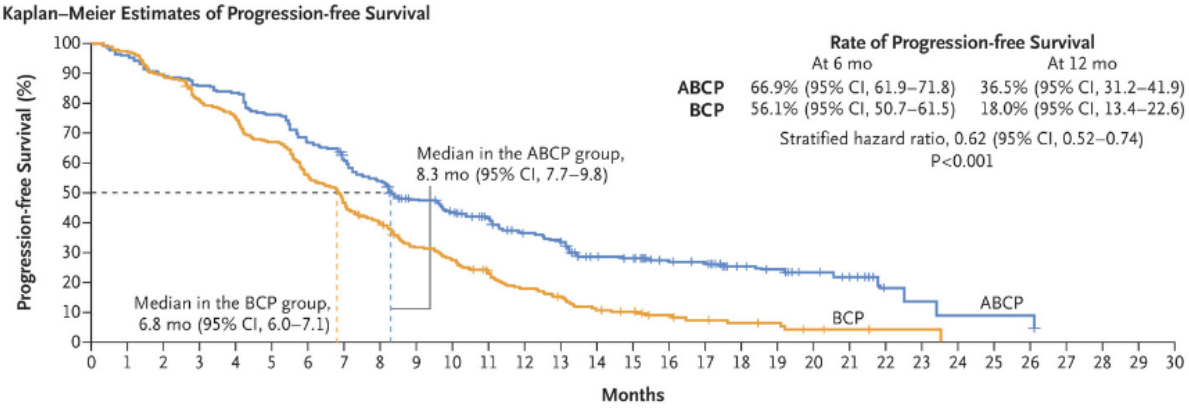


Obraz 11: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii IPSOS. [50]

K registraci atezolizumabu v kombinované léčbě metastatického NSCLC vedly 2 studie fáze 3. IMpower130 porovnávala atezolizuab + nab-paclitaxel + carboplatinu ve srovnání s chemoterapií platinovým doubletem u neskvamózního NSCLC. Primárními cíli byly PFS a OS, kdy atezolizuab signifikantně prodloužil jak PFS (HR = 0,64), tak i OS (HR = 0,79). [51] Druhou studií pak byla studie fáze III IMpower 150, která porovnávala kombinace atezolizumab + carboplatina + paclitaxel (ACP), bevacizumab + carboplatina + paclitaxel (BCP) a atezolizumab + BCP (ABCP), kdy chemoterapie byla podávána 4 až 6 cyklů a následovala udržovací léčba atezolizumabem + /- bevacizuabem. Primárními cíli byly opět PFS a OS. Oba tyto cíle byly signifikantně lepší při porovnání skupin ABCP a BCP – HR pro OS 0,78 a pro PFS 0,62. Součástí této studie (mimo vymezenou základní intention to treat skupinu) byly i pacienti s EGFR a ALK mutacemi, kdy léčba ABCP se zdála být nadějná i u těchto pacientů. Jedná se však o poměrně kontroverzní téma, neboť tato data nevycházela z primárně designované studie na tuto skupinu pacientů. [52] Navíc další studie sice potvrdila delší PFS při přidání imunoterapie, ale v sekundárním cíli OS nevykazovala ani příznivý trend (HR = 1,01). [53]



Obraz 12: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii IMpower130. [51]

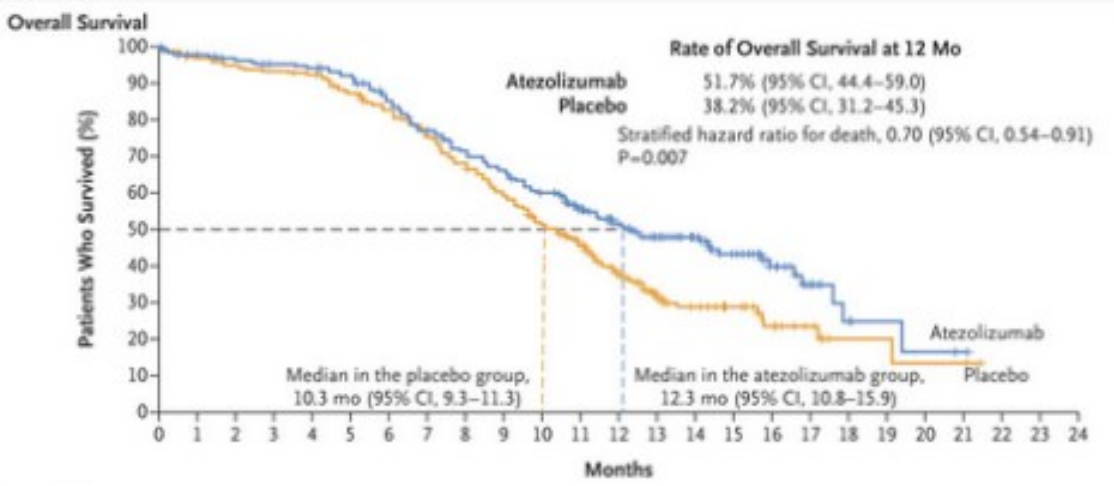


Obraz 13: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii IMpower150. [52]

Nadějné výsledky přineslo také testování atezolizumabu v časnějších stadiích onemocnění. Studie IMpower010 zkoumající adjuvantní podání po kompletní resekci a chemoterapii prokázala u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 50% výrazné snížení rizika relapsu onemocnění (HR 0,43), přičemž data celkového přežití zatím nejsou zralá. [11]

Rozšíření možností imunoterapie představuje i kombinační režim pro pacienty s ES-SCLC. Studie IMpower133 prokázala, že přidání atezolizumabu ke

karboplatině a etoposidu vede k signifikantnímu prodloužení celkového přežití na 12,3 měsíců oproti 10,3 měsíce při podání samotné chemoterapie (HR 0,70). [54]



Obraz 14: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii IMpower133. [54]

Durvalumab

Durvalumab je komerčně dostupný jako přípravek Imfinzi, který je v portfoliu britské mezinárodní farmaceutické společnosti AstraZeneca. Jedná se o plně humanizovanou monoklonální protilátku, imunoglobulin G1 kappa, která selektivně blokuje interakci PD-L1 s PD-1 a CD80. Léčebnou indikací je především léčba pokročilého plicního karcinomu. [55]

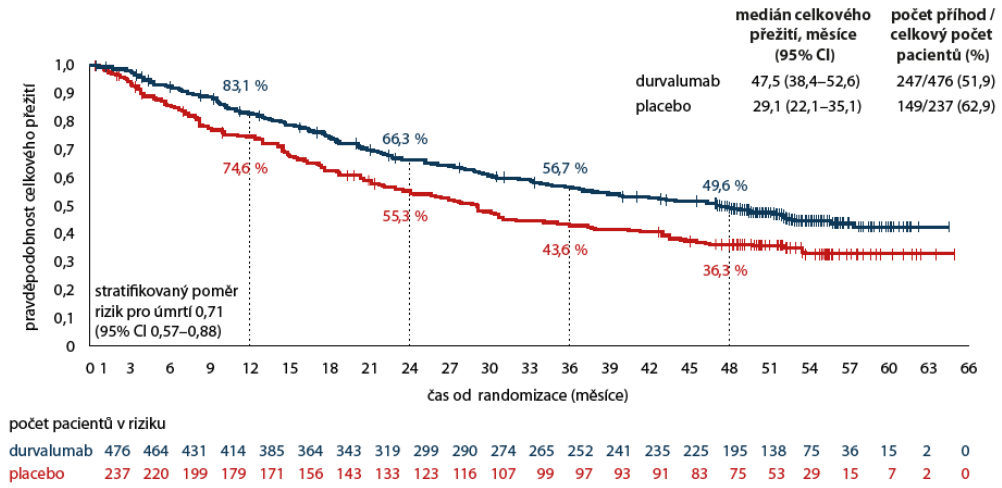
Aktuální indikace užití durvalumabu u plicního karcinomu dle EMA:

- Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)
    - V monoterapii je indikován k léčbě lokálně pokročilého, neresekabilního nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých pacientů, jejichž nádory exprimují PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk a u nichž nedošlo k progresi onemocnění po chemoradioterapii na bázi platiny. [55]
    - V kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastatickým

NSCLC bez senzitizujících mutací EGFR nebo ALK pozitivních mutací. [55]

- Malobuněčný karcinom plic (SCLC)
    - V kombinaci s etoposidem a buď karboplatinou nebo cisplatinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v extenzivním stadiu (ES-SCLC). [55]

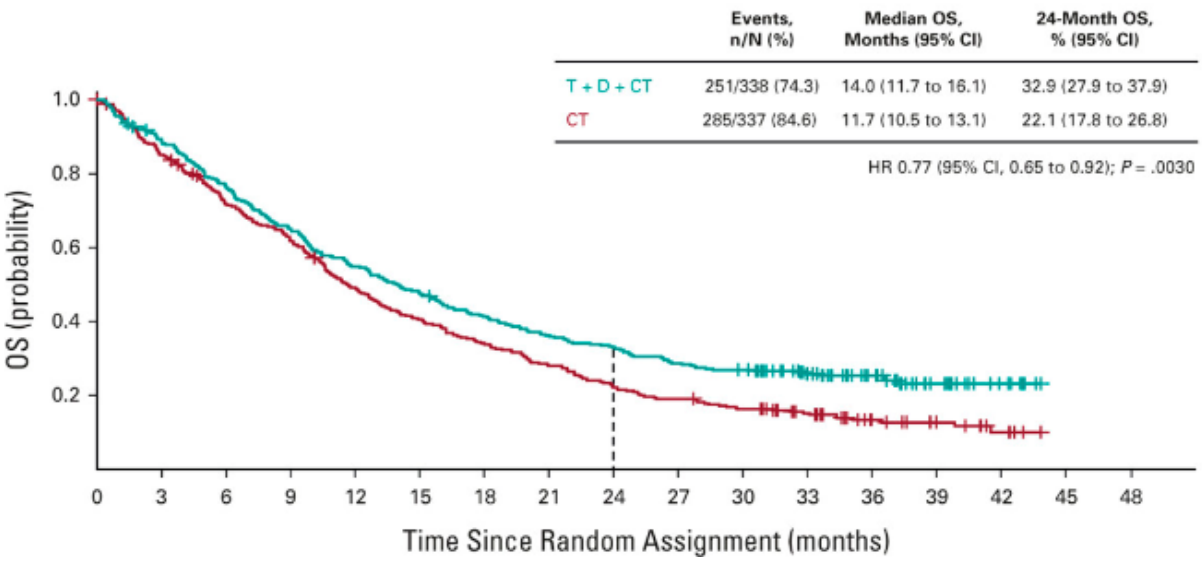
Účinnost přípravku u lokálně pokročilého inoperabilního karcinomu plic byla prokázána ve studii PACIFIC, která prokázala vyšší účinnost v indikaci po chemoradioterapii ve srovnání s placebem medián celkového přežití a to 47,5 měsíce versus 29,1 měsíce s HR 0,73 (Obraz 15). [14]



Obraz 15: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii PACIFIC. [14, 43]

Užití u metastatického NSCLC zkoumala studie POSEIDON. Zde byly pacienti (bez EGFR / ALK mutací) randomizováni mezi léčbu tremelimumabem + durvalumabem + chemoetarapii (4 cykly následované udržovací léčbou již bez chemoterapie), durvalumab + chemoterapii (opět 4 cykly následované udržovací léčbou již bez chemoterapie) a chemoterapii na bázi platiny. Primárními cíli byly PFS a OS. Kombinace bez tremelimumabu nedosáhla signifikatního prodloužení OS. Kombinace tremelimumab + durvalumab + chemoterapie pak dosáhla jak signifikantního prodloužení PFS (HR = 0,72) i OS (HR = 0,77) ve srovnání

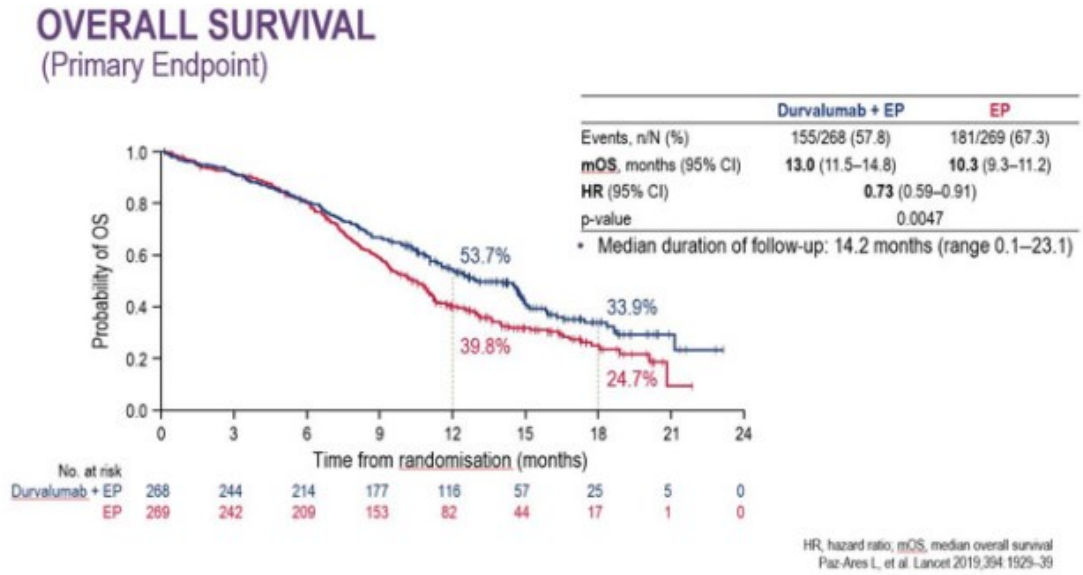
s chemoterapií viz Obraz 16. [56]



Obraz 16: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii POSEIDON. [56]

Účinnost přípravku u SCLC byla prokázána ve studii CASPIAN, která prokázala v indikaci nemocných se SCLC léčených durvalumabem s CHT (cisplatina + etoposid) ve srovnání s CHT (etoposid + cisplatina) vyšší medián celkového přežití a 13 měsíců versus 10,3 měsíce s HR 0,73. Jedná se o první významný posun v léčbě SCLC po téměř 30 letech, který byl zaveden do klinické praxe. [57]

V této indikaci je durvalumab podáván v dávce 1500 mg v kombinaci s chemoterapií každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii. Délka trvání léčby je potom do progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. [35, 55]



Obraz 17: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii CASPIAN. [57]

Recentní studie pak dokládá přínos konsolidační terapie durvalumabem i u limitovaného stadia SCLC. Durvalumab byl ve studii fáze III ADRIATIC zkoumán proti placebu po chemoradioterapii u LD SCLC. Primárním cílem studie byli PFS a OS. Pozitivní výsledky byly zatím publikovány pouze formou sdělení na konferenci, publikovány v době sepsání této práce zatím nebyly. Proto v této indikaci prozatím nemá durvalumab indikaci od EMA. [58]

Celkově je léčba u NSCLC i SCLC hrazena do potvrzení progrese onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie nebo nepřijatelné toxicity, v léčbě NSCLC maximálně po dobu 12 měsíců. [35]

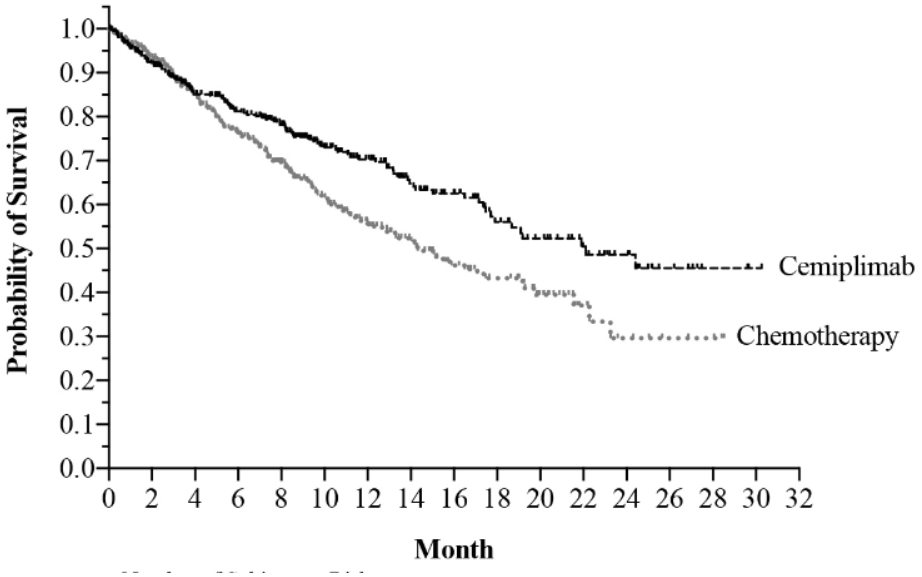
Cemiplimab

Cemiplimab je komerčně dostupný jako přípravek Libtayo, který je v portfoliu nadnárodní farmaceutické společnosti Regeneron Pharmaceuticals ve spolupráci se Sanofi. Jedná se o plně humanizovanou monoklonální protilátku, imunoglobulin G4, která selektivně blokuje interakci PD-1 s jeho ligandy PD-L1 a PD-L2. [59]

Aktuální indikace užití cemiplimabu u plicního karcinomu dle EMA:

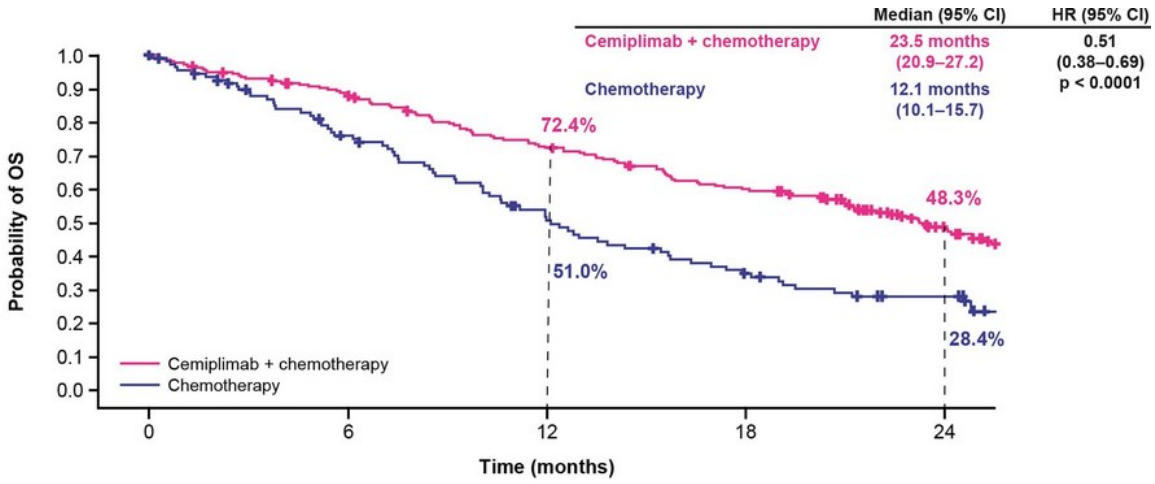
- V monoterapii je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic exprimujícím PD-L1 (u ≥ 50 % nádorových buněk) bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodnými kandidáty pro definitivní chemoradioterapii, nebo metastazující NSCLC.[59]
- V kombinaci s chemoterapií na bázi platiny je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 (u ≥ 1 % nádorových buněk) bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodnými kandidáty pro definitivní chemoradioterapii nebo metastazující NSCLC. [59]

Účinnost přípravku byla prokázána ve studii EMPOWER-Lung 1, což byla multicentrická randomizovaná klinická studie fáze III, která porovnávala účinnost cemiplimabu oproti chemoterapii v první linii léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic s expresí PD-L1 TPS ≥ 50 % a bez cílitelných mutací EGFR, ALK a ROS1. [17] Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do ramene s cemiplimabem (350 mg i. v. každé 3 týdny) nebo do ramene s platinovou chemoterapií dle volby investigátora. Primárními cíli byly celkové přežití (OS) a přežití bez progrese (PFS). Cemiplimab prokázal významně delší medián celkového přežití oproti chemoterapii - mOS nebyl dosažen vs. 14,2 měsíce; HR 0,57. [60] Výsledky tříletého sledování potvrdily trvalý přínos cemiplimabu v léčbě této podskupiny pacientů s NSCLC. [61]



Obraz 18: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii Empower-Lung 1. [60]

Cemiplimab + chemoterapie vs. cemiplimab samotný byly zkoumány ve studii fáze III EMPOWER-Lung 3 u pacientů bez EGFR / ALK / ROS1 mutací se stadii III/IV NSCLC. Primárním cílem bylo OS. Studie byly předčasně ukončena na doporučení nezávislé monitorující komise při dosažení významného rozdílu v OS. Medián OS činil 21,9 měsíce pro rameno s cemiplimabem a 13,0 měsíce pro chemoterapii, HR = 0,71. [18] Výraznějšího efektu dosáhl pro pacienty s PD-L1 pozitivitou, kde subanalýza prokázala HR 0,51. [62]



Obraz 19: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití ve studii Empower-Lung 3. [62]

3.2.4. Imunoterapie v perioperační léčbě NSCLC

Jak již bylo částečně zmíněno výše, tak 80 % případů plicních karcinomů připadá na NSCLC, z čehož je jen 50 % v lokalizované nebo lokálně pokročilé formě. Z toho je operabilních asi jen 20 % pacientů. I přes pokroky v chirurgické léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu dochází u významného počtu operovaných pacientů k recidivám. Pětileté přežití klesá od 92 % u stadia IA1 po 36 % ve stadiu III. [63] Dosavadní výsledky neo/adjuvantní chemoterapie přináší zlepšení pětiletého přežití pouze o přibližně 5 %. [64] Adjuvantní léčba chemoterapií je indikována u st. II-III, případně ve st. IB s přítomností rizikových faktorů. [6] S nástupem protinádorové imunoterapie checkpoint inhibitory a po jejich postupném usídlení v základních liniích v léčbě pokročilých stadií, se nyní koněčně dostává tato léčebná modalita i do nižších stadií, kde může předcházet chirurgické léčbě, případně na ni navazovat.

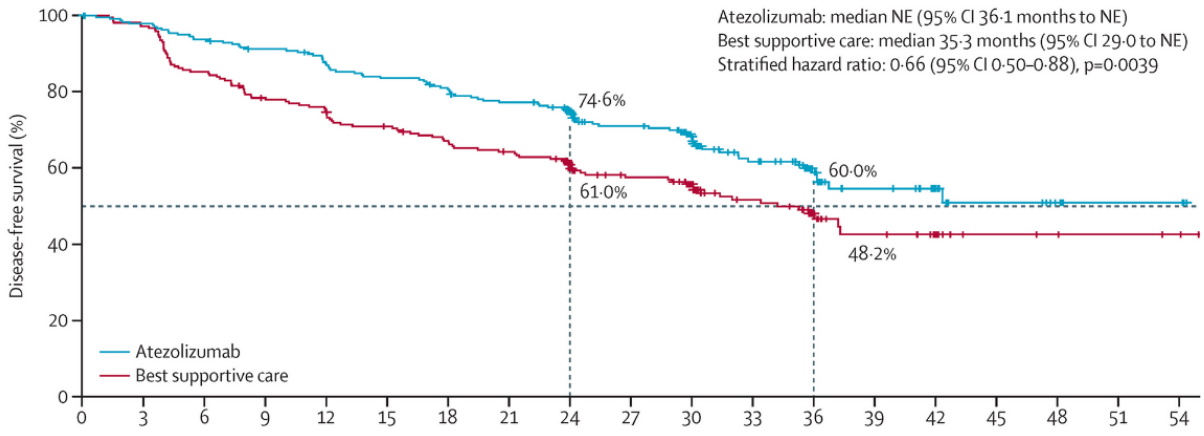
Většina neoadjuvantních a adjuvantních studií u NSCLC nehodnotí celkové přežití (OS) jako primární parametr, protože jeho sledování vyžaduje dlouhý časový horizont a může být ovlivněno rozvojem léčby pokročilých stadií. Místo toho se zaměřují na alternativní parametry, jako je DFS (disease-free survival, přežití bez známek nemoci) a EFS (event-free survival, přežití bez událostil), které dokáží lépe predikovat dlouhodobé výsledky. EFS bývá obvykle definován jako progrese onemocnění, neresekabilní tumor, recidiva či úmrtí.

V neoadjuvantních studiích jsou klíčové patologické odpovědi: patologická kompletní remise (pCR), což znamená úplnou eradikaci viabilních nádorových buněk v primárním nádoru a uzlinách, a větší patologická odpověď (MPR), definovaná jako ≤ 10 % viabilních buněk v resekované tkáni. Obě tyto odpovědi, pCR a MPR, byly spojeny s vyšší pravděpodobností dlouhodobého přežití a jsou významnými prediktory úspěšnosti léčby. [65–69]

Adjuvantní imunoterapie

Významným průlomem v adjuvantní léčbě jsou výsledky studie IMpower010, což je klíčová fáze III, která hodnotila adjuvantní podání atezolizumabu u pacientů s NSCLC stadia IB (tumor ≥ 4 cm) až IIIA po operaci a adjuvantní chemoterapii. U pacientů stadia II–IIIA s expresí PD-L1 ≥ 1 % prokázala významné zlepšení DFS s

mediánem 42,3 měsíce oproti 35,3 měsícům u nejlepší podpůrné péče (HR 0,66; p = 0,0039), přičemž největší přínos byl u PD-L1 ≥ 50 % (HR 0,43). Data u stadia IB–IIIA a pacientů s nízkou nebo negativní expresí PD-L1 nebyla statisticky signifikantní. Léčba byla spojena s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky (stupně 3–4 u 21,8 % pacientů). Na základě těchto výsledků byl atezolizumab schválen Evropskou lékovou agenturou v červnu 2022 jako adjuvantní terapie pro NSCLC stadia II–IIIA s PD-L1 ≥ 50 %, což potvrzuje význam imunoterapie v časnějších stadiích NSCLC. [11, 70]



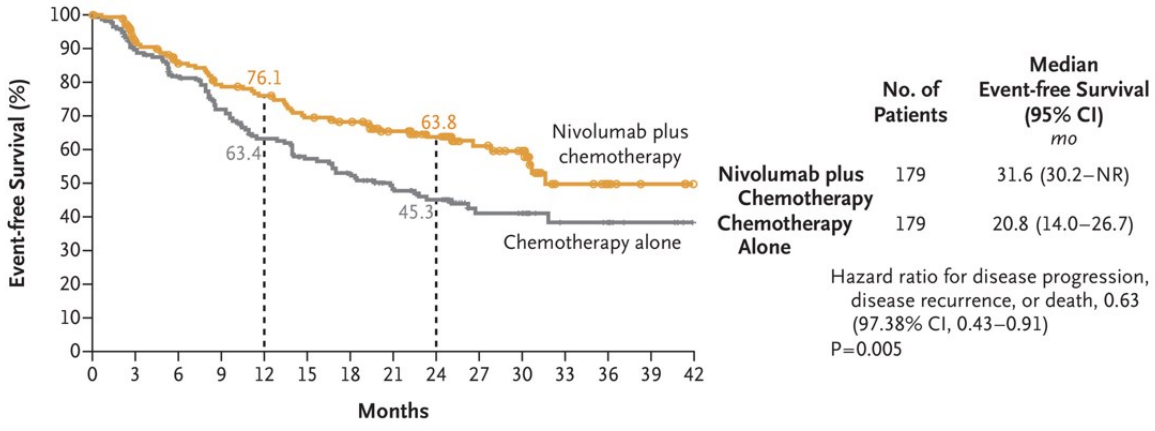
Obraz 20: Kaplan-Meierovy křivky pro DFS ve studii Impower010. [11]

Další výsledky přinesla v adjuvanci také studie PEARLS/ KEYNOTE-091 s pembrolizumabem v obdobném designu. Závěry ukázaly významné zlepšení přežití bez recidivy (DFS) v celkové populaci s mediánem DFS 53,6 měsíce u pembrolizumabu oproti 42,0 měsícům u placeba (HR 0,76; p = 0,0014). Největší přínos byl zaznamenán u pacientů s PD-L1 expresí 1–49 %, zatímco ve skupině PD-L1 ≥ 50 % nebyl přínos DFS signifikantní a byl tak splněn jen jeden z primárních cílů studie. Data pro OS nebyla zralá, nicméně OS ve třech letech bylo lepší jen o 2 % ve srovnání s placebem. Léčba byla spojena s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky (39 % pacientů), které však byly většinou mírné. Dle těchto dat pembrolizumab zatím nezískal jasné místo v adjuvantní léčbě. [71, 72]

Neoadjuvantní imunoterapie

V oblasti neoadjuvantní imunoterapie přinesla prvotní významné výsledky studie fáze II NEOSTAR, kde nivolumab dosáhl MPR (major pathological response) u 22 % pacientů a v kombinaci nivolumabu s ipilimumabem dokonce u 38 % pacientů. Ještě slibnější data přinesly studie kombinující imunoterapii s chemoterapií - durvalumab, atezolizumab a nivolumab v kombinaci s karboplatinou a taxanem dosáhli MPR 62 %, 57 % a 83 %. [73, 74]

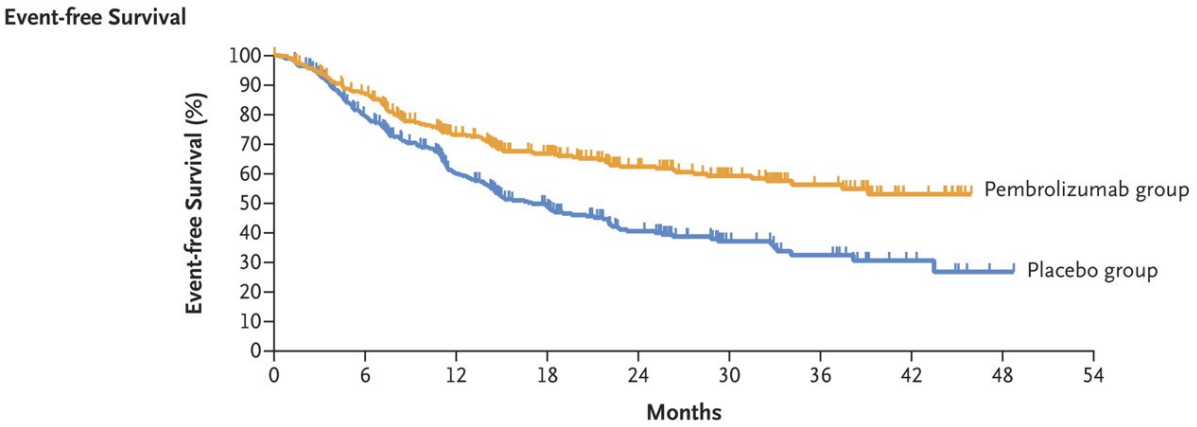
Následně studie CheckMate 816 byla randomizovaná studie fáze III navazující na studii NEOSTAR, která hodnotila efekt neoadjuvantní imunoterapie nivolumabem v kombinaci s chemoterapií oproti samotné chemoterapii u pacientů s NSCLC stadia IB–IIIA. Výsledky prokázaly, že kombinovaná chemoimunoterapie významně zvýšila míru patologické kompletní odpovědi (pCR) na 24 % oproti 2,2 % u samotné chemoterapie (p <0,001). Medián přežití bez událostí (EFS) byl rovněž prodloužen – 43,8 měsíce oproti 18,4 měsícům u samotné chemoterapie (HR 0,66; 95 % CI: 0,49–0,90). Přínos byl zaznamenán napříč všemi klinickými podskupinami, včetně histologických typů, stadií, PD-L1 exprese a mutační nálože. Nivolumab nezhoršil možnosti chirurgického výkonu; 83,2 % pacientů v rameni s chemoimunoterapií podstoupilo resekci, oproti 75,4 % ve skupině s chemoterapií. Nežádoucí účinky stupně 3–4 byly podobné mezi skupinami (33,5 % vs. 36,9 %). Tyto výsledky vedly k registraci nivolumabu v kombinaci s chemoterapií Evropskou lékovou agenturou v roce 2023 jako neoadjuvantní léčby operabilního NSCLC stadia II–IIIA s PD-L1 pozitivitou. [75, 76]



Obraz 21: Kaplan-Meierovy křivky pro DFS ve studii CheckMate-816. [76]

Perioperační imunoterapie

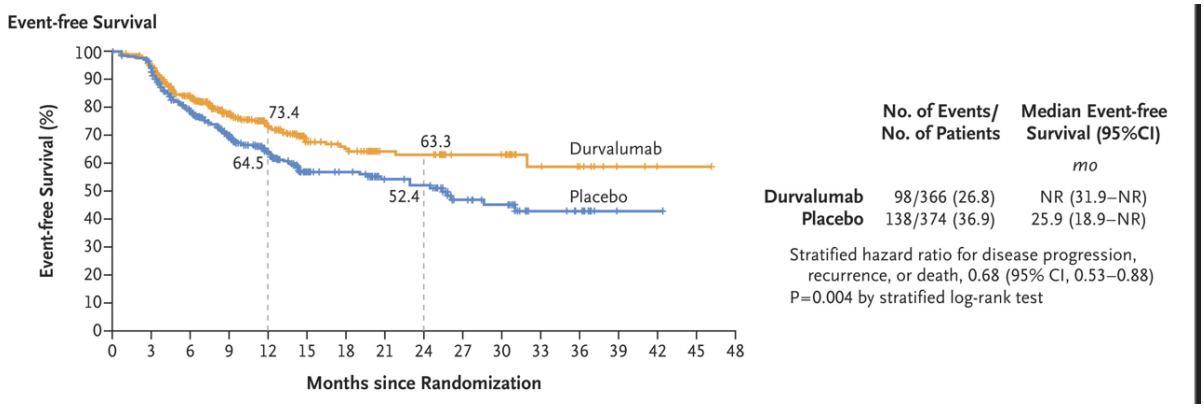
Další zkoumanou možností je perioperační léčba imunoterapií, jejíž efekt byl hodnocen ve studii KEYNOTE-671, která zkoumala užití pembrolizumabu a zaměřila se na přínos tohoto anti-PD-1 checkpoint inhibitoru kombinací neoadjuvantní i adjuvantní terapie. Pembrolizumab byl podáván s chemoterapií neoadjuvantně, celkem 4 cykly a poté samotný pembrolizumab adjuvantně 13 dávek u pacientů s resekabilním NSCLC stadia II–IIIB. Výsledky ukázaly, že přidání pembrolizumabu k neoadjuvantní chemoterapii významně zlepšilo přežití bez známek choroby (event-free survival, EFS) ve srovnání se samotnou chemoterapií, s HR 0,58 (95% CI: 0,46–0,72; p < 0,001). Medián EFS nebyl v rameni s pembrolizumabem dosažen, zatímco ve skupině s chemoterapií činil 17 měsíců. Kromě toho bylo pozorováno zlepšení patologické kompletní odpovědi (pCR), kdy 18 % pacientů dosáhlo pCR oproti 4 % ve skupině s chemoterapií (p < 0,001). Z podání této léčby profitovali s lepšími výstupem zejména ti pacienti, kteří dosáhli na pCR nebo MPR a dalším benefitem u EFS byla pozitivita exprese PD-L1. [72, 77]



Obraz 22: Kaplan-Meierovy křivky pro EFS s HR 0,58 ve studii KEYNOTE-671. [73]

Studie AEGEAN byla fáze III, která také zkoumala perioperační léčbu, podáván byl durvalumab v kombinaci s chemoterapií u pacientů s resekabilním NSCLC stadia II–IIIB. Výsledky ukázaly, že kombinace významně zlepšila míru patologické kompletní odpovědi (pCR) na 17,2 % oproti 4,3 % u samotné

chemoterapie. Medián přežití bez události (EFS) nebyl ve skupině s durvalumabem dosažen, zatímco u placeba činil 25,9 měsíce (HR 0,68; p = 0,0039). Bezpečnostní profil durvalumabu byl příznivý a perioperační podávání nenarušilo chirurgické výkony. Přestože analýza celkového přežití (OS) zatím neprokázala signifikantní rozdíl, výsledky naznačují pozitivní trend ve prospěch durvalumabu. Studie potvrdila význam perioperační imunoterapie v léčbě operabilního NSCLC, v tomto případě s benefitem na EFS i pCR u exprese PD-L1 pozitivní i negativní. [78]

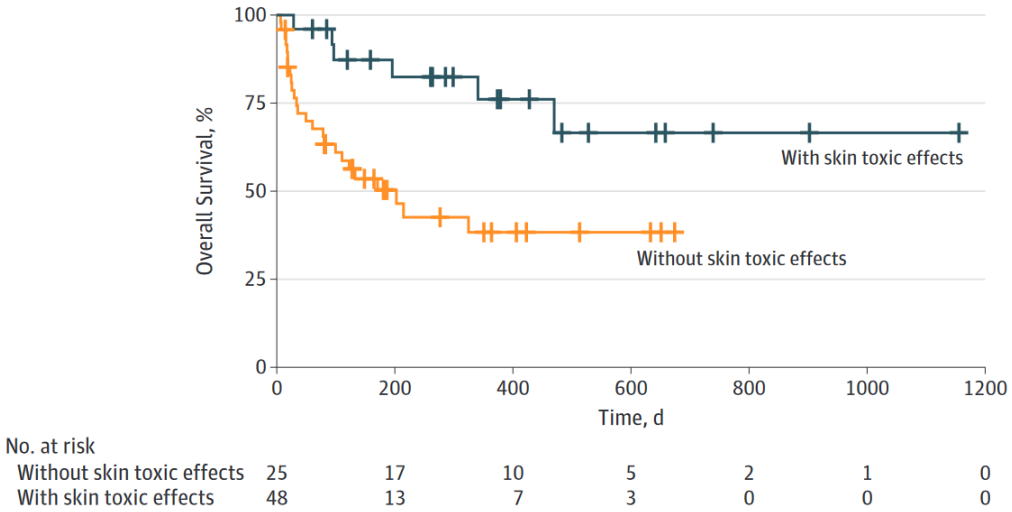


Obraz 23: Kaplan-Meierovy křivky pro DFS ve studii AEGEAN. [78]

3.3. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky protinádorové imunoterapie

Imunoterapie, na rozdíl od systémového působení cytotoxické chemoterapie, od kterého se odvíjí i jeho mechanismus vzniku nežádoucích účinků léčby, má svá specifika, z hlediska léčebné odpovědi a nežádoucích účinků. Léčebná odpověď navozená narušením imunotolerance vůči nádoru může být provázena nežádoucím porušením tolerance vlastních tkání imunitním systémem a svou povahou se blíží autoimunitním onemocněním. S tím tedy souvisí rozvoj imunitně podmíněných nežádoucích účinků léčby, které mohou být orgánově specifické či orgánově nespecifické s možností postižení téměř kterékoliv tělní struktury. [79]

Nežádoucí účinky nemusí být pouze znakem toxicity léčby, Existují důkazy o tom, že výskyt některých nežádoucích účinků imunoterapie může být příznivým prediktorem léčebné odpovědi. Tento jev byl zdokumentován u léčby PD-1/PD-L1 inhibitory. Tento vztah jsme zkoumali i v jedné z našich prací. [5] Poprvé byl tento jev prezentován na souboru pacientů, u nichž byla prokázána spojitost léčebné odpovědi s výskytem kožních irAE při léčbě nivolumabem. [80] V další retrospektivní studii byl prokázán efekt na DCR, ORR, PFS i OS u nemocných s irAE při léčbě nivolumabem oproti těm, kteří byli bez NÚ. [81] Tento efekt nebyl pozorován u pacientů, kteří vyvinuli irAE typu pneumonitidy, kolitidy či hepatitidy. Byl již popsán vliv na celkové přežití u pacientů léčených pro NSCLC s kožními nežádoucími účinky. Šlo o soubor 73 pacientů léčených nivolumabem, kde byla porovnávána skupina 25 pacientů, kteří vyvinuli kožní toxicitu, oproti 48 pacientům bez kožní toxicity. Výsledkem bylo zvýšené přežívání pacientů s kožními projevy NÚ, přežití v 1. roce léčby u této skupiny bylo 76 % versus 38 % u pacientů bez kožních NÚ. Tento vztah je znázorněn v následujícím grafu. [82]



Obraz 24: Srovnání celkového přežití pacientů s kožními irAE a bez nich. [82]

3.3.1. Etiopatogeneze

Ve stručnosti se molekuly PD-1/PD-L1 a CTLA-4 účastní inhibičních pochodů ovlivňujících aktivitu T-buněk. Checkpoint inhibitory blokují inhibiční signály imunitního systému, což vede k reaktivaci efektorových T-lymfocytů a omezení supresorové aktivity regulačních T-buněk (Treg). Výsledkem je posílení protinádorové imunitní odpovědi. To za normálních okolností vede k toleranci vlastních tkání a brání tak autoimunitním odpovědím a excesivním reakcím na patogenní podněty. Protinádorová imunoterapie založená na imunitních checkpoint inhibitorech (ICI) tento mechanismus blokuje, čímž narušuje únikový mechanismus nádorů, které se právě nadprodukcí inhibičních molekul PD-1, PD-L1 a CTLA-4 snaží uniknout před imunitním dohledem imunitního systému. Inhibice checkpoint inhibitory však vede k vychýlení z rovnovážného stavu, který je obvykle dán snahou o zachování přiměřené tolerance k vlastním tkáním při současném zachování adekvátní imunitní odpovědi. Tato nerovnováha ve prospěch zvýšené aktivace imunitního systému, jehož cílem je překonání imunotolerance vůči nádoru, může mít za následek rozvoj nežádoucích účinků podobných autoimunitním reakcím – imunitně podmíněným (mediovaným) nežádoucím účinkům (irAEs). Léčba inhibitory kontrolních bodů však může aktivovat i dosud léčená nebo latentní autoimunitní onemocnění. Přehled postižení jednotlivých orgánových systémů si představíme dále. [83]

Léčba checkpoint inhibitory je spojena s výskytem imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs), jejichž incidence se liší v závislosti na typu použitého inhibitoru a léčebném režimu. Na základě výsledků registračních studií si shrneme v následujících odstavcích incidenci irAEs.

V monoterapii u anti-PD-1/PD-L1 inhibitorů (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) se celková incidence irAEs všech stupňů pohybuje mezi 60–77 %, přičemž nejnižší byla zaznamenána u nivolumabu (60–70 %) ve studiích CheckMate 017 a CheckMate 057.[33, 34] Nejvyšší incidence potom byla u pembrolizumabu (76,6 %) ve studii KEYNOTE-024. [42] Atezolizumab měl ve studii OAK celkovou incidenci 66 %. [48] Závažné irAEs (stupně 3–4) se vyskytují u 7–31 % pacientů. Nejnižší výskyt byl pozorován u nivolumabu (7–10,5 %), mírně vyšší u atezolizumabu (15 %) a nejvyšší u pembrolizumabu (31,2 %). [33, 34, 42, 48]

Kombinovaná imunoterapie checkpoint inhibitory vede k vyšší incidenci imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Při kombinaci nivolumabu s ipilimumabem (anti-CTLA-4 + anti-PD-1) jsou irAEs častější a závažnější. Celková incidence irAEs (všechny stupně) u této kombinace dosahuje 90–95 %, jak bylo prokázáno ve studiích CheckMate 9LA (kombinace nivolumabu + ipilimumabu + chemoterapie). Závažné irAEs (stupně 3–4) se při této kombinaci vyskytují až u 40–50 % pacientů, přičemž ve studii CheckMate 9LA dosáhla incidence závažných irAEs 48 %. [39]

Výsledky těchto registračních studií jsou v souladu s metaanalýzami, které udávají celkovou incidenci irAEs pro anti-PD-1/PD-L1 terapii mezi 66–75 % [84] a pro anti-CTLA-4 terapii až 90 %. [85] Závažné irAEs se dle metaanalýz vyskytují u 10–20 % pacientů léčených anti-PD-1/PD-L1 terapií a až u 30–50 % pacientů léčených kombinací anti-PD-1 a anti-CTLA-4 inhibitorů. [39]

Rozdíly v incidenci mohou být ovlivněny typem nádoru, dávkováním léčiva a charakteristikami pacientů. Monitorování a včasná identifikace irAEs jsou klíčové pro optimalizaci léčebných výsledků a minimalizaci potenciálních komplikací. [83]

Mezi mechanismy, které se účastní vzniku imunitně podmíněných nežádoucích účinků se předpokládá účast těchto pochodů:

- Zvýšená T-buněčná aktivita směřující proti antigenům nejen na nádorových, ale i na zdravých buňkách.
- Nárůst hladiny preexistujících autoprotilátek a zvýšená exprese proinflamatorních cytokinů.
- Komplementem mediovaný zánět v důsledku vazby CTLA-4 inhibitoru na CTLA-4 receptor exprimovaný ve zdravé tkáni.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky se mezi jednotlivými checkpoint inhibitory značně podobají, avšak při léčbě anti-CTLA-4 vznikají dříve a bývají závažnější než u anti-PD-1 či anti-PD-L1. Závislost mezi nežádoucími účinky a dávkou jsou potvrzeny pro léčbu anti-CTLA-4. Jak již bylo zmíněno, tak riziko rozvoje irAEs je vyšší u kombinovaných režimů, zejména při současném podání anti-CTLA-4 a anti-PD-1/PD-L1. [83]

3.3.2. Přehled projevů nežádoucích účinků a jejich management

V této kapitole se zaměříme na nežádoucí účinky protinádorové imunoterapie založené na checkpoint inhibitorech. Nežádoucí účinky mohou postihnout téměř jakoukoliv část těla či orgánový systém. Předvídat výskyt těchto nežádoucích účinků je téměř nemožné. Jakákoliv nově vzniklá odchylka, a to jak během léčby, tak i po jejím ukončení, by měla být vždy důkladně vyšetřena s ohledem na možnou souvislost s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky léčby. [83]

Péče o pacienty s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky musí být komplexní. K rychlému stanovení diagnózy a zajištění optimální léčby je nutný interdisciplinární přístup. Základem je včasné stanovení diagnózy, zároveň je nutné brát v potaz to, že u jednoho pacienta se může vyvinout vícero irAEs. Jejich zvládání se odvíjí i od kvalitně stanoveného stupně tíže irAE dle jednotlivých orgánových soustav, jak bude uvedeno níže. Důležitá je také důkladná edukace pacienta, jeho rodiny a zejména lékařů prvního kontaktu, kteří se s touto léčbou běžně nesetkávají. [83]

Obecně tyto nežádoucí účinky můžeme rozdělit na orgánově specifické či nespecifické a časné či pozdní. V rámci registračních studií k jednotlivým ICI byly pozorovány tyto NÚ:

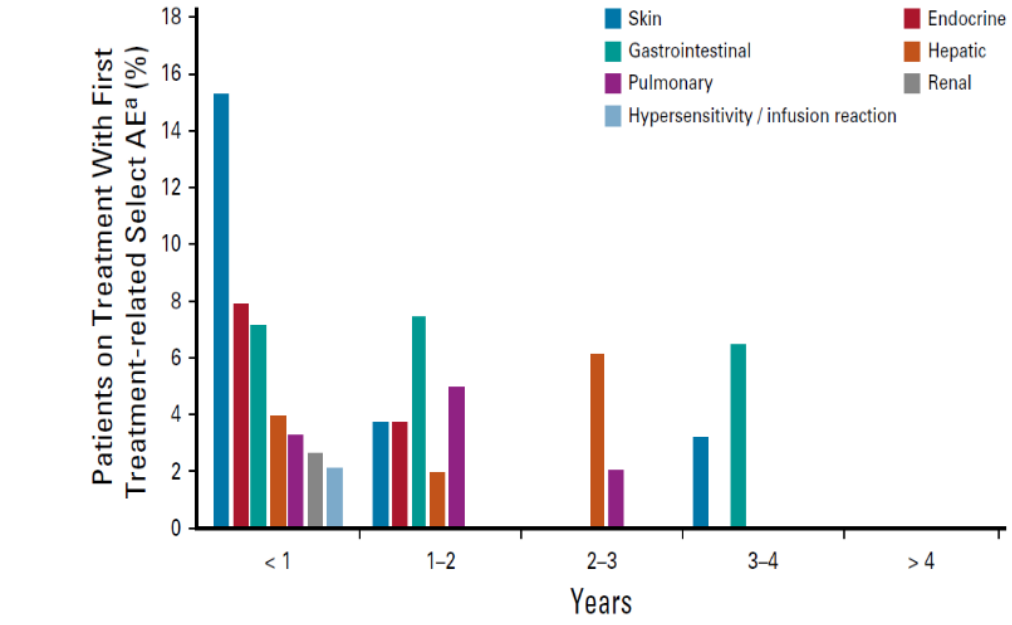
Dle symptomů (výskyt u více než 10 % pacientů, léčba v monoterapii):

- Únava
- Muskuloskeletární bolest
- Průjem
- Nauzea
- Kašel
- Vyrážka
- Dyspnoe
- Svědění
- Snížená chuť k jídlu
- Zácpa
- Bolest břicha
- Infekce horních cest dýchacích
- Artralgie
- Pyrexie
- Zvracení
- Bolest hlavy
- Edém

Imunitně podmíněné:

- Imunitně podmíněná pneumonitida
- Imunitně podmíněná kolitida
- Imunitně podmíněná hepatitida
- Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce
- Imunitně podmíněná endokrinopatie
- Imunitně podmíněné kožní projevy
- Imunitně podmíněná myokarditida
- Další podmíněné nežádoucí účinky

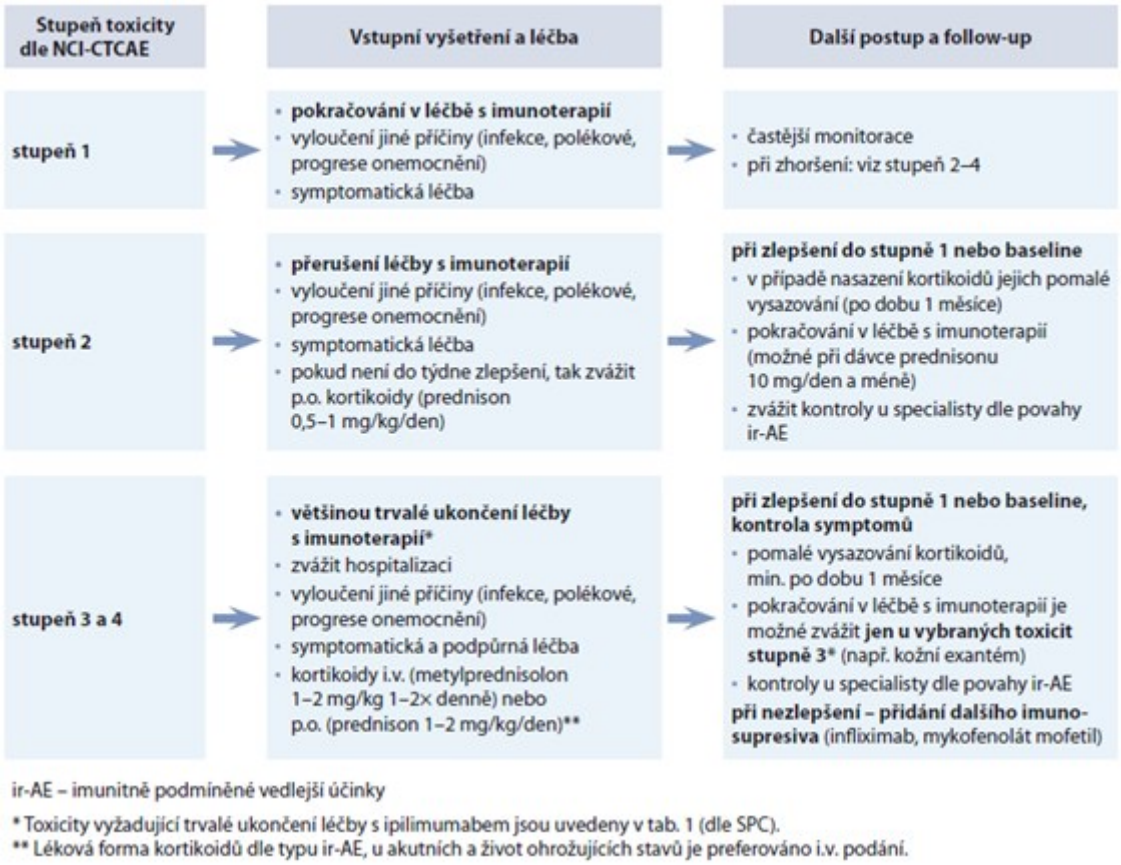
Ačkoliv predikovat rozvinutí irAE je velmi obtížné, na grafu níže můžeme vidět výskyt NÚ u pacientů v dlouhodobé sledování při léčbě nivolumabem (obraz 25). V této studii byl výskyt NÚ velmi dobře zdokumentován a dává nám cenné informace, kdy můžeme výskyt irAEs očekávat. Četnost těchto nežádoucích účinků se může lišit v jednotlivých letech po zahájení imunoterapie. Nejvyšší četnost NÚ byla zaznamenána v prvním roce, přičemž nejčastější byly kožní, endokrinní a gastrointestinální projevy. [36]



Obraz 25: Výskyt irAE v dlouhodobém sledování studií CheckMate 017 a 057. [36]

K hodnocení a zvládání imunitně podmíněných nežádoucích účinků byla vypracována doporučení, která jsou závislá na určení stupně toxicity. Tento stupeň podmiňuje rozhodnutí o přerušení nebo ukončení léčby. Pro klasifikaci stupně závažnosti toxicity se používají Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) verze 5.0, z nichž vychází doporučení dále uvedená v textu. [6, 86, 87]Léčba kortikosteroidy by měla být postupně snižována alespoň po dobu 4–6 týdnů, protože rychlé vysazení může vést k rebound fenoménu a rekurenci irAE až u 30 % pacientů. [87] Po ukončení kortikoterapie může dojít k recidivě obtíží. V případě kortikorezistence je možná léčba biologiky (infliximab), methotrexátem,

mykofenolát mofetilem nebo dalšími alternativními imunosupresivy, jejichž podrobnosti jsou uvedeny dále. [83, 86–88]



Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE	Vstupní vyšetření a léčba	Další postup a follow-up
stupeň 1	• **pokračování v léčbě s imunoterapií** • vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progrese onemocnění) • symptomatická léčba	• častější monitorace • při zhoršení: viz stupeň 2–4
stupeň 2	• **přerušení léčby s imunoterapií** • vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progrese onemocnění) • symptomatická léčba • pokud není do týdne zlepšení, tak zvážit p.o. kortikoidy (prednison 0,5–1 mg/kg/den)	**při zlepšení do stupně 1 nebo baseline** • v případě nasazení kortikoidů jejich pomalé vysazování (po dobu 1 měsíce) • pokračování v léčbě s imunoterapií (možné při dávce prednisonu 10 mg/den a méně) • zvážit kontroly u specialisty dle povahy ir-AE
stupeň 3 a 4	• **většinou trvalé ukončení léčby s imunoterapií*** • zvážit hospitalizaci • vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progrese onemocnění) • symptomatická a podpůrná léčba • kortikoidy i.v. (metylprednisolon 1–2 mg/kg 1–2× denně) nebo p.o. (prednison 1–2 mg/kg/den)**	**při zlepšení do stupně 1 nebo baseline, kontrola symptomů** • pomalé vysazování kortikoidů, min. po dobu 1 měsíce • pokračování v léčbě s imunoterapií je možné zvážit **jen u vybraných toxicit stupně 3*** (např. kožní exantém) • kontroly u specialisty dle povahy ir-AE **při nezlepšení – přidání dalšího imunosupresiva** (infliximab, mykofenolát mofetil)

ir-AE – imunitně podmíněné vedlejší účinky

* Toxicity vyžadující trvalé ukončení léčby s ipilimumabem jsou uvedeny v tab. 1 (dle SPC).
** Léková forma kortikoidů dle typu ir-AE, u akutních a život ohrožujících stavů je preferováno i.v. podání.

Tabulka 3: Obecná doporučení pro řešení irAE. [88]

Při očekávané delší terapii kortikosteroidy, zejména při vyšších dávkách nebo při podávání po dobu delší než 12 měsíců, je doporučeno zahájit profylaxi gastrointestinálních komplikací podáváním inhibitorů protonové pumpy, zejména u pacientů se zvýšeným rizikem peptických vředů (například při současném podávání nesteroidních antirevmatik). K prevenci osteoporózy je nezbytná suplementace vápníku a vitaminu D, protože dlouhodobá léčba kortikosteroidy je spojena se zvýšeným rizikem úbytku kostní hmoty. V rámci prevence infekčních komplikací, zejména pneumocystové pneumonie, je profylaxe doporučena u pacientů léčených vysokými dávkami kortikosteroidů nebo s dalšími rizikovými faktory. Na profylaktické podávání antimykotik nejsou stanovena jednoznačná doporučení, a proto jejich použití závisí na individuálním rizikovém profilu pacienta a zvyklostech konkrétního pracoviště. [89]

K bezprostředním reakcím při podávané infuzní léčbě nebo bezprostředně po ní může dojít na podkladě hypersenzitivní nebo alergické reakce. V případě závažné hypersenzitivní reakce, jako je bronchospasmus (projevující se dušností, pískoty, stridorem), těžká hypotenze nebo anafylaxe (synkopa, inkontinence, otok jazyka, bolest břicha, zvracení, průjem), která může nastat již během infuze, je nutné okamžitě postupovat podle standardního protokolu pro léčbu anafylaxe. Léčba zahrnuje aplikaci adrenalinu v dávce 0,3 mg intramuskulárně, kterou lze v případě potřeby opakovat po 5–15 minutách. Současně se podává methylprednisolon v dávce 1 mg/kg intravenózně a antihistaminika. Důležitá je také oxygenoterapie a tekutinová resuscitace krystaloidními roztoky. Při těžké reakci je indikována hospitalizace a monitorace minimálně po dobu 24 hodin. [90] V případě mírné reakce, jako je kopřivka, svědění, teplota, závratě, nevolnost nebo zvracení, je doporučeno okamžité přerušení infuze, podání antihistaminika a v případě výraznější reakce i intravenózní aplikace kortikosteroidu, obvykle methylprednisolonu v dávce 40 mg. Po odeznění obtíží lze léčbu obnovit sníženou rychlostí infuze a pacienta pečlivě monitorovat. Poté se před dalším podáním checkpoint inhibitoru doporučuje premedikace alespoň antihistaminikem. [87, 90, 91]

Algoritmus sledování pacientů během imunoterapie checkpoint inhibitory:

Doporučený algoritmus monitorace a sledování pacienta:

- **Před zahájením léčby:** Kompletní anamnéza, vyšetření KO, jaterní testy, kreatinin, TSH, fT4, glukóza, screening autoimunity (štítná žláza, revmatologie).
- **První 3 měsíce léčby (fáze nejvyšší incidence irAEs)**:
    - Klinické kontroly před každým cyklem (anamnéza, fyzikální vyšetření, laboratorní odběry)
    - V případě symptomů urgentní doplnění specifických vyšetření (EKG, ECHO, CT plic, MR mozku atd.)
- **Po 3 měsících léčby (pokračovací fáze)**:

    - Kontroly každé 4–6 týdnů nebo před každou aplikací léčby
    - Laboratorní monitoring dle klinických příznaků a anamnézy pacienta
    - Edukace pacienta pro včasné hlášení nových obtíží
- **Po ukončení léčby ICI**:
    - Kontroly pokračují po dobu minimálně 12 měsíců (klinické, laboratorní a zobrazovací kontroly dle závažnosti prodělaných irAE) [6, 86, 87]

Prediktory vzniku irAEs a preventivní opatření

Rizikové faktory vzniku irAE:

- Vyšší věk pacienta
- Předchozí autoimunitní choroby (zejména revmatické či endokrinní)
- Kombinovaná imunoterapie (anti-CTLA-4 + anti-PD-1)
- Genetické predispozice (některé HLA typy, např. HLA-DR4 u artritid)
- Změny mikrobiomu (např. Bacteroides vs. Firmicutes)

Preventivní opatření**:**

- Screening autoimunitních onemocnění před zahájením léčby (zejména tyreoidální a revmatologický screening)
- Edukace pacienta o časných příznacích irAE
- Pravidelná monitorace klinického a laboratorního stavu během léčby [6, 86, 87, 89]

Kožní toxicita

Kožní toxicita je nejčastějším imunitně podmíněným nežádoucím účinkem při terapii inhibitory kontrolních bodů imunity. Vyskytuje se až u více než 50 % pacientů léčených ICI, přičemž nejběžnějším projevem je makulopapulózní exantém, často doprovázený svěděním (pruritus). Další běžné projevy zahrnují lichenoidní reakce a vitiligo (zejména u pacientů s melanomem, incidence 5–25 %, které se neléčí, ale vyžaduje ochranu před UV zářením). Mezi vzácnější, ale závažné projevy patří psoriatické projevy, bulózní pemfigoid, pyoderma gangrenosum, Sweetův syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza a vaskulitida. [6, 86, 87]

Nejčastější projevy kožní toxicity se obvykle objevují během prvních 6 týdnů léčby (typicky již od 3. týdne léčby s maximem okolo 6. týdne). [6, 83, 88]

Grade 1

- Postiženo méně než 10 % povrchu kůže s mírnými příznaky (pruritus, pálení).
- Management: pokračování imunoterapie, lokální kortikoidy nízké intenzity (např. hydrokortison), antihistaminika (bilastin), emoliencia, ochrana před UV zářením.
- Monitorace stavu, při zhoršení postup jako u vyššího stupně. [6, 86, 87]

Grade 2:

- Postižení 10–30 % povrchu nebo omezující denní aktivity.
- Zvážit přerušení imunoterapie.
- Lokální kortikoidy střední až vysoké síly (např. betametazon, mometazon, klobetazol), antihistaminika, emoliencia.
- Při absenci zlepšení během týdne zvážit systémové kortikoidy (prednison 0,5–1 mg/kg/den), postupné snižování minimálně po dobu 4 týdnů. [6, 86, 87]

Grade 3:

- Postižení >30 % povrchu nebo závažnější symptomy (puchýře, ulcerace, silné svědění).
- Nutné přerušení imunoterapie, zvážení hospitalizace, vyšetření dermatologem, zvážit kožní biopsii.
- Lokální kortikoidy vysoké účinnosti, systémové kortikoidy (prednison či methylprednisolon i.v./p.o.) při absenci rychlého zlepšení.
- Pokračování imunoterapie možné po zlepšení na grade 1. [6, 86, 87]

Grade 4:

- Rozsáhlé postižení (>30 % povrchu) s těžkými symptomy (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza).

- Trvalé ukončení imunoterapie, nutná hospitalizace, systémové kortikoidy i.v. (methylprednisolon 1–2 mg/kg/den).
- V případě kortikorezistence biologická léčba infliximabem (5 mg/kg i.v.) nebo tocilizumabem (8 mg/kg i.v. každé 3 týdny).
- Postupná redukce kortikoidů během minimálně 4 týdnů. [6, 86, 87]

Specifické situace:

- U potvrzeného bulózního pemfigoidu je podle doporučeného postupu NCCN (National Comprehensive Cancer Network) možné zvážit biologickou léčbu rituximabem nebo dupilumabem. [86]
- Vitiligo vyžaduje pouze fotoprotekci, léčba obvykle není nutná. [86, 87]

Monitorace a follow-up:

- Pravidelné kontroly dermatologem, individuální zhodnocení obnovení imunoterapie dle závažnosti irAE. [6, 86, 87]

Gastrointestinální, jaterní a pankreatická toxicita

Gastrointestinální (GIT) systém představuje druhou nejčastější oblast postiženou imunitně podmíněnými nežádoucími účinky (irAE) při léčbě inhibitory kontrolních bodů imunity (ICI). Mezi nejčastější projevy patří průjem, jako klinický korelát autoimunitní enterokolitidy, s incidencí od 1 % u monoterapie anti-PD-1/PD-L1 až po 25 % při kombinované terapii anti-CTLA-4 a anti-PD-1. [6, 86, 87] Histologicky připomíná idiopatické střevní záněty (IBD), avšak typicky s dominancí neutrofilní infiltrace na rozdíl od lymfocytární infiltrace u IBD. [6] Častěji se vyskytuje při terapii anti-CTLA-4 než při léčbě anti-PD-1 či anti-PD-L1, kde jsou také častější závažnější projevy (grade 3–4). [6, 86, 87]

Rizikovými faktory autoimunitní kolitidy jsou především složení střevního mikrobiomu a užívání nesteroidních antiflogistik. Pacienti s vyšším zastoupením Bacteroides mají nižší incidenci toxicity, ale lepší terapeutické výsledky ve smyslu přežití bez progrese a celkového přežití. [87]

Diagnostika:

Je nutné vyloučit infekční příčinu průjmů (zejména infekci Clostridium difficile), provést mikrobiologické a parazitologické vyšetření stolice a vyloučit metastázy či jiné strukturální příčiny pomocí CT (výpočetní tomografie) břicha a kolonoskopie. [6, 86, 87]

Management dle stupně závažnosti (dle CTCAE v5.0):

Grade 1:

- <4 řídké stolice denně, dobrý celkový stav.
- Symptomatická léčba (loperamid max. 16 mg/den), hydratace, substituce elektrolytů.
- Pokračování v imunoterapii možné. [6, 86, 87]

Grade 2:

- 4–6 stolic denně, bolesti břicha, hlen či krev ve stolici.
- Přerušení imunoterapie, zvážení kolonoskopie a zobrazovacích metod (RTG, UZ, CT).
- Symptomatická léčba (loperamid), při přetrvávajících obtížích systémové kortikoidy (prednison 0,5–1 mg/kg/den s postupnou redukcí).
- Monitorace stavu každé 2–3 dny. [6, 86, 87]

Grade 3–4:

- ≥7 stolic denně, horečka, ileus, riziko perforace.

- Trvalé ukončení imunoterapie, nutná hospitalizace, urgentní kolonoskopie a CT břicha.
- Intravenózní kortikoidy (methylprednisolon 1–2 mg/kg/den), hydratace, parenterální výživa.
- Při absenci zlepšení do 3–5 dnů nasazení infliximabu (5 mg/kg každé 2 týdny), případně vedolizumabu (300 mg i.v.), mykofenolát mofetilu či ustekinumabu.
- Chirurgická konzultace při známkách komplikací (perforace, ileus). [6, 86, 87, 89]

Americká společnost klinické onkologie (ASCO) doporučuje trvalé přerušení anti-CTLA-4 při toxicitě stupně 3–4, zatímco léčba anti-PD-1/PD-L1 může pokračovat po zlepšení na stupeň 1. [89]

Jaterní toxicita:

Jaterní toxicita (autoimunitní hepatitida) se vyskytuje u 5–10 % pacientů léčených monoterapií a až u 25–30 % pacientů na kombinované terapii. Vždy je nutné vyloučit infekční etiologii a metastatické postižení. [6, 86, 87]

Grade 1:

- Zvýšení transaminláz <3× horního limitu normy (ULN), bilirubin <1,5× ULN.
- Pokračování léčby, monitorace laboratorních parametrů. [6, 86, 87]

Grade 2:

- Zvýšení transaminláz 3–5× ULN, bilirubin 1,5–3× ULN.
- Přerušení léčby, vyloučení hepatotoxických léků a alkoholu, zobrazovací vyšetření jater (USG, CT).
- Prednison 1 mg/kg/den při přetrvávajícím zvýšení transaminláz, postupná redukce. [6, 86, 87]

Grade 3:

- Zvýšení transamináz 5–20× ULN, bilirubin 3–5× ULN.
- Hospitalizace, prednison 1 mg/kg/den (při normálním bilirubinu), methylprednisolon 2 mg/kg i.v. (při hyperbilirubinémii). [6, 86, 87]

Grade 4:

- Zvýšení transamináz >20× ULN, bilirubin >5× ULN.
- Nutné ukončení imunoterapie, konzultace hepatologa, jaterní biopsie.
- Léčba methylprednisolonem 2 mg/kg i.v., v případě rezistence mykofenolát mofetil (2×1000 mg denně), takrolimus jako další linie (infliximab se nedoporučuje). [6, 86, 87]

Zlepšení jaterní toxicity lze očekávat do 6 týdnů od zahájení léčby. [86, 87, 92]

Pankreatická toxicita

Pankreatická toxicita (imunitní pankreatitida) je vzácná (incidence 0,5–4 %), projevuje se elevací lipázy a amylázy, bolestmi břicha, nauzeou, zvracením a může imitovat akutní pankreatitidu. Nutné je vyloučit biliární či alkoholovou etiologii. Léčba se odvíjí od stupně toxicity – při grade ≥2 přerušení léčby ICI, kortikoidy v dávce 0,5–1 mg/kg/den s postupnou redukcí dávky. [6, 86, 87]

Plicní toxicita

Imunitně podmíněná plicní toxicita patří mezi méně časté, ale potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky léčby inhibitory kontrolních bodů imunity (ICI). Celková incidence pneumonitidy při terapii checkpoint inhibitory se pohybuje v rozmezí 2–5%, závisí však na konkrétním typu léčby a je vyšší při použití anti-PD-1 oproti anti-PD-L1 léčbě, nejvyšší výskyt pak bývá pozorován při kombinované terapii. [6, 86, 87, 89]

Klinický obraz a diagnostika

Typickým projevem plicní toxicity je pneumonitida s nejčastějšími příznaky, jako jsou dušnost (zejména námahová), suchý kašel, hypoxie, případně febrilie či bolesti na hrudi. Časový interval manifestace symptomů je variabilní, medián vzniku pneumonitidy je přibližně 2,8 měsíce od zahájení imunoterapie, ale případy se mohou objevit i výrazně opožděně (více než rok po zahájení léčby). [6, 86, 87]

Diagnóza pneumonitidy je stanovena per exclusionem – je nutné vždy důsledně vyloučit jiné možné příčiny:

- Infekční pneumonie (bakteriální, virová, mykotická, pneumocystová)
- Poradiační pneumonitida
- Intersticiální plicní nemoci (sarkoidóza aj.)
- Plicní embolie
- Progrese nádorového onemocnění (zejména karcinomatózní lymfangoitida)
- Exacerbace nemoci s bronchiální obstrukcí (CHOPN, astma bronchiale)
- Tuberkulóza
- Kardiální příčiny (plicní edém)

Diagnostika by měla zahrnovat:

- CT/HRCT hrudníku – zlatý standard (typický obraz: opacity typu mléčného skla nebo intersticiální změny)
- RTG hrudníku – úvodní orientační vyšetření
- Pulsní oxymetrie, případně krevní plyny
- Mikrobiologická vyšetření: nosní stěr, kultivace sputa, hemokultury
- Bronchoskopie s bronchoalveolární laváží (BAL) – v indikovaných případech (BAL s převahou lymfocytů, vyloučení infekční etiologie), biopsie pouze při diagnostických nejasnostech a dobrém klinickém stavu pacienta.
- Konzultace pneumologa je vhodná minimálně od stupně 2. [6, 86, 87]

Management plicní toxicity se odvíjí od stupně závažnosti dle CTCAE v5.0:

Grade 1

- Asymptomatický pacient, radiologický nález v rozsahu <25 % plicního parenchymu.
- Doporučeno odložení imunoterapie o 2–4 týdny, monitorace klinických symptomů a saturace kyslíku každé 2–3 dny.
- Kontrolní CT za 3–4 týdny. [6, 86, 87]

Grade 2

- Symptomy: dušnost, kašel, bolesti na hrudi, postižení 25–50 % plicního parenchymu.
- Přerušení imunoterapie do redukce obtíží na ≤ grade 1.
- Vhodné je provést HRCT, případně bronchoskopii s BAL.
- Zahájení systémové kortikoterapie (prednison 1 mg/kg/den p.o.) co nejdříve.
    - Pokud nedojde ke zlepšení do 2–3 dnů, postupovat dle grade 3.
    - Po zlepšení dávky postupně redukovat alespoň po dobu 4–6 týdnů.
- Týdenní monitorace (klinická, RTG, krevní obraz).
- Zvážit empirickou antibiotickou terapii, pokud je suspektní infekční etiologie nebo není vyloučena infekce. [6, 86, 87]

Grade 3

- Těžké symptomy s postižením více než 50 % parenchymu plic nebo hypoxémie vyžadující kyslíkovou terapii.
- Okamžité ukončení léčby checkpoint inhibitory, hospitalizace, iniciální HRCT, bronchoskopie s BAL dle stavu.
- Léčba methylprednisolonem 2–4 mg/kg/den i.v. s pomalou redukcí po dobu 6–8 týdnů.
- Empirické podání širokospektrých antibiotik (parenterálně nebo perorálně).
- Při nedostatečné odpovědi během 48–72 hodin zahájit druholiniovou imunosupresi:

- Infliximab 5 mg/kg i.v.
- Mykofenolát mofetil (zejména při současné hepatotoxicitě)
- Cyklofosfamid (méně často). [6, 86, 87]

Grade 4

- Život ohrožující respirační selhání, syndrom akutní dechové tísně (ARDS), nutnost umělé plicní ventilace (UPV).
- Trvalé ukončení imunoterapie.
- Neodkladná hospitalizace na jednotce intenzivní péče (JIP).
- Okamžité zahájení vysokodávkové kortikoterapie (methylprednisolon 2–4 mg/kg/den i.v.), pomalé vysazování během alespoň 6–8 týdnů.
- Nezbytná je širokospektrá antibiotická léčba a intenzivní podpůrná péče (oxygenoterapie, UPV).
- Při selhání kortikoidů nutné časné zahájení biologické léčby infliximabem, eventuálně mykofenolát mofetilem či cyklofosfamidem. [6, 86, 87, 89]

Dlouhodobý follow-up

Po odeznění akutních projevů je doporučena postupná redukce kortikoidů (nejméně 4–8 týdnů), aby se zabránilo rebound fenoménu a rekurenci plicní toxicity. Následně je nutné dlouhodobé sledování (klinické kontroly, spirometrie, eventuálně kontrolní HRCT), zejména při vyšším stupni toxicity (grade 3–4). Imunoterapie může být v některých případech znovu zahájena jen po důkladném individuálním zhodnocení poměru přínosů a rizik. [6, 86, 87]

Imunitně podmíněné endokrinní dysfunkce

Endokrinopatie jsou méně častými projevy imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs), avšak na rozdíl od jiných toxicit se často manifestují s opožděním (až několik měsíců od zahájení léčby) a jejich incidence v čase výrazně neklesá, ale spíše vykazuje charakter plató. Nejčastější jsou poruchy štítné žlázy a

hypofýzy, méně často se vyskytuje primární adrenální insuficience nebo diabetes mellitus 1. typu. [6, 86, 87, 89]

Endokrinopatie bývají ve většině případů ireverzibilní a vyžadují celoživotní substituční léčbu a dispenzarizaci endokrinologem.

Při podezření na endokrinní toxicitu se opíráme především o:

- **Anamnézu**: rodinná a osobní anamnéza autoimunitních endokrinopatií.
- **Symptomy**: slabost, únava, bolesti hlavy, změny nálad, gastrointestinální obtíže, febrilie, poruchy zraku nebo pokles libida.
- **Laboratorní diagnostiku**: stanovení hormonů štítné žlázy (TSH, fT3, fT4, anti-TPO), ACTH, ranní kortizol, testosteron (u mužů), FSH a LH (u žen).
- **Zobrazovací metody**: MRI mozku se zaměřením na hypofýzu, CT či USG štítné žlázy a nadledvin pro vyloučení strukturálních změn nebo metastáz [6, 86, 87, 89]

Hypofyzitida

Hypofyzitida je nejčastější při léčbě anti-CTLA-4 (ipilimumab, incidence až 10 %), s typickým nástupem mezi 7.–20. týdnem léčby. Typicky vede k hypopituitarismu v několika hormonálních osách – zejména kortikotropní, tyreotropní a gonadotropní. Velmi vzácně se může vyskytnout diabetes insipidus nebo Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). MRI mozku může být normální až ve třetině případů. [6, 86, 87]

Léčba a management:

- Základním postupem je trvalá substituce deplece hormonů:

- Sekundární adrenální insuficience (nízké ACTH a kortizol) – hydrokortizon 20 mg ráno + 10 mg večer, s navýšením při stresových situacích (operace, infekce).
- Centrální hypotyreóza (nízké TSH, nízké fT4) – substituční léčba levotyroxinem.
- Gonadotropní insuficience – substituce dle příslušných hormonálních deficitů (testosteron u mužů, estrogeny u žen při symptomatologii).

Vysoké dávky kortikoidů (0,5–1 mg/kg prednisonu či methylprednisolonu) jsou indikované jen při těžších symptomech jako silné bolesti hlavy, poruchy visu, hypotenze, iontový rozvrat nebo významná únava. Imunoterapii je možno po substituci bezpečně pokračovat. [6, 86, 87]

Poruchy funkce štítné žlázy

Tyreoidální dysfunkce je nejčastější endokrinní irAE s incidencí až 20 %. Častější je hypotyreóza, která se většinou projeví pouze laboratorně zvýšeným TSH a sníženými hladinami fT3 a fT4. Léčba spočívá v celoživotní substituci levotyroxinem s postupnou titrací dávky. [6, 86, 87, 89]

Hypertyreóza bývá většinou přechodná (autoimunitní thyroiditida). Doporučená léčba je symptomatická – betablokátory (atenolol, propranolol). Tyreostatika (např. carbimazol) jsou vhodná pouze u pacientů s pozitivními protilátkami proti TSH receptoru (Graves-Basedowova nemoc), což by mělo být vždy vyšetřeno. Z iniciální tyreotoxikózy se většinou postupně vyvíjí hypotyreóza. [6, 86, 87, 89]

U hyper- ani hypotyreózy obecně není kontraindikováno pokračování v imunoterapii, přerušení léčby je doporučeno pouze při těžké symptomatologii do úpravy klinického stavu a dosažení stabilní substituce. [89]

Adrenální insuficience

Primární adrenální insuficience je vzácná, častější je sekundární při hypopituitarismu nebo při dlouhodobé kortikoterapii. Klinicky významnou komplikací je adrenální krize, která vyžaduje intenzivní léčbu (i.v. hydrokortizon 100 mg úvodně, dále každých 6–8 hodin 50 mg). Chronická substituční dávka hydrokortisonu činí obvykle 15–30 mg denně, při nedostatku mineralokortikoidů je nutná substituce fludrokortisonem (50–100 µg/den). Pacient by měl být vybaven průkazem o nutnosti navýšení dávek při stresu [6, 86, 87, 89]

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus 1. typu je vzácný, léčba spočívá v substituci inzulinem. Imunoterapie může pokračovat po stabilizaci glykémie, kortikoterapie se nedoporučuje (může stav zhoršit). Diabetes mellitus 2. typu bývá častěji vyvolán nebo zhoršen dlouhodobou kortikoterapií než imunoterapií samotno. [6, 89]

Doporučení pro sledování (follow-up):

- Pacienti s endokrinními dysfunkcemi vyžadují celoživotní dispenzarizaci endokrinologem (klinické, laboratorní kontroly v intervalech 3–6 měsíců).
- Obnovení imunoterapie po stabilizaci stavu je možné a není většinou kontraindikováno, s výjimkou akutní adrenální krize.[6, 86–89]
-

Nefrotoxicita

Nefrotoxicita neboli imunitně podmíněné poškození ledvin patří mezi méně časté komplikace léčby inhibitory kontrolních bodů imunity (ICI). Incidence se pohybuje kolem 2 % při monoterapii anti-PD-1/PD-L1 a přibližně 4,5 % u kombinované léčby anti-PD-1/PD-L1 a anti-CTLA. [6, 86, 87] K rozvoji renální toxicity dochází nejčastěji v období s mediánem 14 týdnů od zahájení léčby (rozmezí 6–56 týdnů). [86, 87]

Klinické projevy

Zpočátku bývá renální toxicita asymptomatická, nejčastěji se projevuje elevací sérového kreatininu. Později se mohou přidávat příznaky, jako jsou iontová dysbalance (hyperkalémie), oligurie až anurie, otoky či změny v močovém sedimentu (proteinurie, erytrocyturie). [6, 86, 87]

Patofyziologický podklad

Patologicko-fyziologické mechanismy jsou různorodé. Nejčastějším histologickým obrazem bývá akutní tubulointersticiální nefritida s lymfocytární infiltrací. Méně často se setkáváme s glomerulárními postiženími, jako jsou imunokomplexová glomerulonefritida, trombotická mikroangiopatie, fokální nefroskleróza či nefropatie s minimálními změnami (minimal change disease, MCD). [86, 87]

Rizikové faktory

Mezi rizikové faktory rozvoje renální toxicity patří:

- starší věk pacienta
- dehydratace
- preexistující diabetes mellitus
- chronická onemocnění ledvin, srdce, jater či plic. [86, 87]

Diferenciální diagnostika

Je nezbytné vždy pečlivě odlišit jiné příčiny renálního selhání, zejména:

- pre-renální poškození (hypotenze, dehydratace, šokový stav)

- lékové poškození ledvin (nesteroidní antiflogistika, antibiotika, inhibitory protonové pumpy, chemoterapie – např. cisplatina, karboplatina, gemcitabin, pemetrexed, bevacizumab; imunosupresiva – azathioprin, metotrexát)
- post-renální obstrukce (sonografie urotraktu k vyloučení močové obstrukce)
- infekční komplikace (urosepse, pyelonefritida)
- endokrinní dysbalance (adrenální insuficience, hypotyreóza, diabetes mellitus)
- kontrastní látky při zobrazovacích vyšetřeních. [6, 86, 87]

Diagnostika

U pacientů léčených ICI by měla být pravidelně (před každou aplikací) monitorována hladina sérového kreatininu, urey a iontogram. Při elevaci kreatininu by mělo být provedeno ultrazvukové vyšetření urotraktu k vyloučení obstrukce. V případě nejasností nebo přetrvávajícího zhoršování renálních funkcí je indikována renální biopsie s cílem potvrdit imunitně podmíněnou etiologii (nejčastěji lymfocytární infiltrace). Doporučena je úzká spolupráce s nefrologem. [6, 86, 87]

Management dle stupně toxicity (CTCAE v5.0)

Grade 1

- Kreatinin zvýšen do 1,5násobku horní hranice normy (ULN).
- Pokračování léčby ICI bez přerušení.
- Monitorace renálních funkcí (sérový kreatinin) každý týden.
- Při progresi postup dle Grade 2. [6, 86, 87]

Grade 2

- Kreatinin 1,5–3× ULN.
- Dočasné přerušení léčby ICI, možnost ambulantního řešení.
- Monitorace kreatininu a elektrolytů každých 48–72 hodin.

- Konzultace nefrologa; zvážit renální biopsii k potvrzení imunitně podmíněného původu.
- Po potvrzení irAE zahájení kortikoterapie (prednison 0,5–1 mg/kg/den perorálně s postupnou redukcí během 4–6 týdnů).
- Při vyloučení irAE a normalizaci renálních funkcí možnost obnovení ICI. [6, 86, 87]

Grade 3

- Kreatinin 3–6× ULN.
- Doporučené je trvalé ukončení léčby ICI (ASCO/NCCN), nicméně Evropská společnost klinické onkologie (ESMO) explicitní stanovisko neuvádí.
- Hospitalizace, pečlivá monitorace tekutinové bilance a elektrolytů.
- Časná konzultace nefrologa, doporučená renální biopsie.
- Zahájení léčby i.v. kortikosteroidy (methylprednisolon 1–2 mg/kg/den) s postupnou redukcí dávky během 4–6 týdnů.
- Při oligurii či anurii urgentní zahájení dialýzy. [6, 86, 87, 89]

Grade 4

- Kreatinin >6× ULN nebo život ohrožující komplikace vyžadující urgentní hemodialýzu.
- Hospitalizace na specializovaném oddělení s možností akutní dialýzy.
- Léčba vysokodávkovanými kortikosteroidy (methylprednisolon 1–2 mg/kg/den i.v.), dále postup jako u Grade 3.
- Hemodialýza dle klinického stavu. [6, 86, 87, 89]

Prognóza a follow-up

Prognóza renální toxicity při včasné diagnóze a odpovídající léčbě bývá příznivá, většina pacientů dobře reaguje na kortikoterapii. Po zvládnutí akutního stavu je nutné pravidelné dlouhodobé nefrologické sledování renálních funkcí. Rozhodnutí o

případném obnovení imunoterapie musí být individuální, pečlivě zvážené nefrologem a onkologem podle závažnosti prodělaného renálního poškození. [6, 86, 87, 93]

Neurotoxicita

Neurotoxicita patří mezi méně časté, ale závažné imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAEs). Incidence neurotoxicity při léčbě checkpoint inhibitory se uvádí kolem 3,8 % u anti-CTLA-4, 3,1 % u anti-PD-1 a až 12 % při jejich kombinaci. Závažná neurotoxicita (grade 3–4 dle CTCAE v5.0) se vyskytuje vzácně (0,4–0,7 %), avšak mortalita spojená s neurotoxicitou dosahuje až 6–15 % ze všech fatálních irAEs. [6, 86, 87, 94]

Klinický obraz a diagnostika

Neurotoxicita se může manifestovat různými neurologickými syndromy:

- Periferní neuropatie (často demyelinizační)
- Syndrom Guillain-Barré
- Myastenia gravis
- Aseptická meningitida
- Encefalitida
- Radikuloneuritida

Symptomy bývají nespecifické: bolesti hlavy, febrilie, únava, svalová slabost, poruchy paměti, zmatenost, halucinace, křeče či fokální neurologické deficity.

Diagnostika je vždy stanovena per exclusionem a vyžaduje úzkou spolupráci s neurologem. Z vyšetření se provádí MRI nebo CT mozku, EMG a lumbální punkce. Nezbytné je vyloučit zejména infekční příčiny. [86, 87, 89]

Léčba a management

Základem léčby je kortikoterapie, která by měla být podávána intravenózně (methylprednisolon 1–2 mg/kg/den), neboť perorální léčba bývá méně účinná a pomaleji nastupující. V případě nedostatečné odpovědi během 3–5 dnů se doporučuje léčbu rychle eskalovat, nejčastěji pomocí plazmaferézy, intravenózních imunoglobulinů (IVIG), případně imunosupresiv (infliximab, rituximab, cyklofosfamid nebo takrolimus). [6, 86, 87, 89]

Kardiotoxicita

Imunitně podmíněná kardiotoxicita je vzácná, ale potenciálně fatální komplikace léčby ICI, nejčastěji ve formě lymfocytární myokarditidy. Vzácně se může objevit také perikarditida či Tako-tsubo kardiomyopatie. Incidence myokarditidy je přibližně 0,09 % při monoterapii a až 0,16 % při kombinované imunoterapii; některé zdroje uvádí vyšší incidenci až 1,14 %. Mortalita této komplikace je nejvyšší ze všech irAE a pohybuje se mezi 27–46 %. Typická doba rozvoje myokarditidy je 17–34 dní po zahájení léčby. [6, 86, 87, 95]

Klinický obraz a diagnostika

Myokarditida může být asymptomatická s izolovanou elevací kardiospecifických markerů, nebo se může projevit bolestí na hrudi, palpitacemi, arytmiemi, dušností, otoky končetin, až obrazem srdečního selhání a kardiogenního šoku.

V diagnostice je nezbytné vyšetření kardiospecifických markerů (troponin T, CK-MB, NT-proBNP), dále EKG a echokardiografie. Užitečné může být i vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) srdce. Biopsie myokardu je vzhledem k riziku komplikací doporučována jen zcela výjimečně [86, 87, 89]

,

Léčba a management

Základem léčby jsou vysoké dávky kortikosteroidů (methylprednisolon 1–2 mg/kg/den intravenózně či perorálně). Při těžkém nebo refrakterním průběhu lze podat pulzní dávky (až 1 g/den). Při nedostatečné odpovědi se přidávají další imunosupresiva (infliximab, IVIG, mykofenolát mofetil). Klíčová je intenzivní multioborová spolupráce s kardiologem a intenzivistou. [6, 86, 87, 89]

Oční toxicita

Oční komplikace patří mezi nejvzácnější projevy irAEs s incidencí do **1 %** pacientů léčených ICI. Typickými projevy jsou episkleritida, uveitida, blefaritida, keratitida, retinopatie a vzácně i optická neuropatie. Tyto obtíže se objevují obvykle kolem 2. měsíce léčby. [6, 86, 87]

Diagnostika

Každý pacient s podezřením na oční toxicitu by měl být vyšetřen oftalmologem, který hodnotí zrakovou ostrost, barvocit, reakci pupily, nitrooční tlak a provádí detailní vyšetření předního i zadního segmentu oka.

Léčba a management dle CTCAE v5.0:

- **Grade 1 (mírná uveitida, episkleritida)**: pokračování léčby ICI, lokální kortikoidní kapky.
- **Grade 2 (střední postižení, zhoršení zraku)**: přerušení ICI, lokální terapie a zvážení systémových kortikoidů (prednison 0,5–1 mg/kg/den perorálně).
- **Grade 3–4 (výrazné poškození zraku, ohrožení vizu)**: trvalé ukončení léčby ICI, zahájení systémové kortikoterapie intravenózně (methylprednisolon 1–2 mg/kg/den). V případě kortikorezistence je indikováno podání infliximabu či jiných imunosupresiv. [6, 86, 87]

Revmatické projevy

Revmatické projevy patří mezi méně časté imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAEs), jejich incidence se pohybuje mezi 1,5–22 % dle použité léčby (vyšší incidence u kombinované imunoterapie anti-PD-1/PD-L1 s anti-CTLA-4). Klinické projevy jsou značně různorodé a často nezapadají do běžných klasifikačních kritérií revmatických onemocnění. Na rozdíl od jiných typů irAEs mohou revmatické projevy přetrvávat dlouhodobě, a to i po ukončení imunoterapie. [6, 86, 87, 89]

Nejčastější revmatologické projevy:

- **Artralgie** (až 43 %) a **myalgie** (až 21 %) - nejběžnější; často difuzní, bez jasného kloubního zánětu)
- **Zánětlivá artritida** (1-7%) - polyartikulární, oligoartikulární, či monoartritida)
- **Revmatická polymyalgie** (bolesti a ztuhlost ramenního či pánevního pletence)
- **Myozitida** (0,5-1%) - často současně s myokarditidou, s rizikem rhabdomyolýzy a akutního renálního selhání
- **Sicca syndrom** (suchost očí a úst)

Vzácnější revmatologické irAE:

- Vaskulitida
- Obrovskobuněčná arteritida
- Lupus-like syndrom
- Sklerodermie
- Syndrom minimálních změn (MCD)

Diagnostický postup:

Při podezření na revmatické irAE je nutná spolupráce s revmatologem. Vyšetření zahrnuje zánětlivé parametry (CRP, sedimentace), autoprotilátky (RF, anti-

CCP, ANA), které jsou však obvykle negativní. HLA-B27 bývá rovněž většinou negativní. Z obrazových metod jsou indikované RTG či MRI postižených kloubů. [6, 86, 87]

Léčba dle závažnosti (CTCAE v5.0):

Grade 1

- Mírné bolesti, neomezující denní aktivity.
- Imunoterapii lze pokračovat.
- Léčba: paracetamol nebo nesteroidní antiflogistika (NSAID). [6, 86, 87]

Grade 2

- Středně závažné projevy, omezení každodenních činností.
- Přerušení imunoterapie do zlepšení symptomů na Grade 1.
- Prednison perorálně 10–20 mg/den, případně krátkodobé NSAID.
- V případě nutnosti dlouhodobé léčby (>4 týdny prednisonu) indikace kortikoidy šetřících antirevmatik (DMARDs), např. metotrexát, hydroxychlorochin, sulfasalazin. [6, 86, 87]

Grade 3–4

- Těžké projevy (výrazné omezení hybnosti, výrazné zánětlivé parametry nebo svalová slabost u myozitidy).
- Definitivní ukončení imunoterapie, zahájení kortikoterapie (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den).
- Nezbytná konzultace revmatologa, možná hospitalizace.
- Při neúčinnosti kortikoterapie zvážit biologickou léčbu (infliximab), dále i takrolimus, cyklofosfamid či rituximab.
- Zvláštní opatrnost při současném podezření na myokarditidu u myozitidy). [6, 86, 87, 89]

Hematologická toxicita

Hematologické irAE jsou vzácné (0,04–3,6 %), avšak se závažným průběhem. Klinický obraz zahrnuje cytopenie (Autoimunitní hemolytická anémie - AIHA, imunitní trombocytopenická purpura - ITP, neutropenie, lymfopenie), aplastickou anémii, koagulopatie, získanou hemofilii a vzácně také hemofagocytární lymfohistiocytózu (HLH). HLH patří mezi extrémně závažné komplikace, vyznačuje se nadměrnou aktivací makrofágů s cytopeniemi, vysokými horečkami, hepatosplenomegalií, hyperferitinemií a vysokou mortalitou. [6, 86, 87]

Nejčastější hematologické irAE:

- Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)
- Imunitní trombocytopenie (ITP)
- Lymfopenie (častější při anti-CTLA-4 terapii)
- Autoimunitní neutropenie
- Aplastická anémie
- Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
- Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)
- Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH)

Klinický obraz a diagnostika

Projevy hematologické toxicity jsou různorodé – mohou se projevit únavou, krvácením, bledostí, petechiemi či horečkou. Zásadní je vždy diferenciálně diagnostické vyloučení jiných příčin (léky, infekce, metastázy kostní dřeně, familiární predispozice, autoimunitní choroby). Laboratorně je nutné monitorovat krevní obraz pravidelně před každou aplikací imunoterapie a při každé klinické změně. Nabírá se potom Krevní obraz, diferenciální rozpočet, koagulační parametry, feritin, triglyceridy.U aplastické anémie je indikována biopsie kostní dřeně. Při podezření na HLH vyšetřit hladiny IL-2 receptoru (sCD25), biopsie kostní dřeně. Základní je multioborová spolupráce s hematologem. [6, 86, 87, 89]

Léčba dle stupně závažnosti (CTCAE v5.0):

Grade 1

- Mírné laboratorní odchylky bez klinických příznaků.
- Monitorace, pokračování imunoterapie. [6, 86, 87, 89]

Grade 2

- Středně těžké cytopenie, mírné příznaky (únava, závratě).
- Přerušení imunoterapie do normalizace hodnot, zvážení konzultace hematologa.
- Při potvrzené imunitní etiologii prednison 1 mg/kg/den s postupnou redukcí. [6, 86, 87, 89]

Grade 3

- Těžká cytopenie, potřeba transfuzí, hospitalizace.
- Ukončení léčby imunoterapií.
- Zahájení léčby kortikoidy (prednison 1–2 mg/kg/den).
- Nutná hematologická konzultace, případně biopsie kostní dřeně.
- Při nedostatečné odpovědi zvážit druholiniovou imunosupresi (infliximab, IVIG, rituximab, cyklosporin A). [6, 86, 87, 89]

Grade 4

- Život ohrožující cytopenie, kritické snížení krevních elementů, závažné krvácení, těžká neutropenická sepse.
- Neprodlená hospitalizace, ukončení imunoterapie.
- Intravenózní kortikoterapie vysokými dávkami methylprednisolonu (2 mg/kg/den), případně další imunosuprese dle hematologa (rituximab, intravenózní imunoglobuliny či plazmaferéza). [6, 86, 87, 89]

Léčba a management HLH

- Urgentní hospitalizace a multioborová péče (hematolog/intenzivista).
- Vysokodávkovaná kortikoterapie (methylprednisolon 2 mg/kg/den i.v., případně pulzní dávky).

- Časné zvážení IVIG, biologické léčby (infliximab, tocilizumab), u refrakterních forem HLH lze použít etoposid. [6, 86, 87]

Follow-up

Pacienti vyžadují dlouhodobé hematologické sledování s pravidelnými kontrolami krevního obrazu. Rozhodnutí o znovuzahájení imunoterapie musí být přísně individuální a multidisciplinární. [6, 86, 87]

Management kortikorezistentních imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs)

Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs) dobře reaguje na léčbu kortikosteroidy. Nicméně v klinické praxi se setkáváme s případy, kdy odpověď na vysoké dávky kortikosteroidů není dostatečná (tzv. kortikorezistence nebo kortikorefrakternost). Ta se obvykle definuje jako stav, kdy nedochází ke zlepšení klinických příznaků irAEs během prvních 72 hodin léčby vysokými dávkami kortikosteroidů (methylprednisolon 1–2 mg/kg/den i.v.). [6, 86, 87, 89]

Strategie léčby kortikorezistentních irAEs dle jednotlivých toxicit:

Léčebný přístup závisí na postiženém orgánovém systému a stupni toxicity. Vždy je nutné postupovat interdisciplinárně.

Gastrointestinální (kolitida):

- Lékem první volby po selhání kortikoidů je infliximab (anti-TNFα), který se podává v dávce 5 mg/kg i.v. (možnost opakování za 2 týdny dle klinické odpovědi).
- Při absenci odpovědi je možné použít vedolizumab (inhibitor α4β7-integrinu) nebo mykofenolát mofetil (1–2 g/den p.o.). [6, 86, 87]

Hepatální toxicita:

- Druhou linií je mykofenolát mofetil (500–1000 mg p.o. každých 12 hodin).
- Infliximab se nedoporučuje kvůli potenciální hepatotoxicitě.
- Jako třetí linii lze použít takrolimus. [86, 87, 89]

Plicní toxicita

- Infliximab 5 mg/kg i.v. (opakovatelně každé 2 týdny).
- Mykofenolát mofetil nebo cyklofosfamid lze použít u infliximab-rezistentních případů. [6, 86, 87]

Kožní toxicita

- Infliximab (5 mg/kg i.v.), případně tocilizumab (anti-IL-6) u refrakterních forem závažné kožní toxicity jako Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza. [6, 86, 87]

Revmatická toxicita

- Nejčastěji používanými chorobu modifikujícími antirevmatiky jsou metotrexát (10–25 mg týdně p.o.), sulfasalazin či hydroxychlorochin.
- U refrakterních artritid a myozitid jsou doporučovány inhibitory TNF-alfa (infliximab) nebo anti-IL-6 (tocilizumab). [6, 86, 87, 89]

Neurologická toxicita

- Léčba plazmaferézou či intravenózní imunoglobuliny (IVIG, 2 g/kg, rozdělené na 2–5 dní).
- Možné jsou další imunosupresivní možnosti jako rituximab, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil. [86, 87, 89]

Kardiotoxicita (myokarditida)

- Refrakterní myokarditida vyžaduje okamžité nasazení druholiniové léčby – infliximab či antithymocytární globulin (ATG).
- Dále lze použít mykofenolát mofetil, abatacept (inhibitor CTLA-4), event. Plazmaferézu. [6, 86, 87, 89]

Neurotoxicita

- U refrakterních neurotoxicit (encefalitida, Guillain-Barré, myastenie) přichází v úvahu:
    - intravenózní imunoglobuliny (IVIG),
    - plazmaferéza,
    - infliximab (s opatrností u demyelinizačních onemocnění),
    - rituximab nebo cyklofosfamid. [86, 87, 89]

Hematologická toxicita

- U refrakterní imunitní hemolýzy či trombocytopenie volíme:
    - intravenózní imunoglobuliny (IVIG 1–2 g/kg),
    - rituximab (anti-CD20) nebo cyklosporin A. [86, 87, 89]
- U hemofagocytární lymfohistiocytózy (HLH) zvážit urgentně etoposid, případně kombinaci s vysokými dávkami kortikosteroidů a IVIG. [86, 87]

Obecné zásady léčby kortikorezistentních irAE:

- Vždy multidisciplinární spolupráce (gastroenterolog, pneumolog, revmatolog, neurolog, hematolog atd.).
- Časná eskalace léčby při absenci zlepšení do 72 hodin od zahájení kortikoterapie.
- Zvážit rizika spojená s dlouhodobou imunosupresí (infekční komplikace, reaktivace latentních infekcí – screening hepatitid, tuberkulózy).
- Po zvládnutí akutního stavu dlouhodobá monitorace pacienta a pečlivá dispenzarizace dle postiženého orgánového systému. [86, 87, 89]

Tabulka 4: Praktické shrnutí doporučených léčiv u kortikorezistentních irAE. [6, 86, 87, 89]

Postižený systém	*Léčba 2. linie (po kortikoidech)*	*Léčba 3. linie*
GIT (kolitida)	Infliximab, vedolizumab	Mykofenolát mofetil
Játra	Mykofenolát mofetil	Takrolimus
Plíce	Infliximab	Mykofenolát mofetil
Kůže	Infliximab	Tocilizumab
Revmatologické	MTX, HCQ, sulfasalazin	Infliximab, tocilizumab
Neurotoxicita	IVIG, plazmaferéza	Rituximab, cyklofosfamid
Kardiální	IVIG, infliximab, plazmaferéza	Rituximab
Hematologická	IVIG, Rituximab	Etoposid (HLH), cyklosporin

4. Řešení vlastní práce

Celkem v 5 pracích vycházejících ze 4 souborů pacientů jsme se zaměřili na hledání možných prediktivních faktorů nebo jiných ukazatelů, které by mohly být užitečné a využitelné u protinádorové imunoterapie k predikci účinnosti léčby nebo léčebné odpovědi. V tomto ohledu jsme zkoumali ovlivnění účinnosti léčby vlivem běžně zjistitelných faktorů přítomných před zahájením léčby, jako jsou předchozí chemoterapie, laboratorní parametry či konkomitantní medikace v době zahájení protinádorové léčby nebo faktorů vzniklých v průběhu léčby, jako jsou imunitně podmíněné nežádoucích účinky.

Řešením uvedené problematiky jsme se zabývali v souboru následujících prací:

- Závažné imunitně podmíněné nežádoucí účinky jsou spojené s vyšší účinností léčby nivolumabem u nemalobuněčného karcinomu plic. [5]
- Může předchozí chemoterapie ovlivnit výsledek léčby nivolumabem u nemalobuněčného karcinomu plic? [96]
- Ovlivnění exprese PD-L1 souběžnou medikací kortikosteroidy a nesteroidními antiflogistiky a dále laboratorními parametry zánětu u nemalobuněčného karcinomu plic. [97, 98]
- Vliv konkomitantní medikace podávané v době zahájení léčby nivolumabem na výsledky léčby nemalobuněčného karcinomu plic. [31]

4.1. Závažné imunitně podmíněné nežádoucí účinky jsou spojené s vyšší účinností léčby nivolumabem u nemalobuněčného karcinomu plic

Úvod

Léčba pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) v posledních letech výrazně pokročila díky zavedení nových léků v oblasti cílené léčby a imunoterapie. Zatímco pro cílenou léčbu jsou známy poměrně spolehlivé prediktivní markery v podobě specifických mutací v řídících onkogenech, pro imunoterapii u NSCLC žádný spolehlivý prediktivní marker kromě PD-L1 neexistuje. [99] Exprese PD-L1 má však řadu nedostatků, díky nimž tento marker zdaleka není optimální. [100] Proto probíhají snahy o hledání dalších markerů pro predikci odpovědi na imunoterapii.

Nežádoucí příhody mohou být prediktory účinnosti léčby, jak ukazuje příklad erlotinibu, u kterého byl výskyt vyrážky spojen s lepší odpovědí na léčbu. [101] Nabízela se tedy, jak nežádoucí příhody související s imunitou (irAEs) po imunoterapii odrážejí účinnost léčby. Jednou z prvních zpráv o tomto možném vlivu je publikace Assiho a kol. z roku 2013, která popisuje dva případy pacientů léčených ipilimumabem s dlouhou odpovědí na léčbu navzdory nežádoucím účinkům. [102] Následně se vzhledem k rozsáhlé aplikaci imunoterapie napříč mnoha indikacemi v onkologii touto problematikou zabývalo několik autorů u různých typů nádorů. Větší souvislost účinnosti imunoterapie s výskytem irAEs byla popsána u léčených nivolumabem u melanomu, karcinomu horní části gastrointestinálního traktu a také u karcinomu ledviny. [103–107] Také rozsáhlá metaanalýza zkoumající vliv irAEs na účinnost léčby checkpoint inhibitory tento jev obecně prokazuje. [108]

Pokud jde o NSCLC, tento fenomén zkoumalo také několik autorů – např. ve své metaanalýze Zhao a kol. [109] Ve skupině 8 452 pacientů s NSCLC léčených různými anti-PD1 inhibitory prokázali významné zlepšení celkového přežití (OS), přežití bez progrese (PFS) a míry objektivní odpovědi (ORR) u pacientů, kteří měli

irAE. Podobných výsledků bylo dosaženo i ve studiích, kde byl k léčbě NSCLC použit nivolumab. [110–113]

Většina těchto studií se však nezabývala možným rozdílem mezi mírnými a závažnými vedlejšími účinky imunoterapie. Již zmíněná metaanalýza Hussainiho a kol. poukazuje na horší OS u pacientů se solidními nádory a vedlejšími účinky 3. nebo 4. stupně při imunoterapii. [108] Naproti tomu Guezour a kol. ve své skupině pacientů s NSCLC popsali delší OS i u pacientů s vedlejšími účinky imunoterapie vysokého stupně. [114] Z tohoto důvodu jsme považovali toto téma za nedostatečně prozkoumané. Naším cílem bylo zjistit případnou souvislost závažných imunitních nežádoucích účinků (definovaných jako stupeň ≥ 3) s účinností léčby nivolumabem u pacientů s pokročilým NSCLC.

Pacienti a metody

Design studie a léčba.

Klinické údaje pacientů s cytologicky nebo histologicky potvrzeným pokročilým NSCLC léčených nivolumabem byly analyzovány retrospektivně. Jednalo se o pacienty léčené v první nebo vyšší linii léčby v osmi onkologických a pneumoonkologických pracovištích v České republice v letech 2015-2021 (mezní hodnota 16. září 2021). Nivolumab byl podáván intravenózně ve schválených dávkách 3 mg/kg nebo paušální dávce 240 mg každé 2 týdny. Léčba byla podávána do progrese nebo nepřijatelné toxicity po dobu maximálně 2 let. V případě toxicity související s léčbou bylo doporučeno podávání kortikosteroidů a/nebo přerušení podávání nivolumabu. Klinické kontroly včetně fyzikálního vyšetření, rentgenu hrudníku a běžných laboratorních testů byly prováděny nejméně každé 4 týdny. Počítačová tomografie (CT) nebo pozitronová emisní tomografie (PET)/CT byly prováděny v pravidelných intervalech podle místních standardů nebo v případě podezření na progresi na základě klinického nebo rentgenového vyšetření hrudníku. Údaje byly získány z národního registru TULUNG, neintervenční postregistrační databáze epidemiologických a klinických údajů pacientů s NSCLC v pokročilém stadiu léčených cílenou nebo biologickou léčbou v České republice. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením do této databáze a s využitím svých

údajů pro vědecké účely. Založení registru TULUNG bylo schváleno institucionálními etickými komisemi všech zúčastněných center [Fakultní nemocnice Olomouc, Fakultní nemocnice Plzeň, Fakultní nemocnice Brno, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Fakultní nemocnice Motol (Praha), Fakultní nemocnice Bulovka (Praha), Thomayerova nemocnice (Praha), Nemocnice Jihlava, Masarykův onkologický ústav, Masarykova nemocnice (Ústí nad Labem), Nemocnice Na Homolce (Praha) a VFN (Praha)]. Tato studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové dne 11. května 2018 (číslo schválení: 201805 I134R).

Pro výpočet OS byla použita data ze všech center. Soubor dat pacientů z Fakultní nemocnice v Plzni (dále jen "podskupina pacientů"), který byl použit pro výpočet ORR a PFS, byl na základě detailnější dokumentace pacientů (ve vztahu k ORR, PFS, OS a nežádoucím účinkům spojeným s nivolumabem) nezávisle revidován dvěma zkušenými lékaři. V případě rozporů mezi výsledky získanými těmito dvěma lékaři byla zjištění diskutována, dokud nebylo dosaženo vzájemné shody.

Statistické metody.

K charakteristice souboru výběrových dat byly použity standardní tabulky četností a popisná statistika. Celková míra odpovědi (ORR) byla definována jako nejlepší odpověď definovaná podle kritérií RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). [115] PFS byl stanoven od data zahájení léčby nivolumabem do data první dokumentované progrese (podle RECIST 1.1) nebo úmrtí. OS bylo stanoveno od data zahájení léčby nivolumabem do data úmrtí z jakékoli příčiny. Pacienti, u nichž nedošlo k progresi nebo úmrtí, byli cenzorováni k datu posledního sledování.

Rozdíly v přežití mezi oběma skupinami byly hodnoceny pomocí Gehan-Wilcoxonova testu, multivariační analýza přežití byla provedena pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik. Jednoduché asociace nežádoucích příhod s ORR byly zkoumány pomocí Fisherova exaktního testu a multivariační analýza ORR byla provedena pomocí vícerozměrné logistické regrese. Hodnoty nižší než $\alpha=0,05$ bylo brány jako statisticky významnné. Analýza byla provedena pomocí programů Statistica (ver. 12 Cz, TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA), MATLAB (The

MathWorks Inc., Natick, MA, USA), IBM SPSS, Statistics (verze 25.0, IBM, Armonk, NY, USA) a software R. (verze 3.5.1, R Foundation, Vídeň, Rakousko).

Výsledky

Charakteristika pacientů.

Pro hodnocení OS bylo analyzováno 662 pacientů ze všech center. Pro hodnocení ORR a PFS byly k dispozici údaje o 84 pacientech z podskupiny pacientů. Charakteristiky pacientů pro obě skupiny jsou shrnuty v tabulce 5.

Charakteristiky pacientů	Všichni pacienti n (%)	Plzeňská podskupina n (%)
Počet pacientů	662 (100)	84 (100)
Pohlaví - Muži	436 (65,9)	58 (69,0)
Pohlaví - Ženy	226 (34,1)	26 (31,0)
Kouření - Nekuřák	89 (13,4)	11 (13,1)
Kouření - Bývalý kuřák	257 (38,8)	59 (70,2)
Kouření - Kuřák	316 (47,7)	14 (16,7)
ECOG PS - 0	125 (18,9)	1 (1,2)
ECOG PS - 1	532 (80,4)	73 (86,9)
ECOG PS - 2	5 (0,8)	10 (11,9)
Histologie - Neskvamózní	382 (57,7)	42 (50,0)
Histologie - Skvamózní	280 (42,3)	42 (50,0)
Linie léčby - 1	13 (2,0)	0 (0,0)
Linie léčby - 2	436 (65,8)	43 (51,2)
Linie léčby - 3	128 (19,3)	25 (29,8)
Linie léčby - 4	62 (9,4)	12 (14,3)
Linie léčby - ≥5	23 (3,5)	4 (4,8)
Hlášené imunitně podmíněné NÚ - Ne	569 (86,0)	59 (70,2)
Hlášené imunitně podmíněné NÚ - Ano	93 (14,0)	25 (29,8)

Tabulka 5: Charakteristiky pacientů.

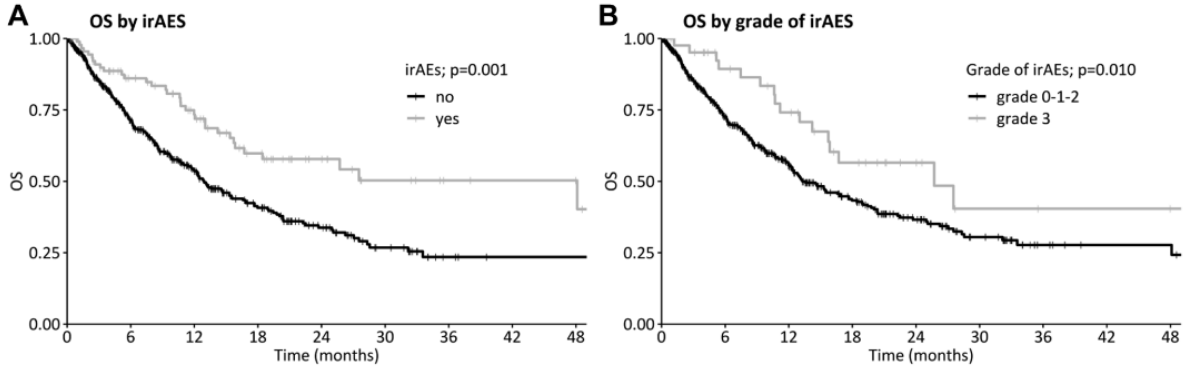
irAE související s nivolumabem.

V celé skupině pacientů byly irAE spojené s nivolumabem hlášeny u 93 (14 %) pacientů. Z nich bylo 15 (16,1 %) klasifikováno jako kožní reakce a/nebo tyreopatie. U zbývajících pacientů (83,9 %) byly popsány jiné reakce než kožní a/nebo tyreopatie. irAE dosáhly stupně 1-2 u 50 (53,8 %) pacientů a stupně ≥3 u zbývajících 43 (46,2 %) pacientů s irAEs. Medián doby do výskytu prvních irAEs byl 2,5 měsíce. V podskupině pacientů se irAEs vyskytly u 25 (29,8 %) pacientů. Z toho se jedna nežádoucí příhoda

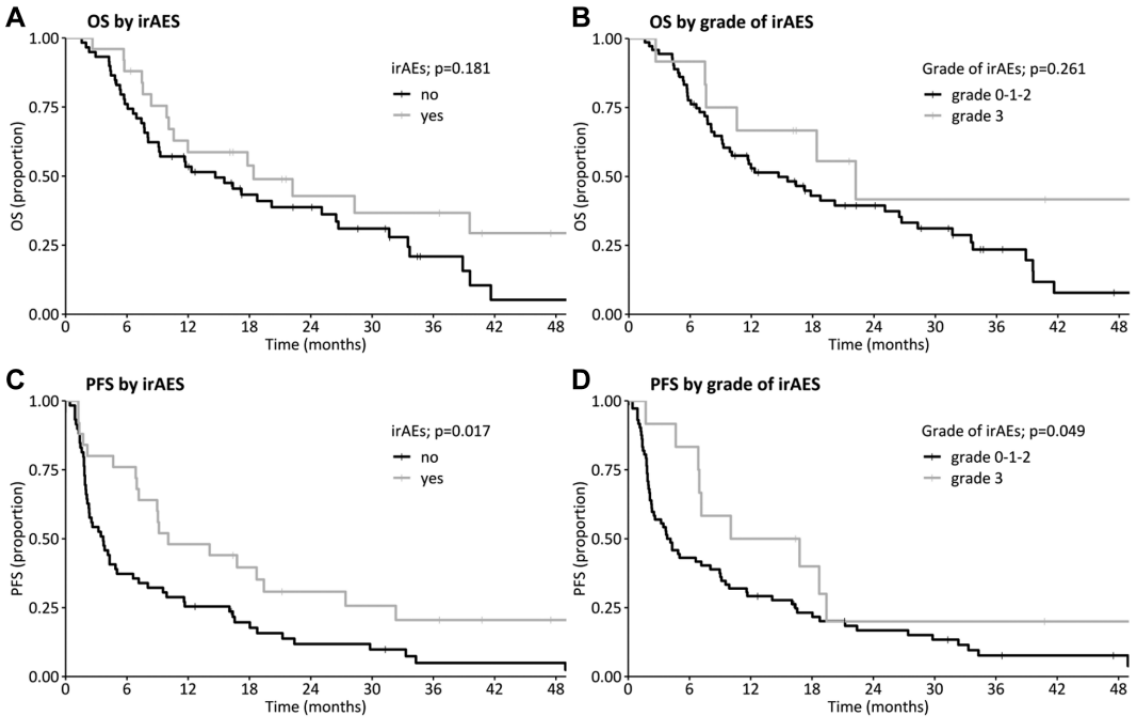
vyskytla u 19 pacientů, dvě u 4 pacientů a tři u 2 pacientů v souvislosti s léčbou nivolumabem. Stupeň 1 irAE byl pozorován u 4 pacientů (4,8 %), stupeň 2 u 9 pacientů (10,7 %) a stupeň 3 u 12 pacientů (14,3 %). Mezi nejčastější irAEs patřil exantém (8 pacientů - 3× stupeň 1, 3× stupeň 2, 2× stupeň 3), artralgie (sedm pacientů - 2× stupeň 2, 5× stupeň 3) a průjem (6 pacientů - 1× stupeň 2, 2× stupeň 3). 2, 3× stupeň 3). Další irAE byly: pneumonitida (5×), pruritus (2×), renální insuficience (1×), hepatitida (1×), tyreopatie (1×), diplopie (1×) a bulbární paralýza (1×). Kortikosteroidy byly použity při léčbě 18 pacientů s nežádoucími příhodami. U 20 pacientů s irAEs musela být léčba nivolumabem přerušena. Medián doby do výskytu prvních irAEs byl 3,9 měsíce.

Analýza celkového přežití.

Ve skupině všech pacientů bylo OS významně delší u pacientů s irAEs (medián 48,1 měsíců, 95 % CI=16,7-NA) oproti pacientům bez nežádoucích příhod (medián 12,9 měsíce, 95 % CI=11,7-16,6; p=0,001) (Obraz 26A). Rovněž jsme pozorovali významně delší OS u pacientů s irAE stupně ≥3 (medián 25,7 měsíce, 95 % CI=15,7-NA) vs. pacienti bez irAE nebo s irAE stupně 1-2 (medián 13,3 měsíce, 95 % CI=12,3-17,7; p=0,010). (Obraz 26B). Pacienti s kožními irAE a/nebo tyreopatií měli významně delší OS (medián nebyl dosažen) než pacienti s jinými typy irAE (medián 14,2 měsíce, 95 % CI=12,4-17,7; p=0,028). V podskupině pacientů jsme pozorovali pouze nevýznamný rozdíl v OS mezi pacienty s irAE (medián 18,3 měsíce, 95 %CI=10,0-40,6) a pacienty bez irAE (medián 14,1 měsíce, 95 % CI=8,1-23,9; p=0,181). Kaplan-Meierova křivka je znázorněna na Obrazu 27A. Dále jsme nepozorovali žádný významný rozdíl v OS mezi pacienty s příhodami stupně ≥3 (medián 19,9 měsíce, 95 % CI=7,7-NA) a pacienty bez irAEs nebo irAEs stupně 1-2 (medián 14,4 měsíce, 95 % CI=9,2-23,5; p=0,261). Kaplanova-Meierova křivka je znázorněna na Obrazu 27B. Nepozorovali jsme také žádné významné rozdíly ani mezi pacienty s 1 vs. ≥2 irAE (p=0,18). nebo u pacientů léčených a neléčených kortikosteroidy (p=0,09).



Obraz 26: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití (OS) u souboru všech pacientů. A) Pacienti s nežádoucími účinky vs. bez nežádoucích účinků. B) Pacienti bez nežádoucích účinků / s nežádoucími účinky stupně 1–2 vs. pacienti s nežádoucími účinky stupně ≥3.



Obraz 27: Kaplan-Meierovy křivky pro podskupinu pacientů z Fakultní nemocnice v Plzni: A) Celkové přežití (OS) pacientů s nežádoucími účinky vs. bez nežádoucích účinků. B) OS pacientů bez nežádoucích účinků / s nežádoucími účinky stupně 1–2 vs. pacienti s nežádoucími účinky stupně ≥3. C) Přežití bez progrese (PFS) pacientů s nežádoucími účinky vs. bez nežádoucích účinků. D) PFS pacientů bez nežádoucích účinků / s nežádoucími účinky stupně 1–2 vs. pacienti s nežádoucími účinky stupně ≥3.

Analýza přežití bez progrese.

V podskupině pacientů jsme pozorovali významně lepší PFS u pacientů s irAE (medián 10,1 měsíce, 95 % CI=7,1-21,0) oproti pacientům bez irAE (medián 3,6 měsíce, 95 % CI=2,2-5,0; p=0,017). Kaplan-Meierova křivka je znázorněna na obrazu 27C výše. Pozorovali jsme také významně delší PFS u pacientů s irAEs stupně ≥ 3 (medián 10,1 měsíce, 95 % CI=6,9-19,1) oproti pacientům bez irAEs nebo s irAEs stupně 1-2 (medián 4,0 měsíce, 95 % CI=2,3-8,5; p=0,049). Kaplan-Meierova křivka je znázorněna na obrazu 27D výše. Nepozorovali jsme žádný signifikantní rozdíl v PFS mezi pacienty s 1 vs. ≥2 irAEs (p=0,30), což platilo i pro pacienty léčené oproti těm neléčeným kortikosteroidy (p=0,14). Přesto byl zaznamenán nesignifikantní trend k lepšímu PFS u pacientů léčených kortikosteroidy.

Analýza objektivní míry odezvy.

V podskupině pacientů jsme pozorovali významně lepší ORR u pacientů s irAEs [kompletní odpovědi (CR) nebo částečné odpovědi (PR) bylo dosaženo u 60 % pacientů] vs. u pacientů bez irAES (CR+PR u 13,6 % pacientů; p<0,0001). Zaznamenali jsme také významně vyšší ORR u pacientů s irAEs stupně ≥ 3 (u 58,3 % byla zaznamenána CR nebo PR) oproti pacientům bez irAEs nebo s irAEs stupně 1-2 (CR+ PR u 22,2 %; p=0,015). Nepozorovali jsme žádný významný rozdíl mezi pacienty s 1 vs. ≥2 irAEs (p=0,34), což platilo i pro pacienty léčené vs. neléčené kortikosteroidy (p=0,55).

Multivariační analýza

V celém souboru pacientů Coxův model proporcionálních rizik ukázal, že i v kontextu ostatních klinických parametrů byl výskyt irAEs spojen s významně lepším OS [poměr rizik (HR)=0,55, 95 % CI=0,38- 0,79, p=0,001] jako nezávislý prognostický faktor (Tabulka 6). V Coxově modelu jsme při hodnocení vlivu irAEs stupně ≥3 ve srovnání s žádnými nebo stupněm ≤2 pozorovali pouze nesignifikantní zlepšení OS u pacientů se závažnějšími irAEs (HR=0,61, 95 % CI=0,37-1,03, p=0,063) (Tabulka 7). Vyšší věk a nižší skóre výkonnosti Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS)

byly v obou modelech spojeny se statisticky lepším OS. V podskupině pacientů jsme pozorovali významně delší OS (HR=0,47, 95 % CI=0,24-0,90, p=0,02) a PFS (HR=0,42, 95 % CI=0,24-0,74), stejně jako vyšší pravděpodobnost dosažení úrovně ORR CR nebo PR (poměr pravděpodobnosti 14,66, 95 % CI=4,08-52,73, p <0,0001) u pacientů s irAE oproti pacientům bez irAE (Tabulka 8). Hodnota ECOG PS 2 byla rovněž spojena s významně horší prognózou pro OS a PFS.

Kategorie	HR (95% CI)	p-hodnota
irAEs - Ne	Ref. kategorie	-
irAEs - Ano	0.55 (0.38-0.79)	0.001
Věk (roky)	0.98 (0.96-0.99)	<0.001
Pohlaví - Muž	Ref. kategorie	-
Pohlaví - Žena	0.91 (0.69-1.21)	0.529
Kouření - Nekuřák	Ref. kategorie	-
Kouření - Bývalý kuřák	0.89 (0.60-1.32)	0.561
Kouření - Kuřák	0.91 (0.62-1.33)	0.615
Histologie - Skvamózní	Ref. kategorie	-
Histologie - Neskvamózní	0.96 (0.73-1.27)	0.792
Stadium - III	Ref. kategorie	-
Stadium - IV	1.50 (0.99-2.25)	0.053
ECOG PS - 0	Ref. kategorie	-
ECOG PS - 1+2	1.62 (1.17-2.24)	0.004

Tabulka 6: Multivariační Coxovy modely pro celkové přežití u souboru všech pacientů: hodnocení u pacientů s/bez nežádoucích účinků.

Kategorie	HR (95% CI)	p-hodnota
irAEs - Žádné nebo stupeň 1-2	Ref. kategorie	-
irAEs - Stupeň ≥3	0.61 (0.37-1.03)	0.063
Věk (roky)	0.98 (0.96-0.99)	<0.001
Pohlaví - Muž	Ref. kategorie	-
Pohlaví - Žena	0.92 (0.70-1.22)	0.560
Kouření - Nekuřák	Ref. kategorie	-
Kouření - Bývalý kuřák	0.88 (0.60-1.31)	0.540
Kouření - Kuřák	0.88 (0.60-1.29)	0.521
Histologie - Skvamózní	Ref. kategorie	-
Histologie - Neskvamózní	0.96 (0.73-1.26)	0.758
Stadium - III	Ref. kategorie	-
Stadium - IV	1.48 (0.98-2.22)	0.061
ECOG PS - 0	Ref. kategorie	-
ECOG PS - 1+2	1.66 (1.20-2.30)	0.002

Tabulka 7: Multivariační Coxovy modely pro celkové přežití (OS) u souboru všech pacientů: hodnocení u pacientů bez nežádoucích účinků nebo s nežádoucími účinky stupně 1 nebo 2 vs. pacienti s nežádoucími účinky stupně ≥3.

Kategorie	HR (95% CI) - OS	p-hodnota - OS	HR (95% CI) - PFS	p-hodnota - PFS	Relativní pravděpodobnost dosažení CR/PR (95% CI)	p-hodnota - ORR
Věk <65 let	1	0.881	1	0.706	1	0.543
Věk ≥65 let	1.04 (0.60-1.81)	-	1.10 (0.67-1.80)	-	0.67 (0.20-2.37)	-
Pohlaví - Muž	1	0.542	1	0.169	1	0.682
Pohlaví - Žena	0.83 (0.45-1.52)	-	0.69 (0.41-1.17)	-	1.31 (0.36-4.74)	-
Kouření - Ne/ex-kuřák	1	0.182	1	0.349	1	0.2386
Kouření - Kuřák	1.59 (0.80-3.15)	-	1.37 (0.71-2.63)	-	0.35 (0.06-2.02)	-
Histologie - Neskvamózní	1	0.995	1	0.471	1	0.890
Histologie - Skvamózní	1.00 (0.56-1.76)	-	0.83 (0.50-1.38)	-	0.91 (0.25-3.34)	-
ECOG PS - 0+1	1	0.006	1	0.018	1	0.194
ECOG PS - 2	2.93 (1.36-6.31)	-	2.34 (1.16-4.73)	-	0.28 (0.04-1.91)	-
irAEs - Ne	1	0.025	1	0.003	1	<0.001
irAEs - Ano	0.47 (0.24-0.91)	-	0.42 (0.24-0.74)	-	14.66 (4.08-52.73)	-

Tabulka 8: Multivariační analýza podskupiny pacientů z Fakultní nemocnice v Plzni: Multivariační Coxův model pro celkové přežití (OS), přežití bez progrese (PFS) a multivariační logistická regrese pro objektivní odpověď (ORR).

Diskuse

V celkové skupině i v detailnější podskupině pacientů jsme potvrdili obecně přijímaný koncept lepší účinnosti léčby nivolumabem u pokročilého NSCLC u pacientů s irAE, který byl popsán již dříve ve velké metaanalýze. [109] Navíc jsme ukázali, že to platí i pro pacienty se závažnými irAEs, neboť tato skupina pacientů měla tendenci k delšímu OS a lepšímu PFS a ORR.

V metaanalýze Hussainiho a kol., která zkoumala vztah mezi irAEs a účinností checkpoint inhibitorů u solidních nádorů, bylo u pacientů s irAEs 3. nebo 4. stupně popsáno lepší ORR, ale horší OS. [108] To kontrastuje s našimi výsledky u pacientů s NSCLC, kteří měli irAE 3. nebo 4. stupně, kde jsme zaznamenali lepší PFS, ORR a OS (OS pouze pro celou skupinu; u podskupiny pacientů pravděpodobně nebyla dostatečná statistická síla pro hodnocení OS). Možným vysvětlením může být zahrnutí různých typů léčby [inhibitory PD-(L)1 i CTLA-4] a také různých typů nádorů do výše zmíněné metaanalýzy. [108] Možný podstatnější vliv typu imunoterapie, než typu nádoru byl naznačen u pacientů s melanomem a karcinomem ledviny léčených anti-PD-1 protilátkami jako v naší studii. [106, 116] Bisschop a kol. ve své studii 147 pacientů s pokročilým melanomem léčených pembrolizumabem prokázali delší ORR, PFS a OS u pacientů s vysokým stupněm toxicity. [116] Ishihara a kol.ve své studii 47 pacientů s metastatickým karcinomem ledviny léčených nivolumabem nezjistili významný rozdíl mezi pacienty s irAE stupně <3 a stupně ≥3. [105]

V databázi PubMed jsme našli tři studie zabývající se významem závažnosti irAEs u skupiny pacientů s NSCLC. [114, 117, 118] Shankar a kol. prokázali významné zlepšení PFS u pacientů s oběma stupni ≥3 irAEs v multivariační analýze (HR=0,34, p=0,001). [117] Pro OS však prokázali pouze nesignifikantní trend u pacientů se stupněm ≥3 (HR=0,75, p=0,434), podobně jako v naší studii. Wang a kol. ve své studii s 222 pacienty prokázali nesignifikantní rozdíl v PFS mezi pacienty s mírným a těžkým irAEs. [118] Na rozdíl od našich výsledků bylo OS významně horší u pacientů s těžkými irAEs ve srovnání s pacienty s mírnými irAEs. Guezour a kol. srovnávali OS u pacientů s irAEs 3.-4. stupně vs. bez irAEs. [118] OS bylo významně lepší u pacientů, u nichž se vyskytly těžké irAEs, a to jak v univariační, tak i multivariační analýze (na rozdíl od pouhé nesignifikantní tendence, kterou jsme pozorovali my). Rozdíly mezi těmito výsledky lze vysvětlit tím, že kromě závažnosti irAEs může hrát roli i typ nežádoucích účinků. [118, 119] V naší studii jsme například prokázali vyšší

OS u pacientů s kožními irAEs nebo tyreopatií ve srovnání s ostatními typy irAEs. Podobně Wang a kol. pozorovali rozdílné OS podle typu irAEs. [118] Tento jev prokázali také Xing a kol. ve své metaanalýze pacientů s NSCLC, kde ORR po léčbě nivolumabem u pacientů s NSCLC pozitivně korelovalo s mírou výskytu kožních, gastrointestinálních a endokrinních irAEs, ale nikoli s výskytem jaterních, plicních nebo renálních irAEs. [119] Rozdílné zastoupení jednotlivých typů irAEs ve výše citovaných studiích by mohlo vysvětlit rozdílné výsledky účinnosti léčby nivolumabem u pacientů se závažnými irAEs.

Retrospektivní studie založené na databázích jsou náchylnější k podhodnocení irAEs po léčbě. Ve skupině všech pacientů jsme zaznamenali nežádoucí příhody stupně ≥ 3 v 6,5 % případů. To je o něco méně než v registračních studiích s nivolumabem, kde byly irAE zaznamenány v 7 % a 10 % případů. [33, 34] To může souviset s tím, že v registračních studiích byly hlášeny všechny nežádoucí účinky, ale ne úplně všechny (např. únava) musely nutně souviset s danou léčbou. Naopak v naší databázi byly hlášeny pouze nežádoucí účinky zjevně související s imuniterapií, což by vysvětlovalo malý rozdíl v jejich výskytu oproti registračním studiím. Naopak ve specifičtější podskupině pacientů, kde byly zohledněny všechny nežádoucí účinky, jsme irAE stupně 3 zaznamenali ve 14,3 % případů. To je podobné jako v jiných reálných studiích zabývajících se tímto tématem, kde byly závažné irAE hlášeny v 7-18 % případů. [81, 110, 114, 120]

Omezením naší studie je její retrospektivní design, který mohl vést k nedostatečnému hlášení mírnějších nežádoucích účinků, zejména v celkové kohortě pacientů. Z těchto důvodů jsme porovnávali pacienty s těžkými irAEs se všemi ostatními pacienty, abychom toto zkreslení co nejvíce eliminovali. Také údaje o ORR a PFS nemusí být v údajích z registru zcela přesné. Proto jsme v tomto souboru dat hodnotili pouze údaje týkající se OS. U podskupiny pacientů jsme se pak rozhodli, že údaje budou nezávisle na sobě zkoumat dva zkušení lékaři, abychom toto zkreslení co nejvíce eliminovali. Kromě toho nebyly brány v úvahu následné linie léčby po progresi na nivolumabu, a proto údaje o přežití mohou být ovlivněna pacienty, u nichž došlo k rychlé progresi při léčbě nivolumabem nebo k závažným nežádoucím účinkům, které vedly k přechodu na alternativní léčbu. V této studii jsme neanalyzovali korelaci mezi délkou léčby a rizikem irAEs, jelikož to nebylo předem stanoveným cílem studie.

V naší studii se však většina irAEs vyskytla během prvních 6 měsíců léčby imunoterapií a jen velmi málo poté. To odpovídá zkušenostem uváděným v literatuře. [121] Navíc u pacientů s irAEs stupně 3-4 byla imunoterapie přerušena a pacienti byli znovu léčeni jen velmi zřídka, což vedlo ke krátkému trvání léčby u těchto pacientů. To by mohlo narušit případnou budoucí analýzu délky léčby imunoterapií.

Závěrem lze říci, že pacienti s NSCLC se závažnými irAEs během léčby nivolumabem vykazovali v univariační analýze významně lepší OS, PFS a ORR. V multivariační analýze jsme však pozorovali podobný trend (nikoli však statisticky významný) směrem k lepšímu OS u pacientů s těžkými irAEs. Celkově lze říci, že závažné irAEs při léčbě nivolumabem u NSCLC pravděpodobně představují pozitivní prediktivní faktor. Toto pozorování však nemusí nutně platit pro všechny typy irAEs.

4.2. Může předchozí chemoterapie ovlivnit výsledek léčby nivolumabem u nemalobuněčného karcinomu plic? [96]

Úvod

Nivolumab je jednou z možností léčby druhé linie u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). [122] Jako předchozí chemoterapie se obvykle volí platinový dublet. Tyto léčebné kombinace mají podobnou účinnost (pouze pemetrexed vykázal o něco lepší výsledky u neskvamózních karcinomů), ale částečně se liší toxicitou a mechanismem účinku.[123, 124] Vzhledem k již dříve známé skutečnosti, že hladiny neutrofilů, lymfocytů a trombocytů, stejně jako jejich poměry (poměr neutrofilů k lymfocytům = NLR, poměr trombocytů k lymfocytům = PLR), mohou ovlivnit účinnost chemoterapie, vyvstává otázka, zda předchozí chemoterapie, která může ovlivnit krevní obraz, může takto ovlivnit i účinnost léčby nivolumabem. [125, 126] Metaanalýzy prokázaly významnější trombocytopenii při léčbě karboplatinou oproti cisplatině. Naopak nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu neutropenie. [127–130] Použití taxanů a vinorelbinu pak vede k neutropenii častěji než u pemetrexedu. [131–133] Studie využívající atezolizumab v kombinaci s chemoterapií a bevacizumabem v první linii léčby NSCLC navíc naznačuje přínos přidání bevacizumabu k protinádorové imunitní odpovědi. [52] Díky programu Vysoce inovativních léčivých přípravků (VILP), do kterého byl nivolumab v České republice po určitou dobu po registraci zařazen, jsme získali také údaje o předchozí léčbě před jeho použitím včetně použité chemoterapie. Cílem této studie proto bylo zhodnotit možný vliv předchozí chemoterapeutické kombinace cisplatina+pemetrexed vs. karboplatina+taxany/vinorelbin +/-bevacizumab na účinnost léčby nivolumabem ve vyšších liniích léčby NSCLC.

Pacienti a metody

Skupina pacientů.

Retrospektivně byla analyzována klinická data pacientů s cytologicky nebo histologicky potvrzeným, lokálně pokročilým nebo pokročilým (stadium IIIB/C nebo

stadium IV) NSCLC typu adenokarcinomu, kteří byli zařazeni do českého registru VILP pro nivolumab. Údaje o pacientech byly získány z 15 (pneumo)onkologických pracovišť v České republice v letech 2018-2020. Z celkového počtu 246 pacientů z registru VILP byla vybrána data pacientů ze sledovaných skupin následovně: byly zkoumány tři skupiny pacientů: 1) pacienti v první linii léčení cisplatinou+pemetrexedem vs. karboplatina+paklitaxel/vinorelbin (skupina A; použití bevacizumabu ve skupině s karboplatinou bylo povoleno), 2) pacienti v první linii léčení cisplatinou+pemetrexedem vs. karboplatina+paklitaxel/vinorelbin+bevacizumab (skupina B) a 3) pacienti v první linii léčení cisplatinou+pemetrexedem spolu s pacienty ve druhé linii léčenými pemetrexedem vs. pacienti léčení v první linii karboplatinou+paklitaxelem nebo ve druhé linii docetaxelem (skupina C). U pacientů dříve léčených tímto způsobem byla následně zkoumána účinnost léčby nivolumabem ve druhé (nebo ve skupině C také ve třetí) linii léčby.

Jako zdroj dat sloužil český registr VILP pro nivolumab (neintervenční poregistrační databáze epidemiologických a klinických dat pacientů s adenokarcinomem plic léčených nivolumabem v České republice). Všichni pacienti dali informovaný souhlas se zařazením do této databáze a s využitím těchto údajů pro vědecké účely.

Nivolumab byl podáván intravenózně ve schválené dávce 240 mg každé 2 týdny. Léčba byla podávána až do progrese nebo nepřijatelné toxicity po dobu maximálně 2 let. V případě toxicity související s léčbou bylo doporučeno užívání kortikosteroidů a/nebo přerušení podávání nivolumabu. Klinické kontroly včetně fyzikálního vyšetření, rentgenu hrudníku a rutinních laboratorních testů byly prováděny nejméně každé 4 týdny. Počítačová tomografie (CT) nebo pozitronová emisní tomografie (PET)/CT byly prováděny v pravidelných intervalech podle standardní praxe daného centra nebo při podezření na progresi na základě klinického nebo rentgenového vyšetření hrudníku. Předchozí chemoterapie byla podávána podle doporučení Modré knihy české onkologické společnosti-českých národních doporučených postupů. [6]

Statistické metody.

Data byla popsána pomocí absolutních a relativních četností. Skupiny pacientů byly porovnány pomocí chí-kvadrát testu. Odpovědi na léčbu byly definovány podle kritérií RECIST 1.1. (14). Míra objektivní odpovědi (ORR) na léčbu nivolumabem byla definována jako součet kompletních odpovědí na léčbu a částečných odpovědí na léčbu. Celkové přežití (OS) bylo definováno jako doba od zahájení léčby do data úmrtí z jakékoli příčiny. Přežití bez progrese (PFS) bylo definováno jako doba od zahájení léčby do data radiologické progrese (definované podle RECIST 1.1) nebo úmrtí z jakékoli příčiny. OS a PFS byly graficky znázorněny pomocí Kaplanovy-Meierovy metodiky. K odhadu statistické významnosti rozdílu mezi křivkami byl použit log rank test. Ke zkoumání souvislosti rizikových faktorů s celkovým přežitím byl použit Coxův model proporcionálních rizik. V multivariačním modelu byl hodnocen vliv všech potenciálních prognostických faktorů.

Hodnoty P menší než 0,05 byly považovány za statisticky významné (všechny testy byly oboustranné). Analýza byla provedena v softwaru SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, verze 25.0, vydání 2017; IBM Corp., Armonk, NY, USA) a softwaru R verze 3.5.0 (www.r-projec.org).

Výsledky

Charakteristiky skupiny pacientů

Skupina A (pacienti v první linii léčení cisplatinou+pemetrexedem vs. karboplatinou+paklitaxelem/vinorelbinem): Celkem bylo hodnoceno 121 pacientů. Průměrný věk byl 65,2 roku. Charakteristiky pacientů jsou shrnuty v tabulce 9.

Tabulka 9: Charakteristika pacientů - skupina A.

		Terapie v předchozí linii		
Charakteristika	Kategorie	Carbo + pacli nebo vin (n=59)	Cis+pem (n=62)	p-hodnota
Pohlaví	Ženy	28 (47.5%)	26 (41.9%)	0.541
	Muži	31 (52.5%)	36 (58.1%)	
Věk (v letech)	<60	8 (13.6%)	18 (29.0%)	0.098
	60-70	33 (55.9%)	31 (50.0%)	

	>70	18 (30.5%)	13 (21.0%)	
Výkonnostní stav (ECOG)	0	14 (23.7%)	11 (17.7%)	0.416
	1	45 (76.3%)	51 (82.3%)	
Kouření	Nekuřák	13 (22.0%)	17 (27.4%)	
	Současný/exkuřák	46 (78.0%)	45 (72.6%)	0.493
BMI	≤25	23 (39.7%)	30 (49.2%)	
	25-30	23 (39.7%)	21 (34.4%)	0.571
	>30	12 (20.7%)	10 (16.4%)	
Metastázy	Žádné metastázy	7 (11.9%)	12 (19.4%)	
	Plíce+játra	3 (5.1%)	4 (6.5%)	0.824
	Pouze játra	7 (11.9%)	6 (9.7%)	
	Pouze plíce	16 (27.1%)	15 (24.2%)	
	Další lokalizace	26 (44.1%)	25 (40.3%)	
Jaterní metastázy	Ne	49 (83.1%)	52 (83.9%)	0.903
	Ano	10 (16.9%)	10 (16.1%)	

Carbo=karboplatina, cis=cisplatina, pacli=paklitaxel, pem=pemetrexed, vin=vinorelbin, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.

Skupina B (pacienti v první linii léčení cisplatinou+pemetrexedem vs. karboplatina+paklitaxel/vinorelbin+bevacizumab): Celkem bylo hodnoceno 77 pacientů. Průměrný věk byl 65,2 roku. Charakteristiky pacientů jsou shrnuty v tabulce 10.

Tabulka 10: Charakteristika pacientů - skupina B.

		Terapie v předchozí linii		
Charakteristika	Kategorie	Carbo + pacli nebo vin + bev (n=15)	Cis+pem (n=62)	p-hodnota
Pohlaví	Ženy	10 (66.7%)	26 (41.9%)	0.085
	Muži	5 (33.3%)	36 (58.1%)	
Věk	<60	0 (0.0%)	18 (29.0%)	0.042
	60-70	9 (60.0%)	31 (50.0%)	
	>70	6 (40.0%)	13 (21.0%)	
Výkonnostní stav (ECOG)	0	7 (46.7%)	11 (17.7%)	0.018
	1	8 (53.3%)	51 (82.3%)	
Kouření	Nekuřák	3 (20.0%)	17 (27.4%)	0.557

	Současný/exkuřák	12 (80.0%)	45 (72.6%)	
BMI	≤25	6 (40.0%)	30 (49.2%)	0.635
	25-30	5 (33.3%)	21 (34.4%)	
	>30	4 (26.7%)	10 (16.4%)	
Komorbidity	Ne	10 (66.7%)	37 (59.7%)	0.618
	Ano	5 (33.3%)	25 (40.3%)	
Metastázy	Žádné metastázy	2 (13.3%)	12 (19.4%)	0.825
	Plíce+játra	0 (0.0%)	4 (6.5%)	
	Pouze játra	2 (13.3%)	6 (9.7%)	
	Pouze plíce	4 (26.7%)	15 (24.2%)	
	Další lokalizace	7 (46.7%)	25 (40.3%)	
Jaterní metastázy	Ne	13 (86.7%)	52 (83.9%)	0.789
	Ano	2 (13.3%)	10 (16.1%)	

Bev = bevacizumab, carbo = karboplatina, cis = cisplatina, pacli = paklitaxel, pem = pemetrexed, vin = vinorelbin, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

Skupina C (pacienti léčení v první linii cisplatinou + pemetrexedem spolu s pacienty léčenými ve druhé linii pemetrexedem vs. pacienti léčení v první linii karboplatinou + paklitaxelem nebo ve druhé linii docetaxelem): Celkem bylo hodnoceno 118 pacientů. Průměrný věk byl 64,8 roku. Charakteristiky pacientů jsou shrnuty v tabulce 11.

Tabulka 11: Charakteristika pacientů - skupina C.

		Terapie v předchozí linii		
Charakteristika	Kategorie	Carbo + pacli nebo vin + doc 2L (n= 27)	Cis+pem +pem 2L(n= 91)	p-hodnota
Pohlaví	Ženy	11 (40.7%)	38 (41.8%)	0.925
	Muži	16 (59.3%)	53 (58.2%)	
Věk	<60	4 (14.8%)	22 (24.2%)	0.501
	60-70	16 (59.3%)	52 (57.1%)	
	>70	7 (25.9%)	17 (18.7%)	
Výkonnostní stav (ECOG)	0	9 (33.3%)	18 (19.8%)	0.141
	1	18 (66.7%)	73 (80.2%)	
Kouření	Nekuřák	3 (11.1%)	23 (25.3%)	0.119
	Současný/exkuřák	24 (88.9%)	68 (74.7%)	
Předchozí léčba	Ne	18 (66.7%)	70 (76.9%)	0.282

přípravkem bevacizumab				
	Ano	9 (33.3%)	21 (23.1%)	
BMI	≤25	14 (51.9%)	44 (48.9%)	0.902
	25-30	10 (37.0%)	33 (36.7%)	
	>30	3 (11.1%)	13 (14.4%)	
Komorbidity	Ne	15 (55.6%)	46 (51.1%)	0.685
	Ano	12 (44.4%)	44 (48.9%)	
Metastázy	Žádné metastázy	4 (14.8%)	14 (15.4%)	0.705
	Plíce+játra	1 (3.7%)	4 (4.4%)	
	Pouze játra	2 (7.4%)	9 (9.9%)	
	Pouze plíce	5 (18.5%)	27 (29.7%)	
	Další lokalizace	15 (55.6%)	37 (40.7%)	
Jaterní metastázy	Ne	24 (88.9%)	78 (85.7%)	0.672
	Ano	3 (11.1%)	13 (14.3%)	

Doc 2L=docetaxel ve druhé linii, Pem 2L=pemetrexed ve druhé linii, carbo=karboplatina, cis=cisplatina, pacli=paklitaxel, pem=pemetrexed, vin=vinorelbin, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.

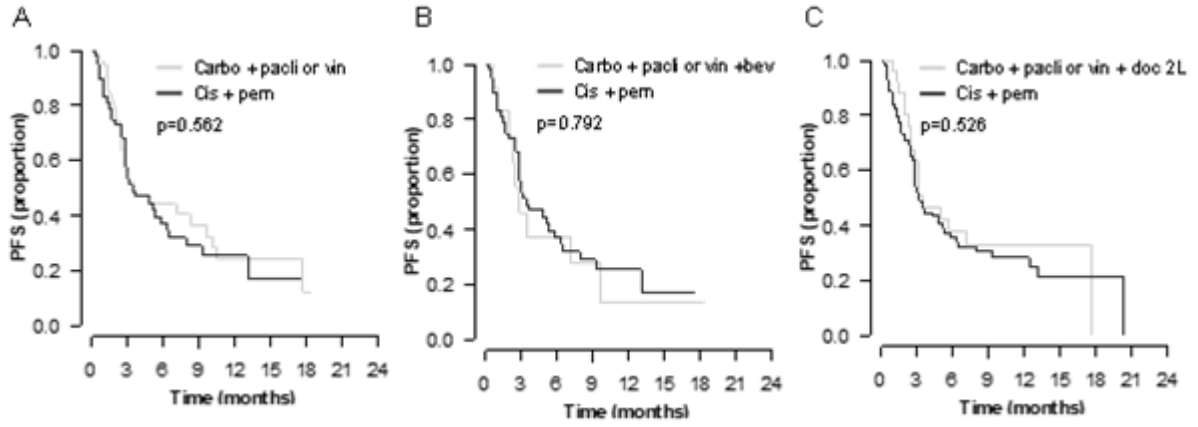
Míra odpovědi na léčbu nivolumabem

V žádné skupině (A, B ani C) jsme nezaznamenali významné rozdíly v odpovědích na jednotlivé léčebné postupy (p-hodnoty 0,537, 0,666, resp. 0,755 pro skupiny A, B a C) ani v četnosti ORR (p-hodnoty 0,333, 0,347, resp. 0,238 pro skupiny A, B a C).

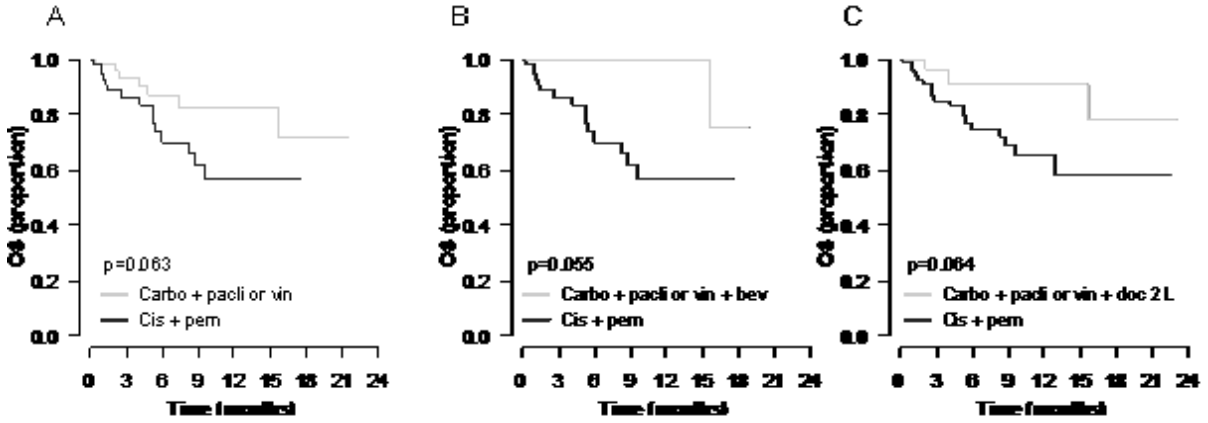
PFS a OS léčby nivolumabem v univariačním modelu

V žádné z našich zkoumaných skupin pacientů (A, B a C) jsme nepozorovali statisticky ani klinicky významné rozdíly v PFS. Ve skupině A byl medián PFS 3,5 měsíce (95% CI: 1,1-5,9) u pacientů léčených karboplatinou+paklitaxelem/vinorelbinem oproti 3,4 měsíce (95% CI: 1,1-5,7) u pacientů léčených pemetrexedem a cisplatinou (p=0,562). Poměr rizik (HR) byl 1,15 (95% CI: 0,71-1,87). Ve skupině B byl medián PFS 2,8 měsíce (95% CI: 1,3-4,3) u pacientů léčených karboplatinou+paklitaxelem/vinorelbinem+bevacizumabem oproti 3,4 měsíce (95% CI: 1,1-5,7) u pacientů léčených pemetrexedem a cisplatinou (p=0,792). HR byl 0,91 (95% CI: 0,44-1,89). Ve skupině C byl medián PFS 3,5 měsíce (95% CI: 1,3-4,3) u pacientů léčených karboplatinou+paklitaxelem/vinorelbinem v

první linii a docetaxelem ve druhé linii oproti 3,2 měsíce (95% CI: 2,4-4,1) u pacientů léčených pemetrexedem a cisplatinou v první linii a pemetrexedem ve druhé linii (p=0,526). HR byl 1,19 (95% CI: 0,69-2,06). Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS jsou uvedeny na Obrazu 28.



Obraz 28: Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progrese (PFS) pro skupiny pacientů A, B a C.



Obraz 29: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (OS) pro skupiny pacientů A, B a C.

Ačkoli jsme pozorovali spíše vyšší OS u skupin pacientů léčených karboplatinou, tyto rozdíly nedosáhly statistické významnosti. HR pro skupinu A byl 2,33 (95% CI: 0,93-5,84), p=0,063. Pro skupinu B bylo HR=6,73 (95% CI: 0,79-57,60), p=0,055. U skupiny C byla hodnota HR=3,02 (95% CI: 0,90-10,31), p=0,064. Kaplan-Meierovy křivky pro OS jsou uvedeny na Obrazu 29.

OS ve vícerozměrném modelu

Ve skupině A jsme pozorovali významně lepší OS s vyšším věkem. Pokud jde o vliv předchozí léčby před nivolumabem, pozorovali jsme trend k lepšímu OS ve skupině karboplatina+paklitaxel/vinorelbin (p=0,186, HR=1,88 [95% CI: 0,74-4,79]). Ačkoli ve skupině B jsme nezaznamenali žádný významný výsledek ve vztahu k OS, z hlediska předchozí léčby jsme opět pozorovali trend k lepšímu OS při léčbě karboplatinou+paklitaxelem+bevacizumabem (p=0,187, HR=4,85 [95% CI: 0,47-50,60]). Podobné výsledky jsme zaznamenali ve skupině C, kde předchozí léčba taxany vykazovala též nesignifikantní trend k lepšímu OS (p=0,127, HR=2,63 [95% CI: 0,76-9,10]). Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 12.

Dále uvádíme, že ve skupině A jsme nezaznamenali statisticky ani klinicky významný rozdíl v OS mezi pacienty léčenými karboplatinou+paklitaxelem a karboplatinou+vinorelbinem (HR=0,81 [95% CI: 0,18-3,62], p=0,778).

Tabulka 12: Vícerozměrný Coxův model proporcionálních rizik pro celkové přežití (OS) ve skupinách A, B a C.

Skupina A

Charakteristika	Celkové přežití	
	HR (95% CI)	p-hodnota
Pohlaví		
ženy	referenční skupina	
muži	1.53 (0.63-3.74)	0.350
Věk		
Zvýšení o jeden rok	0.94 (0.88-0.99)	0.021
Kouření		
nekuřák	referenční skupina	
současný/bývalý kuřák	1.14 (0.43-3.00)	0.792
Výkonnostní stav (ECOG)		
0	referenční skupina	
1	1.20 (0.44-3.23)	0.723
Předchozí léčebná linie		
Carbo + pacli / vin	referenční skupina	

Cis + pem	1.88 (0.74-4.79)	0.186

Skupina B

Charakteristika	Celkové přežití	
	HR (95% CI)	p-hodnota
Pohlaví		
	referenční skupina	
ženy		
muži	1.61 (0.55-4.73)	0.385
Věk		
Zvýšení o jeden rok	0.95 (0.88-1.01)	0.112
Kouření		
	referenční skupina	
nekuřák		
současný/bývalý kuřák	1.02 (0.33-3.18)	0.971
Výkonnostní stav (ECOG)		
	referenční skupina	
0		
1	0.60 (0.20-1.83)	0.367
Předchozí léčebná linie		
	referenční skupina	
Carbo + pacli / vin +bev		
Cis + pem	4.85 (0.47-50.60)	0.187

Skupina C

Charakteristika	Celkové přežití	
	HR (95% CI)	p- hodnota
Pohlaví		
	referenční skupina	
ženy		
muži	1.14 (0.50-2.63)	0.756
Věk		
Zvýšení o jeden rok	0.96 (0.90-1.01)	0.117
Kouření		
	referenční skupina	
nekuřák		
současný/bývalý kuřák	0.79 (0.31-2.00)	0.616
Výkonnostní stav (ECOG)		
	referenční skupina	
0		
1	1.17 (0.45-3.03)	0.744
Předchozí léčebná linie		
	referenční skupina	
carbo+pacli + doc 2L		
cis+pem + pem 2L	2.63 (0.76-9.10)	0.127

Bev=bevacizumab, doc 2L=docetaxel ve druhé linii, pem 2L=pemetrexed ve druhé linii, carbo=karboplatina, cis=cisplatina, pacli=paklitaxel, pem=pemetrexed, vin=vinorelbin, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group.

Diskuse

V naší kohortě jsme pozorovali trend k lepšímu OS u pacientů léčených chemoterapií na bázi karboplatiny+taxanů/vinorelbinu ve srovnání s pacienty léčenými cisplatinou+pemetrexedem. Tento trend se blížil statisticky významným hodnotám, ale nedosáhl jich, což mohlo být způsobeno tím, že soubor pacientů neměl dostatečnou velikost k zajištění potřebné statistické síly. PFS nedosáhl statistické významnosti ve vztahu k předchozí léčbě. PFS se u pacientů s NSCLC druhé linie léčených nivolumabem vs. docetaxelem ve studii CheckMate057 se také významně nelišil. [34] Z našeho pohledu je proto OS určujícím ukazatelem účinnosti této imunoterapie.

Pro lepší účinnost uvedených chemoterapeutických režimů se nabízí několik teoretických vysvětlení. Za prvé, chemoterapeutické režimy se svými různými vasconvedlejšími účinky mohou vést ke změně NLR nebo PLR, které se v předchozích studiích jevily jako možné prediktory účinnosti imunoterapie. [125, 126] Za druhé, různé typy chemoterapie pravděpodobně v různé míře způsobují imunogenní indukovanou buněčnou smrt (ICD) v souladu s tím, jak různě mění vlastnosti nádorového mikroprostředí. [134–138]

Pokud jde o toxicitu chemoterapie, několik metaanalýz prokázalo významně vyšší trombocytopenii po karboplatině než po cisplatině. [127–130] Starší metaanalýzy rovněž naznačují vyšší výskyt neutropenie u cisplatiny, ale novější metaanalýzy to nepotvrdily. [127, 128, 130] Mezi chemoterapeutickými partnery platinových derivátů zkoumanými v naší studii existují rozdíly ve výskytu neutropenie. Zatímco neutropenie se vyskytla přibližně u 23 % pacientů léčených pemetrexedem, u pacientů léčených taxany/vinorelbinem se vyskytla u 57-75 % pacientů a míra závažné neutropenie (stupeň 3-4) byla podobná – asi 10 % u pemetrexedu i u režimů taxany/vinorelbin. [131–133] Tyto údaje by mohly zvrátit poměr PLR a NLR po léčbě ve prospěch karboplatiny+taxanů/vinorelbinu.

Přestože cisplatina a karboplatina mají stejný základní mechanismus účinku (tzv. cross-linking DNA), lze v jejich působení nalézt určité rozdíly. K vytvoření stejného množství aduktů DNA jsou zapotřebí vyšší koncentrace karboplatiny a na funkci karboplatiny se pak podílejí další mechanismy.[139] Například karboplatina je

větší oligomerizátor (tj. je schopnější tvořit oligomery RNA) než cisplatina. [140] Karboplatina také vzhledem ke své odlišné farmakokinetice dosahuje jiných dávek limitující toxicity než cisplatina, tj. myelosuprese vs. nefrotoxicita. [141] Celkově to odráží rozdílné možnosti cisplatiny a karboplatiny při podpoře ICD. [134] U cisplatiny bylo u NSCLC zaznamenáno zvýšení exprese ligandu programované smrti 1 (PD-L1). [134]. Naproti tomu u karboplatiny nebyl prokázán žádný vliv na expresi PD-L1 na nádorových buňkách. [137] Zdá se, že ani karboplatina, ani cisplatina neovlivňují expresi PD-L1 na imunitních buňkách. [137] Karboplatina se dobře kombinuje s imunoterapií a pravděpodobně zvyšuje množství protinádorových efektorových CD4+, CD8+ T buněk. Karboplatina snižuje imunosupresivní Tregs a myeloidní supresorové buňky při léčbě karcinomu vaječníků. [138] U NSCLC bylo prokázáno, že kombinace karboplatina+paklitaxel+bevacizumab způsobuje zvýšení počtu CD8+ T-buněk v periferní krvi. [142] U karcinomu vaječníků bylo prokázáno, že kombinace karboplatiny s paklitaxelem vede ke zvýšení funkce dendritických buněk. [136] Vyvstává však otázka, zda jsou tyto účinky vyvolány především karboplatinou nebo taxany. Skutečnost, že taxany hrají větší roli než samotná karboplatina, ukazuje studie, v níž docetaxel měl větší schopnost vyvolat ICD než samotná cisplatina nebo karboplatina a kombinace docetaxelu a karboplatiny tuto schopnost ještě zvýšila. [143] Kromě toho docetaxel zvyšuje pozitivitu PD-L1 na imunitních buňkách infiltrujících nádor a hustotu CD8+ lymfocytů a snižuje expresi PD-1 v T lymfocytech prostřednictvím aktivace signální dráhy STAT3. [138] Yang a kol. dokonce popsali, že docetaxel je mnohem účinnější při indukci exprese genu a proteinu PD-L1 než cisplatina ve stromálních buněčných liniích kostní dřeně. [144] O paklitaxelu je také známo, že má imunogenní potenciál díky podpoře prezentace nádorových antigenů prostřednictvím upregulace nádorových antigenů nebo molekul MHC I. třídy, což zvyšuje expresi proteinu PD-L1 na povrchu buněk v lidských buněčných liniích karcinomu vaječníků, zvýšuje podíl efektorových a cytotoxických CD8+ T lymfocytů infiltrujících nádor na modelu karcinomu prsu nebo zvýšuje populace CD8+ a CD4+ tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) a snižuje populace PD-1+ TIL v místě nádoru. [138] Na druhou stranu má pemetrexed také schopnost vyvolat transkripční aktivaci PD-L1 inaktivací tymidylát syntázy v buňkách NSCLC a následně aktivovat T lymfocyty v kombinaci s anti-PD-1/PD-L1 terapií. [135] Podle literárních údajů může vinorelbin ovlivňovat také imunitní procesy, mimo jiné ovlivněním exprese PD-L1. [138] K přesnému porovnání

jednotlivých léčebných kombinací ve vztahu k navození ICD je proto zapotřebí více údajů.

Předpoklad většího imunogenního potenciálu taxanů oproti pemetrexedu podporují i některé klinické údaje. Kanda a kol. ve své studii fáze IB prokázali, že kombinace nivolumab+karboplatina+paklitaxel+bevacizumab měla nejlepší účinek, zatímco nivolumab s cisplatinou a pemetrexedem dosahoval horších výsledků, přičemž medián OS nebyl dosažen (během sledování ve studii) vs. 28,5 měsíce a medián PFS 40,7 vs. 11,8 měsíce. [145] Podobně Rizvi a kol. ve své studii prokázali nejlepší účinnost kombinace nivolumab 5 mg/kg + karboplatina + paklitaxel s dvouletým OS 62 % oproti 33 % u kombinace cisplatina + pemetrexed. [146] Ačkoli přímé srovnání ve studiích fáze III, pokud jde o účinnost různých chemoterapeutických režimů s imunoterapií, chybí, v podskupinách pacientů některých studií, které uvádějí účinnost různých typů chemoterapie, lze nalézt určité trendy. Studie IMpower132 s atezolizumabem+pemetrexedem+cis-/karboplatinou i studie KEYNOTE-189 s pembrolizumabem+pemetrexedem+cis-/karboplatinou naznačují podobný účinek obou chemoterapeutických režimů (HR pro OS ve studii IMpower 132: 0.84 pro karboplatinu vs. 0,9 pro cisplatinu; HR pro OS ve studii KEYNOTE 189: 0,55 pro karboplatinu vs. 0,44 pro cisplatinu). [147, 148] To by podporovalo myšlenku, že zařazení platinového partnera bude hrát větší roli v účinnosti chemoimunoterapie než samotný konkrétní typ platinového derivátu. Ve studii PACIFIC s durvalumabem v konsolidační léčbě po chemoradioterapii u NSCLC ve stadiu III je prezentovaný HR o něco lepší pro cisplatinu než pro karboplatinu (0,51 vs. 0,61). [149] Pokud se však podíváme na chemoterapeutické partnery platinových derivátů, je pravděpodobné, že tento rozdíl je způsoben kombinací s etoposidem, který dosáhl nejlepšího HR (0,49), zatímco HR pro taxany a vinorelbiny se nelišil (0,59 vs. 0,60). Také v této studii u NSCC stadia III mohlo hrát roli použití radioterapie ve srovnání s metastatickým NSCLC s pouze chemoimunoterapeutickými režimy. U nivolumabu nám chybí srovnání různých chemoterapeutických režimů u pokročilých plicních adenokarcinomů ve studiích fáze III. Studie CheckMate 9LA pouze ukázala, že v případě skvamózních karcinomů při použití chemoterapeutické kombinace karboplatina+paklitaxel bylo HR pro OS jen o něco lepší, než se vyskytlo u skupiny adenokarcinomů při použití cisplatiny+pemetrexedu (HR 0,62 a 0,69). Srovnáváme zde však dva histologicky

odlišné typy NSCLC, což nemusí odrážet realitu použití těchto typů léčby u samotného adenokarcinomu.

Omezením naší studie je její retrospektivní charakter, což způsobilo určitou nerovnováhu mezi jednotlivými zkoumanými skupinami, která by mohla ovlivnit výsledky. Vzhledem k její retrospektivní povaze také neznáme expresi PD-L1 u daných pacientů nebo například výskyt mutací KRAS v obou ramenech studie. Víme, že studie CheckMate 057 prokázala vyšší expresi PD-L1 a také mutace KRAS jako parametry spojené spíše s lepší prognózou pacientů (15). Registr VILP také neuváděl léčbu po nivolumabu, což by také mohlo vést k nerovnováze mezi rameny studie. V tomto ohledu je známo několik studií, které prokázaly vyšší účinnost chemoterapie u pacientů předléčených předchozí imunoterapií. [150, 151]

Závěrem lze říci, že naše studie naznačuje možný lepší výsledek léčby karboplatinou+taxany/vinorelbinem ve srovnání s režimem cisplatina+pemetrexed u pacientů následně léčených nivolumabem. Nabízí se tedy otázka, zda by při převedení imunoterapie do první linie léčby nebyl pro pacienty s adenokarcinomy lepší jiný chemoterapeutický režim než obvyklá kombinace cisplatina+pemetrexed. V tomto ohledu by bylo dle našeho názoru vhodné provést prospektivní studii, která by na tuto otázku mohla odpovědět.

4.3. Ovlivnění exprese PD-L1 souběžně užívanou medikací a laboratorními parametry zánětu u NSCLC. [97, 98]

V nadcházejících dvou pracích jsme se zaměřili na různé faktory, které mohou ovlivňovat expresi PD-L1 u pacientů s NSCLC. V první studii jsme se věnovali zkoumání vlivu komedikace v době zahájení léčby na expresi PD-L1. V druhé studii pak byl naším hlavním zájmem vliv zánětlivých parametrů ve stejném ohledu. Oba tyto výzkumy vycházely ze stejného souboru pacientů z registru LUCAS, který zahrnoval 1 148 pacientů.

4.3.1. Souběžná medikace kortikosteroidy a nesteroidními antiflogistiky nemá vliv na expresi PD-L1 u nemalobuněčného karcinomu plic

Úvod

Exprese ligandu programované smrti 1 (PD-L1) hraje navzdory svým omezením zásadní roli při volbě imunoterapie v první linii léčby metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), stejně jako při konsolidační léčbě durvalumabem po chemoradioterapii u NSCLC ve stadiu III. [152] Další práce však ukázaly, že predikci účinnosti imunoterapie u NSCLC mohou ovlivnit i další parametry. [153] Mezi tyto prediktivní markery může patřit i souběžná medikace kortikosteroidy nebo nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID), jak dokládají některé předchozí publikace na toto téma. [31, 154] Nabízí se tedy otázka, zda může být hladina exprese PD-L1 nějakým způsobem ovlivněna užíváním takové komedikace. Podle dostupné literatury lze vysledovat určité společné genetické a molekulární cesty, které tuto myšlenku podporují. Pokud jde o kortikosteroidy, bylo například již dříve popsáno ovlivnění exprese PD-L1 na dendritických buňkách (DC) prostřednictvím systému GILZ (glucocorticoid-induced leucine zipper), který se aktivuje při užívání kortikosteroidů. [155, 156] Tento souhrnný přehled poukazuje na řadu souvislostí mezi PD-L1 a kortikosteroidy. [157] Další články popisují vztah mezi RAC (Rho family)-alfa serin/treoninovou protein kinázou (AKT)/transduktorem signálu a aktivátorem transkripce 3 (STAT3) nebo cestou jaderného faktoru kappa B (NF-κB) a cyklooxygenázou-2 (COX2). [158, 159] Tyto dráhy také souvisejí s úrovní exprese PD-L1. [160–162] Nedávný článek navíc naznačil snížení exprese PD-L1 v nádorech tlustého střeva u myší v důsledku podávání NSAID. [163]

Cílem této práce proto bylo zjistit, zda úroveň exprese PD-L1 může souviset s užíváním kortikosteroidů nebo NSAID v době provedení biopsie karcinomu plic. Na základě výše uvedených údajů jsme předpokládali, že užívané kortikosteroidy a NSAID mohou snižovat expresi PD-L1.

Pacienti a metody

Pacienti

Klinické údaje pacientů s histologicky potvrzeným lokálně pokročilým nebo pokročilým (stadium III nebo IV) NSCLC, které byly zařazeny do registru LUCAS (LUng CAncer focuS), byly retrospektivně analyzovány. Národní registr LUCAS je neintervenční poregistrační databáze epidemiologických a klinických dat pacientů s karcinomem plic v České republice (z center s vysokým počtem pacientů, která umožňují účast v tomto projektu).

Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací (ve znění z roku 2013). Studie byla schválena Etickou komisí Univerzity Palackého v Olomouci dne 11. června 2018 (pod referenčním číslem 63/18 MEK 13).

Data pacientů byla získána ze sedmi pneumoonkologických pracovišť v České republice v letech 2018-2021 - do studie byli zařazeni všichni pacienti s NSCLC ve stadiu III nebo IV se známou expresí PD-L1. Informace o komedikaci kortikosteroidy nebo NSAID k datu biopsie byly vyhledány ve zdravotnických databázích a rovněž zaneseny do registru LUCAS. Úrovně exprese PD-L1 a základní charakteristiky pacientů byly získány z registru LUCAS. Započítáni byli pouze pacienti s dávkou kortikosteroidů odpovídající 10 mg prednisolonu a vyšší. Mezi NSAID byla zahrnuta také kyselina acetylsalicylová, ale topické léky mezi NSAID zahrnuty nebyly.

Určení exprese PD-L1

Imunohistochemické barvení bylo prováděno na automatických imunobarvicích (různé typy v různých laboratořích) na formalínem fixovaných (10% neutrální pufrovaný formalín; doba fixace 24 h), do parafínu vložených tkáňových řezech (tloušťka 3 nm). Všechny laboratoře použily PD-L1 klon 22C3 pharmDx (Dako, Carpinteria, Kalifornie, USA). Vzorky byly vizualizovány pomocí sady ultraView Universal DAB Detection Kit (Ventana Medical Systems, Oro Valley, Arizona, USA).

Statistická analýza

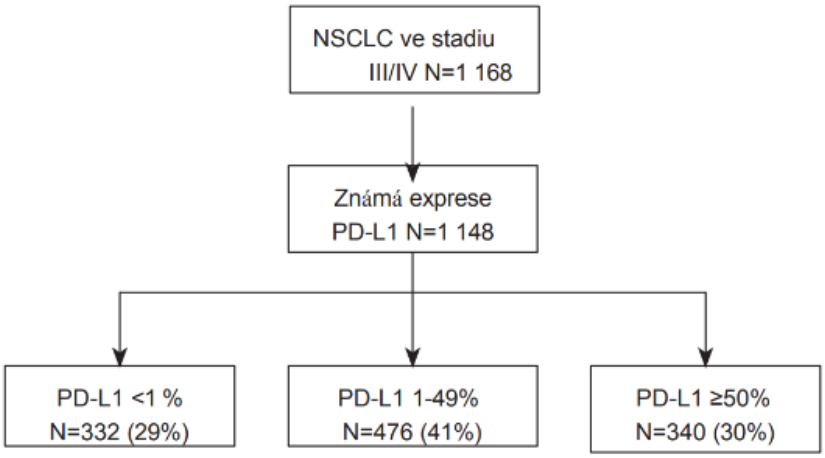
Spojité parametry byly popsány platným N, průměrem se směrodatnou odchylkou (SD) a mediánem s 5. a 95. percentilem. Kategoriální údaje byly popsány

absolutními a relativními četnostmi. Exprese PD-L1 byla analyzována kategoricky (<1 %; 1-49 %; ≥50 %) v hraničních bodech, které mají klinickou hodnotu pro imunoterapii. Nezávislost dvou kategoriálních parametrů byla testována Pearsonovým chí-kvadrát testem. Statisticky významné výsledky (vztahy) byly ty, u nichž $p < 0,05$. Analýza byla provedena v programu IBM SPSS Statistics 24.

Výsledky

Charakteristika pacientů

Celkem bylo hodnoceno 1 148 pacientů (20 pacientů bylo vyřazeno z důvodu neznámé exprese PD-L1, u 1 zařazeného pacienta nebyly známy údaje o komedikaci) (Obraz 30). Analyzovaný soubor dat tvořilo 61 % mužů. Průměrný věk byl 67,7 let (medián 68,8 let). Mezi pacienty bylo 31 % mladších 65 let v době diagnózy. Osmdesát devět pacientů (7,8 %) mělo nádory jiného typu než adenokarcinom nebo skvamózní karcinom: 59 pacientů mělo NSCLC jinak nespecifikovaný (NOS), 22 pacientů mělo adenoskvamózní a 8 pacientů mělo NSCLC neuroendokrinní diferenciace. Základní charakteristiky pacientů jsou popsány v Tabulce 13. Průměrná exprese PD-L1 byla 28,7 % a medián 10,0 %. Ze všech hodnocených pacientů mělo 29 % expresi PD-L1 <1 % (PD-L1 negativní), 41 % mělo expresi PD-L1 mezi 1 % a 49 % a 30 % pacientů mělo expresi PD-L1 ≥50 %.



Obraz 30: Vývojový diagram pacientů podle stavu PD-L.

Parametr	Kategorie	N (%)
Pohlaví	Muži	703 (61,2)
	Ženy	445 (38,8)
Věk při stanovení diagnózy	<65 let	360 (31,4)
	≥65 let	788 (68,6)
Stav kouření	Nekuřák	162 (14,1)
	Bývalý kuřák	374 (32,6)
	Kuřák	576 (50,2)
	Neznámý	36 (3,1)
Stav výkonnosti	0	245 (21,3)
	1	656 (57,1)
	≥2	205 (17,9)
	Neznámý	42 (3,7)
Typ nádoru	Adenokarcinom	654 (57,0)
	Skvamózní karcinom	405 (35,3)
	Ostatní	89 (7,8)
Stádium (TNM 8. vydání)	III	389 (34,8)
	IV	749 (65,2)

Tabulka 13: Základní charakteristiky pacientů.

Základní charakteristiky údajů o komedikaci jsou popsané v tabulce 14.

Komedikace	Používání	N (%)
Kortikosteriody †	Ne	1,031 (89.9)
	Ano	116 (10.1)
NSAID †	Ne	838 (73.1)
	Ano	309 (26.9)

†, u 1 pacienta nebyly k dispozici žádné informace o komedikaci.
NSAID, nesteroidní protizánětlivé léky.

Tabulka 14: Užívaná souběžná medikace.

Vztah mezi základními charakteristikami pacientů a expresí PD-L1

Exprese PD-L1 byla testována jako kategorický parametr. Nebyly zjištěny žádné statisticky významné vztahy mezi základní charakteristiky pacientů a exprese PD-L1. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 15.

Parametr	Kategorie	PD-L1 <1 %, n (%)	PD-L1: 1-49 %, n (%)	PD-L1 ≥50 %, n (%)	Hodnota P
Pohlaví	Muži	204 (29.0)	294 (41.8)	205 (29.2)	0.910
	Ženy	128 (28.8)	182 (40.9)	135 (30.3)	
Věk při stanovení diagnózy	<65 let	99 (27.5)	155 (43.1)	106 (29.4)	0.708
	≥65 let	233 (29.6)	321 (40.7)	234 (29.7)	
Stav kouření	Nekuřák	53 (32.7)	67 (41.4)	42 (25.9)	0.679
	Bývalý kuřák	112 (29.9)	152 (40.6)	110 (29.4)	
	Kuřák	159 (27.6)	240 (41.7)	177 (30.7)	
Stav výkonnosti	0	66 (26.9)	102 (41.6)	77 (31.4)	0.120
	1	199 (30.3)	256 (39.0)	201 (30.6)	
	≥2	56 (27.3)	100 (48.8)	49 (23.9)	
Typ nádoru	Adenokarcinom	193 (29.5)	252 (38.5)	209 (32.0)	0.113
	Skvamózní	118 (29.1)	183 (45.2)	104 (25.7)	
	Ostatní	21 (23.6)	41 (46.1)	27 (30.3)	
Stadium	III	116 (29.1)	164 (41.1)	119 (29.8)	0.984
	IV	216 (28.8)	312 (41.7)	221 (29.5)	

Výkonnostní stav podle klasifikace Eastern Cooperative Oncology Group. PD-L1, ligand programované smrti 1.

Tabulka 15: Vztah mezi základními charakteristikami pacientů a expresí PD-L1.

Vztah mezi komedikací a expresí PD-L1

Mezi užíváním kortikosteroidů nebo NSAID v době biopsie karcinomu plic a

expresí PD-L1 nebyl zjištěn statisticky významný vztah. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 16.

Komedikace	Používání	PD-L1 <1 %, n (%)	PD-L1: 1-49 %, n (%)	PD-L1 ≥50 %, n (%)	Hodnota P
Kortikosteroidy	Ne	297 (28.8)	426 (41.3)	308 (29.9)	0.780
	Ano	35 (30.2)	50 (43.1)	31 (26.7)	
NSAIDs	Ne	239 (28.5)	349 (41.6)	250 (29.8)	0.864
	Ano	93 (30.1)	127 (41.1)	89 (28.8)	

NSAIDs, nesteroidní protizánětlivé léky; PD-L1, ligand programované smrti 1.

Tabulka 16: Vztah mezi komedikací a expresí PD-L1.

Diskuse

Ačkoli kortikosteroidy a možná i NSAID mohou být prediktory účinnosti imunoterapie, v naší studii jsme neprokázali žádný vztah mezi těmito komedikacemi a úrovní exprese PD-L1. Naši hypotézu o snížené expresi PDL1 těmito léky jsme proto zamítli. Tento výsledek má podle našeho názoru významný klinický dopad, neboť naše údaje ukazují, že v době biopsie není nutné brát v úvahu užívání kortikosteroidů/NSAID pacienty z důvodu možných obav z ovlivnění exprese PD-L1.

Pokud je nám známo, jedná se o první klinickou studii, která zkoumá účinek komedikace s vyššími dávkami kortikosteroidu (ekvivalentní 10 mg prednisolonu nebo více) na expresi PD-L1 na nádorových buňkách. V literatuře jsme našli několik prací, které se zabývají podobnou problematikou na buněčných liniích. Přestože jsou známy některé společné metabolické dráhy, které ovlivňují kortikosteroidy a zároveň přispívají ke kontrole exprese PDL1, účinek kortikosteroidů pravděpodobně závisí na více faktorech. [155, 164, 165] Za prvé pravděpodobně závisí na typu buněk vyšetřovaných z hlediska exprese PD-L1. Například po podání dexametazonu na buněčných liniích byl popsán účinek exprese PD-L1 na NK (natural killers) buňky oproti žádnému účinku exprese PD-L1 na DC. [164–166] Kromě toho je pravděpodobné, že závisí na dávce podávaných kortikosteroidů. Jak ukázaly dvě studie zkoumající vliv inhalačních kortikosteroidů (IKS) na expresi PD-L1 na buňkách

respiračního epitelu, tento účinek se projevil pouze při jejich vysoké podávané dávce. [167, 168]. Jiná studie naopak prokázala příznivý účinek i nízkých dávek kortikosteroidů na snížení exprese PD-L1 na nádorové buněčné linii. [169] Autoři této práce však pracovali s buněčnými liniemi karcinomu žaludku, hepatocelulárního karcinomu a karcinomu pankreatu, nikoliv s nádorovými liniemi NSCLC. Je tedy možné, že účinek kortikosteroidů na expresi PD-L1 na nádorových buňkách se může lišit i u různých typů nádorů. Pokud jde o NSAID, můžeme naše údaje porovnat pouze s výsledky studií na buněčných liniích. Botti a spol. prokázali vliv podávání celekoxibu na snížení exprese PDL1 na vybraných buněčných liniích melanomu. [170] Ačkoli Shimizu a kol. rovněž prokázali korelaci mezi expresí COX2 a PD-L1 u resekátů karcinomu plic, podávání celekoxibu neovlivnilo expresi PD-L1 u buněčných linií karcinomu plic. [171] Tang a kol. to vysvětlili nutností současné inhibice receptoru pro EGFR, jak prokázali ve své studii na buněčných liniích karcinomu plic. [172] Liang a kol. ve studii na buněčných liniích karcinomu prsu poukázali na potřebu vyšších dávek nimesulidu k potlačení exprese PD-L1. [173] Je tedy možné, že případný účinek NSAID na expresi PD-L1 se bude lišit podle typu nádoru a použité dávky NSAID. To by mohlo vysvětlovat rozdíly patrné při porovnání výsledků naší práce s výsledky studie Zhanga a kol. kteří na buněčných liniích karcinomu plic popsali snížení exprese PD-L1 při podávání aspirinu. [168] V naší studii jsme tuto skutečnost u pacientů s NSCLC, kterým byla podávána NSAID včetně aspirinu, nepotvrdili. To lze vysvětlit možnými rozdílnými účinky různých NSAID u pacientů v naší studii. Nelze však vyloučit vliv dávek aspirinu uváděných ve studii Zhanga a kol. výrazně převyšujících dávky běžně podávané v klinické praxi (100 mg/den). [168, 174]

Jedním z omezení naší studie je retrospektivní sběr dat v registru LUCAS, který je rovněž omezen na velká klinická centra. To může vést k určitému zkreslení při zařazování pacientů. Na druhou stranu se domníváme, že vzhledem k robustnosti našeho souboru je riziko nereprezentativnosti dat v rámci České republiky minimální. Rovněž nebyla provedena externí validace měřených laboratorních parametrů a exprese PD-L1, ale všechny tyto hodnoty byly stanoveny akreditovanými metodami na akreditovaných pracovištích, která zajišťují běžnou interní a externí kontrolu kvality. Použití různých protilátek k detekci PD-L1 by v naší kohortě také nemělo hrát roli, protože všechny laboratoře v našem projektu používaly stejný klon protilátek PD-L1. V neposlední řadě vzhledem k retrospektivní povaze studie není známo přesné

načasování podávání NSAID a kortikosteroidů. Teoreticky, pokud je doba podávání u některých pacientů příliš krátká, nemusí být účinek těchto souběžně podávaných léků patrný. Silnou stránkou naší studie je velký počet hodnocených pacientů, což posiluje robustnost statistických stanovení.

Závěry

Podle těchto dat nemá léčba kortikosteroidy nebo NSAID v době biopsie vliv na expresi PD-L1, a proto není nutné tuto léčbu v tomto ohledu zohledňovat. Rovněž jsme neprokázali žádný vliv běžných demografických údajů, včetně kouření, na hladinu exprese PD-L1.

4.3.2. Laboratorní parametry spojené se zánětem nemají vliv na expresi PD-L1 u nemalobuněčného karcinomu plic

Úvod

Exprese PD-L1 hraje navzdory svým omezením zásadní roli při použití imunoterapie v první linii léčby metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic, stejně jako při konsolidaci léčby durvalumabem po chemoradioterapii u NSCLC ve stadiu III. [152] Další práce však ukázaly, že předpověď, pokud jde o účinnost imunoterapie u NSCLC, může být ovlivněna dalšími parametry. [153] Mezi prediktivní markery mohou patřit laboratorní parametry související se zánětem, jak dokládá naše předchozí publikace na toto téma. [126] Nabízí se tedy otázka, zda úroveň exprese PD-L1 může nějakým způsobem souviset s hodnotami těchto zánětlivých parametrů. Podle dostupné literatury lze vysledovat určité společné genetické a molekulární cesty, které tuto myšlenku podporují. [175–179] NF-κB (nukleární faktor kappa B) je spojen s nádorovým zánětem a jeho vliv na expresi PD-L1 byl rovněž prokázán. [175, 176] Podobný vztah byl prokázán i mezi některými dalšími zánětlivými cytokiny (např. IL-10, IL-17 nebo TNF-α) a expresí PD-L1. [176, 177] Na genetické úrovni se pak může jednat o určité sdílení transkripčních drah pomocí drah JAK/STAT, RAS/MAPK a PTEN-PI3K/AKT. [176, 179]

Mezi běžně stanovované parametry odrážející systémový zánět patří tzv. reaktanty akutní fáze. Během zánětu dochází ke zvýšení C-reaktivního proteinu (CRP) a neutrofilů (Neu), k poklesu lymfocytů (Lym) a albuminu (Alb) a postupně k poklesu hemoglobinu (Hb). [180, 181] Vyšetření těchto parametrů jsou v laboratoři snadno dostupná, a proto jsme je vybrali pro naši analýzu jako odraz systémového zánětu. Změny mezi neutrofily a lymfocyty během systémového zánětu se odrážejí v poměru neutrofilů a lymfocytů (NLR), který během systémového zánětu obvykle stoupá. [181]

Cílem této práce proto bylo zjistit, zda úroveň exprese PDL1 může souviset s hodnotami laboratorních parametrů spojených se systémovou zánětlivou odpovědí organismu.

Pacienti a metody

Skupina pacientů.

V této retrospektivní analýze byla analyzována klinická data pacientů s cytologicky nebo histologicky potvrzeným lokálně pokročilým nebo pokročilým (stadium III nebo IV) NSCLC, kteří byli zařazeni do LUCAS, národního registru a neintervenční postregistrační databáze epidemiologických a klinických dat pacientů s karcinomem plic v České republice (z center s vysokým počtem pacientů, která umožnila účast v tomto projektu). Všichni pacienti dali informovaný souhlas se zařazením do této databáze a s využitím těchto údajů pro vědecké účely.

Údaje o pacientech byly získány ze sedmi pneumoonkologických pracovišť v České republice v letech 2018-2021. Laboratorní parametry vyšetřované v této studii zahrnovaly Hb, Neu, Lym, Alb a CRP. NLR bylo rovněž jednoduše vypočteno jako Neu:Lym. Tyto parametry byly vyhledány ve zdravotnických databázích a zaneseny do registru LUCAS. Hladiny těchto parametrů byly vyhledávány tak, aby co nejpřesněji odpovídaly datu odběru biopsie, z níž byla stanovena exprese PD-L1 s maximální odchylkou +/-1 měsíc od tohoto data. Hladiny exprese PD-L1 a základní charakteristiky pacientů byly získány z registru LUCAS.

Stanovení exprese PD-L1.

Imunohistochemické barvení bylo provedeno na automatických imunostainerech (různé typy v různých laboratořích) na formalínem fixovaných (10% neutrální pufrovaný formalín; doba fixace 24 h), do parafínu vložených tkáňových řezech (tloušťka 3 nm). Všechny laboratoře použily PD-L1 klon 22C3 pharmDx (Dako, Santa Clara, CA, USA). Vzorky byly vizualizovány pomocí sady ultraView Universal DAB Detection Kit (Ventana Medical Systems, Oro Valley, AZ, USA).

Statistické metody.

Spojité parametry byly popsány platným N, průměrem a směrodatnou odchylkou (SD) a mediánem s 5. a 95. percentilem. Kategoriální údaje byly popsány absolutními a relativními četnostmi. Exprese PD-L1 byla analyzována dvěma způsoby: kontinuálně a kategoricky (0; 1-49; ≥50) podle klinicky významné hraniční hodnoty. Laboratorní parametry byly analyzovány dvěma způsoby: kontinuálně a

kategoricky. Hraniční hodnoty laboratorních parametrů byly zvoleny podle hraničních hodnot v certifikovaných laboratořích takto: Hb - pod nebo nad dolní hranicí normálních hodnot (s rozdílnými hranicemi pro muže a ženy), Neu - pod nebo nad horní hranicí normálních hodnot, Leu - pod nebo nad dolní hranicí normálních hodnot, Alb - pod nebo nad dolní hranicí normálních hodnot, CRP - pod nebo nad hranicí normální hodnoty. Hraniční hodnoty NLR byly stanoveny dvěma způsoby: jednak jako medián a jednak jako hodnota 3, jak je to v souladu s jinou literaturou s cílem umožňovaly možnost srovnání. [182]

Korelace dvou kontinuálních parametrů (exprese PD-L1 a laboratorních parametrů) byly analyzovány pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Rozdíly kontinuálních parametrů mezi dvěma nebo více skupinami byly testovány pomocí Mannova-Whitneyho nebo Kruskalova-Wallisova testu. Nezávislost dvou kategorických parametrů byla testována Pearsonovým chí-kvadrát testem.

Statisticky významné výsledky (vztahy) byly určeny, pokud $p<0,05$. Analýzy byly provedeny pomocí programu IBM SPSS Statistics 24 (IBM, Armonk, NY, USA).

Výsledky

Charakteristika pacientů.

Celkem bylo hodnoceno 1 148 pacientů. Analyzovaný soubor dat tvořilo 61 % mužů. Průměrný věk byl 67,7 let (medián 68,8 let). V době stanovení diagnózy bylo 31 % pacientů mladších 65 let. Osmdesát devět pacientů (7,8 %) mělo jiný typ nádoru než adenokarcinom nebo skvamózní: 59 NSCLC jinak nespecifikovaný (NOS); 22 adenoskvamózní a 8 NSCLC neuroendokrinní diferenciace. Základní charakteristiky pacientů jsou popsány v tabulce 17.

Parametr	Kategorie	n (%)
Pohlaví	Muž	703 (61.2)
	Žena	445 (38.8)
Věk při diagnóze	<65	360 (31.4)
	≥65	788 (68.6)
Kouření	Nekuřák	162 (14.1)
	Bývalý kuřák	374 (32.6)

	Kuřák	576 (50.2)
	Neznámé	36 (3.1)
Výkonnostní stav	0	245 (21.3)
	1	656 (57.1)
	≥2	205 (17.9)
	Neznámé	42 (3.7)
Typ nádoru	Adenokarcinom	654 (57.0)
	Skvamózní karcinom	405 (35.3)
	Jiný	89 (7.8)
Stadium (TNM 8. vydání)	III	399 (34.8)
	IV	749 (65.2)

Tabulka 17: Výchozí charakteristiky pacientů

Průměrná exprese PD-L1 byla 28,7 a medián 10,0. Ze všech pacientů mělo 29 % expresi PD-L1 < 1 % (PD-L1 negativní), 41 % mělo expresi PD-L1 mezi 1 % a 49 % a 30 % pacientů mělo expresi PD-L1 > 49 %. Základní charakteristiky hodnot laboratorních parametrů jsou popsány v Tabulce 18. Protože některé údaje chyběly, je v tabulce uvedena informace o platném počtu pacientů pro každý parametr.

Parametr	Kategorie	n (%)	Průměr (SD)	Medián (5.-95. percentil)
Hemoglobin	(n=1,058)		129.3 (18.8)	131.0 (97.0-158.0)
	≤135 (M); ≤120 (F)	504 (47.6)		
	>135 (M); >120 (F)	554 (52.4)		
CRP	(n=980)		41.3 (51.1)	23.0 (1.0-150.5)
	≤5	223 (22.8)		
	>5	757 (77.2)		
	≤10	324 (33.1)		
	>10	656 (66.9)		
Albumin	(n=836)		39.2 (7.0)	40.0 (28.0-48.0)
	≤37	293 (35.0)		
	>37	543 (65.0)		
Neutrofily	(n=976)		7.6 (3.8)	6.7 (3.3-14.9)
	≤7	529 (54.2)		
	>7	447 (45.8)		
Lymfocyty	(n=983)		1.93 (1.85)	1.55 (0.61-3.80)
	≤0.8	102 (10.4)		
	>0.8	881 (89.6)		

NLR	(n=975)		6.4 (11.2)	4.2 (1.4-17.0)
	≤3	270 (27.7)		
	>3	705 (72.3)		
	≤4.2	486 (49.8)		
	>4.2	489 (50.2)		

M: muži; SD: směrodatná odchylka; F: ženy.

Tabulka 18: Charakteristiky laboratorních parametrů.

Vztah mezi laboratorními parametry a expresí PD-L1.

Tato analýza byla provedena ve čtyřech variantách: První, měření korelací (Spearmanova korelace) koeficient) mezi laboratorními parametry (jako kontinuálními parametry) a expresí PD-L1 (jako kontinuálním parametrem). Za druhé, měření vztahů mezi kategoriemi laboratorních parametrů a expresí PD-L1 jako spojitého parametru (pomocí Mannova-Whitneyho testu). Zatřetí měření vztahů mezi laboratorními parametry (jako spojitými parametry) a expresí PD-L1 jako kategoriálním parametrem (pomocí Kruskal-Wallisova testu). Za čtvrté, měření vztahů mezi kategoriemi laboratorních parametrů a expresí PD-L1 jako kategoriálním parametrem (Pearsonovým chí-kvadrát testem).

V těchto čtyřech analýzách nebyly zjištěny žádné statisticky významné vztahy mezi základními parametry a expresí PD-L1. Výsledky jsou shrnuty v tabulkách 19, 20, 21, 22.

Parametr	Platný počet (n)	Spearmanův korelační koeficient.	p-Value
Hemoglobin	n=1058	-0.006	0.850
CRP	n=980	0.024	0.459
Albumin	n=836	-0.004	0.907
Neutrofily	n=976	0.000	0.993
Lymfocyty	n=983	0.052	0.100
NLR	n=975	-0.029	0.363

Tabulka 19: Vztah mezi laboratorními parametry (kontinuální parametry) a expresí PD-L1 (kontinuální parametr) - Spearmanova korelace.

Parametr	Kategorie	Platí n	Průměr (SD)	Medián*	p-Value
Hemoglobin	≤135 (M); ≤120 (F)	n=504	29.2 (34.9)	10.0 (0.0-95.0)	0.364
	>135 (M); >120 (F)	n=554	28.2 (35.5)	5.0 (0.0-100.0)	
CRP	≤5	n=223	26.4 (34.4)	5.0 (0.0-95.0)	0.257
	>5	n=757	28.5 (34.9)	10.0 (0.0-95.0)	
	≤10	n=324	28.8 (35.2)	10.0 (0.0-99.0)	0.782
	>10	n=656	27.6 (34.6)	7.0 (0.0-95.0)	
Albumin	≤37	n=293	28.7 (35.4)	7.0 (0.0-95.0)	0.996
	>37	n=543	29.9 (35.4)	10.0 (0.0-100.0)	
Neutrofily	≤7	n=529	29.3 (35.3)	10.0 (0.0-100.0)	0.938
	>7	n=447	27.9 (34.6)	8.0 (0.0-95.0)	
Lymfocyty	≤0.8	n=102	23.7 (34.2)	2.5 (0.0-95.0)	0.140
	>0.8	n=881	29.3 (35.0)	10.0 (0.0-98.0)	
NLR	≤3	n=270	29.8 (35.6)	10.0 (0.0-100.0)	0.434
	>3	n=705	28.1 (34.6)	8.0 (0.0-95.0)	
	≤4.2	n=486	30.1 (35.2)	10.0 (0.0-100.0)	0.214
	>4.2	n=489	27.1 (34.5)	5.0 (0.0-95.0)	

*5.-95. percentil; CRP: c-reaktivní protein; M: muž; NLR: poměr neutrofilů k lymfocytům; SD: směrodatná odchylka; F: žena.

Tabulka 20: Vztah mezi laboratorními parametry (kategorické parametry) a expresí PD-L1 (kontinuální parametr) - Mann-Whitney test.

Kategorie		PD-L1 <1 %	PD-L1 1-49%	PD-L1 ≥50 %	p-Value
Hemoglobin	Průměr (SD)	130.2 (17.7)	128.3 (20.1)	129.8 (17.9)	0.385
	Medián (5.-95. percentil)	132.0 (100.0-157.0)	130.0 (94.0-160.0)	131.0 (94.0-158.0)	
CRP	Průměr (SD)	37.3 (47.4)	44.3 (56.1)	40.8 (46.8)	0.176
	Medián (5.-95. percentil)	20.5 (1.0-144.5)	25.0 (1.0-160.0)	22.0 (1.0-145.0)	
Albumin	Průměr (SD)	39.5 (6.8)	39.1 (7.2)	39.2 (6.8)	0.320
	Medián (5.-95. percentil)	41.0 (28.0-48.0)	39.0 (28.0-48.0)	40.0 (28.0-48.0)	
Neutrofily	Průměr (SD)	7.3 (3.4)	7.8 (4.1)	7.5 (3.6)	0.452
	Medián (5.-95. percentil)	6.4 (3.1-13.8)	6.9 (3.4-16.3)	6.6 (3.6-14.6)	
Lymfocyty	Průměr (SD)	1.73 (1.18)	2.10 (2.32)	1.86 (1.51)	0.306

	Medián (5.-95. percentil)	1.50 (0.70-3.30)	1.60 (0.58-6.70)	1.57 (0.61-3.25)	
NLR	Průměr (SD)	6.2 (12.2)	6.8 (11.1)	6.1 (10.4)	0.920
	Medián	4.3 (1.5-14.0)	4.2 (1.0-20.2)	4.2 (1.6-16.2)	
	(5.-95. percentil)				

Tabulka 21: Vztah mezi laboratorními parametry (kontinuální parametry) a expresí PD-L1 (kategorický parametr) - Kruskal-Wallisův test.

Kategorie		PD-L1 <1 %	PD-L1 1-49%	PD-L1 ≥50 %	p-Value
Hemoglobin	≤135 (M); ≤120 (F)	131 (26.0)	218 (43.3)	155 (30.8)	0.290
	>135 (M); >120 (F)	168 (30.3)	228 (41.2)	158 (28.5)	
CRP	≤5	73 (32.7)	90 (40.4)	60 (26.9)	0.292
	>5	207 (27.3)	328 (43.3)	222 (29.3)	
	≤10	97 (29.9)	131 (40.4)	96 (29.6)	0.607
	>10	183 (27.9)	287 (43.8)	186 (28.4)	
Albumin	≤37	73 (24.9)	129 (44.0)	91 (31.1)	0.209
	>37	164 (30.2)	211 (38.9)	168 (30.9)	
Neutrofily	≤7	150 (28.4)	221 (41.8)	158 (29.9)	0.351
	>7	112 (25.1)	206 (46.1)	129 (28.9)	
Lymfocyty	≤0.8	28 (27.5)	49 (48.0)	25 (24.5)	0.486
	>0.8	234 (26.6)	382 (43.4)	265 (30.1)	
NLR	≤3	70 (25.9)	122 (45.2)	78 (28.9)	0.855
	>3	192 (27.2)	305 (43.3)	208 (29.5)	
	≤4.2	129 (26.5)	210 (43.2)	147 (30.2)	0.823
	>4.2	133 (27.2)	217 (44.4)	139 (28.4)	

Tabulka 22: Vztah mezi laboratorními parametry (kontinuální parametry) a expresí PD-L1 (kategorický parametr) - Pearsonův chí-kvadrát test.

Diskuse

Ačkoliv zánětlivé parametry mohou být prediktory účinnosti imunoterapie, v naší studii jsme neprokázali vztah mezi hladinami laboratorních parametrů spojených se zánětem a mírou exprese PD-L1.

Některé preklinické a klinické studie u jiných typů nádorů naznačily možnou souvislost mezi expresí PD-L1 a zánětlivým prostředím, i když s rozporuplnými. [179, 182, 183] Yassin a kol. zaznamenali upregulaci PD-L1 u myšího modelu

kolorektálního karcinomu po indukci kolitidy. [183] Tang a kol. pak ve své studii 83 pacientů s karcinomem jícnu léčených chemoradioterapií prokázali korelaci mezi NLR a expresí PD-L1. [179] Pacienti s pozitivitou PD-L1 vykazovali nižší NLR než pacienti, kteří byli PD-L1 negativní. Naproti tomu Sanghamanon a kol. prokázali v menší studii 46 pacientů s cholangiokarcinomem opačný vztah, neboť PD-L1 pozitivita korelovala s vyšším NLR. [182]

Studie týkající se NSCLC obsahují podobně rozporuplné výsledky. Ghanim a kol. neprokázali vliv CRP na expresi PD-L1 u 61 maligních pleurálních výpotků, z nichž většinu tvořili pacienti s NSCLC. [184] Nardone a kol. rovněž prokázali absenci vlivu zánětlivých parametrů (prokalcitonin spojený se sedimentací erytrocytů) na expresi PD-L1 ve své skupině pacientů s metastatickým NSCLC. [185] Naproti tomu Akamine a kol. popsali mezi 508 pacienty s resekovaným NSCLC vyšší pozitivitu PD-L1 u pacientů s vyšším CRP. [186] Studie Akamine a kol. však neprokázala vliv stadia onemocnění na expresi PD-L1 ve vícerozměrné analýze. [186] Na rozdíl od naší studie se jednalo o pacienty s nádory v nižším stadiu. Avšak Giatromanolaki a kol. ve své studii na operabilních karcinomech, podobně jako naše studie na nádorech stadia III/IV, neprokázaly vliv stadia tumoru na expresi PD-L1. [187]

Rozdíly v nálezech mezi naší studií a studií Akamine a kol. mohou souviset s tím, že použili jiný cut-off pro kategorické hodnocení CRP a jinou protilátku při stanovení PD-L1 (klon SP142 ve studii Akamine a kol., který není zcela srovnatelný s jinými protilátkami vč. 22C3 [188], kterou jsme použili my. Nelze vyloučit ani vliv geografických rozdílů. Ve shodě s naší prací popisují absenci vlivu CRP i albuminu na expresi PD-L1 Bilginet a kol. ve své kohortě 217 pacientů rovněž s lokálně pokročilým/metastatickým NSCLC a v jejichž případě byla k hodnocení exprese PD-L1 použita stejná protilátka (klon 22C3). [189] Na rozdíl od našich výsledků Bilginet a kol. popsali významný vztah mezi expresí PD-L1 (≥ 50 %) a nižším NLR. [189] Na rozdíl od naší retrospektivní práce byli ve studii Bilgineta vyloučeni pacienti se známými aktivními infekcemi a pacienti užívající léky, které by mohly ovlivnit počet leukocytů. Vzhledem k charakteru registru LUCAS to v naší studii bohužel nebylo možné. I to mohlo naše údaje určitým způsobem ovlivnit. Svou roli mohla sehrát i odlišná mezní hodnota pro NLR. V souladu s našimi výsledky je studie Tashima a kol.,

kteří nepopsali žádný významný vliv NLR na expresi PD-L1 u 83 pacientů s resekovaným NSCLC ve stadiu I. [190]

Celkově je naše studie nejrobustnější známou prací na toto téma pro NSCLC, a proto jsme se zaměřili na možný obecný princip našich výsledků. Zajímavá je v tomto ohledu studie Maira a kol. zkoumající vliv zánětu na expresi PD-L1 u mozkových nádorů. [191] Autoři prokázali vliv zánětu na solubilní PD-L1 v krevní plazmě, ale tato změna neměla vliv na expresi PD-L1 v nádorových buňkách. Kasajima a kol. mezitím s ohledem na zánětlivé mikroprostředí neuroendokrinních nádorů popsali změnu exprese PD-L1 pouze na imunitních buňkách uvnitř nádoru, nikoliv však na samotných nádorových buňkách. [192] Rangamuwa a kol. popsali zvýšení zánětlivých parametrů a zvýšení exprese PD-L1 u některých pacientů po bronchoskopické termální parní ablaci NSCLC [193], ale zvýšení zánětlivých parametrů v krvi nekorelovalo se zvýšením exprese PD-L1 na nádorových buňkách. Celkově je možné, že zánětlivé parametry mají vliv pouze na nádorové mikroprostředí, nikoli na změnu exprese PD-L1 na samotných nádorových buňkách.

Jedním z omezení naší studie je retrospektivní sběr dat z registru LUCAS, který je rovněž omezen na velká klinická centra. To mohlo vést k určitému zkreslení při zařazování pacientů. Na druhou stranu se domníváme, že vzhledem k robustnosti našeho souboru je riziko nereprezentativnosti dat v rámci České republiky minimální. Rovněž neproběhla externí validace měřených laboratorních parametrů a exprese PD-L1, ale všechny tyto hodnoty byly stanoveny akreditovanými metodami v rámci akreditovaných pracovišť s rutinní interní a externí kontrolou kvality. Použití různých protilátek k detekci PD-L1 by také nemělo hrát roli v našem případě, protože všechny laboratoře v našem projektu používaly stejný klon protilátek PD-L1. Je také nutné zmínit možné ovlivnění stanovení exprese PD-L1 datem laboratorních markerů, které vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie neodráželo přesně den odběru biopsie, ale pouze se mu co nejvíce blížilo (v rámci stanovených časových limitů). A konečně, v naší skupině nebylo vzhledem k retrospektivním údajům možné rozlišit mezi zvýšením zánětlivých parametrů v důsledku aktivní infekce a chronického nádorového zánětu. Podíl aktivního zánětu a nádorového zánětu se však i v klinické praxi často špatně rozlišuje, a tak naše práce odráží klinicky reálné údaje každodenní praxe. Silnou stránkou naší studie je velký počet hodnocených pacientů, který dodává

statistikám potřebnou robustnost. Kromě obvyklých kategoricky určených skupin jsme hodnotili také zánětlivé parametry a expresi PD-L1 pomocí hraničních hodnot jako kontinuální parametry. To podstatně snižuje riziko nevhodně zvolených cut- offs a umožňuje snadnější srovnání s navazujícími studiemi.

Závěrem lze konstatovat, že jak naznačují výsledky naší práce, případná snaha o ovlivnění laboratorních parametrů spojených se zánětem (např. pomocí antibiotické léčby nebo nutriční podpory) pravděpodobně nepovede ke změně exprese PD-L1. Důvody, proč mohou zánětlivé parametry ovlivňovat účinnost imunoterapie, bude proto třeba hledat v jiných souvislostech.

4.4. Vliv konkomitantní medikace podávané v době zahájení léčby nivolumabem na výsledky léčby nemalobuněčného karcinomu plic [31]

Úvod

Nivolumab je lidská monoklonální protilátka proti proteinu programované buněčné smrti 1 (PD1), která představuje novou terapeutickou možnost v druhé linii léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Ve studiích fáze III byla u nivolumabu ve srovnání s docetaxelem doložena lepší účinnost s příznivějším profilem nežádoucích účinků. Míra objektivní odpovědi na léčbu nivolumabem v monoterapii však dosahuje pouze přibližně 20 %, přičemž míra kontroly onemocnění dosahuje přibližně 50 %. [33, 34] Mnoho pacientů proto z léčby nivolumabem neprofituje a vzhledem k poměru nákladů a účinnosti zůstává identifikace prediktivních parametrů, které by pomohly při výběru pacientů pro imunoterapii, nevyřešeným lékařským problémem. Mezi v současnosti používané prediktivní biomarkery patří exprese ligandu programované smrti 1 (PD-L1) či mutační zátěž nádoru (TMB). [194, 195] Prediktivní hodnota těchto biomarkerů však zdaleka není dokonalá a účinnost nivolumabu ovlivňuje mnoho dalších, často neznámých parametrů, včetně biomarkerů zánětlivé odpovědi a souběžné medikace, jak ukázaly nedávné studie. [126, 196–198]

Kortikosteroidy se u pacientů s NSCLC běžně používají k léčbě řady stavů, např. symptomatických mozkových metastáz a anorexie. [199, 200] Imunosupresivní aktivita kortikosteroidů však zjevně inhibuje funkci T-buněk. [201, 202] Kortikosteroidy mohou také modifikovat mikrobiom. [202] Užívání kortikosteroidů proto může potenciálně zhoršit účinnost imunoterapie. Tato hypotéza byla poprvé zkoumána s ohledem na užívání kortikosteroidů při léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků a nepotvrdila se [203], pravděpodobně vzhledem k tomu, že účinek kortikosteroidů na funkci T-buněk je dán nejen dávkou, ale také načasováním podávání. [204] Proto mohou být efektorové buňky po aktivaci T-buněk vyvolané imunoterapií chráněny před apoptózou vyvolanou steroidy. [198] Na druhou stranu existují údaje naznačující škodlivý vliv kortikosteroidů podávaných v době zahájení

imunoterapie na účinnost inhibitorů PD1/PD-L1. [154, 198] Systematický přehled však nenaznačil negativní vliv kortikosteroidů na výsledek léčby inhibitory PD1/PD-L1 [205] a tuto hypotézu je třeba dále zkoumat.

Antibiotika, probiotika a inhibitory protonové pumpy (PPI) patří také mezi léky, které mohou ovlivnit mikrobiom. [206] Experimentální práce na myších poukázaly na roli střevního mikrobiomu v odpovědi na imunoterapii. [207, 208] Následná studie u lidí rovněž poukázala na možný negativní vliv antibiotik na účinnost imunoterapie. [209] Kaderbhai a kol. však publikovali nesouhlasné výsledky. [197] Stejně tak studie publikovaná Hakozaki a kol. neprokázala v multivariační analýze významný vliv antibiotik na celkové přežití (OS) po léčbě nivolumabem. [206] Ahmed a kol. vyslovili hypotézu o možné existenci rozdílu mezi použitím širokospektrých a úzkoprofilových antibiotik. [210] Obecný vliv antibiotik na účinnost imunoterapie tak zůstává kontroverzní.

Blokáda PD1/PD-L1 má také interakce s metabolickými drahami. [211–213] V preklinické studii byl pozorován možný vliv metforminu (antidiabetika) na potenciaci blokády PD-L1. [214] Metformin může mít také přímou protinádorovou aktivitu, která byla rovněž popsána pro statiny. [215, 216] Mimoúčelový účinek kombinace metforminu se statiny vedoucí k delšímu přežití u pacientů s NSCLC léčených chemoterapií zaznamenali Lee a kol. [154] Podobně retrospektivní analýza, kterou uvedli Omori a kol., naznačila potenciální přínos podávání statinů s nivolumabem [196], přičemž došlo k významnému zlepšení celkové četnosti odpovědí (ORR), ale pouze jako trend ve zlepšení OS. Tato pozorování je proto třeba dále potvrdit.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) působí mimo jiné jako inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX2). [217–219] COX2 není ve většině normálních tkání detekovatelná, ale je rychle indukována zánětlivými podněty. [220] COX2 je exprimována v celé řadě typů solidních nádorů a aktivita COX2 koreluje s invazivitou a prognózou, což odráží důležitou roli COX2 v karcinogenezi a progresi nádorů. [221] Prima a kol. pozorovali, že COX2 a dráha prostaglandinu E2 (PGE2) regulují expresi PD-L1 v makrofázích asociovaných s nádorem a v myeloidních supresorových buňkách. [222] Kromě toho byla popsána souvislost mezi expresí COX2 a PD-L1 u karcinomu prsu a melanomu. [171, 173, 223] Podobná asociace byla následně pozorována u kolorektálního karcinomu, kde bylo užívání aspirinu spojeno s

významně lepším přežitím u pacientů s nízkou expresí PD-L1. [223] Kromě toho byla souvislost mezi expresí COX2 a PD-L1 popsána také u NSCLC, ačkoli léčba buněčných linií karcinomu plic samotným inhibitorem COX2 neměla v této studii na expresi PD-L1 žádný vliv. [171] Proto je obtížné předpovědět, zda současné užívání NSAID (inhibitor COX2) s nivolumabem (inhibitor PD-L1) by mohlo dojít k synergickému účinku.

Vzhledem k těmto skutečnostem bylo cílem této studie prozkoumat potenciální souvislosti mezi kortikosteroidy, antibiotiky, probiotiky, PPI, NSAID, statiny a metforminem a výsledkem léčby u pacientů s NSCLC léčených nivolumabem.

Pacienti a metody

Plán studie a léčba

Retrospektivně byla analyzována klinická data pacientů s cytologicky nebo histologicky potvrzeným pokročilým NSCLC léčených nivolumabem. Pacienti byli léčeni v první nebo vyšší linii léčby na devíti onkologických a pneumoonkologických pracovištích v České republice v letech 2015-2019. Nivolumab byl podáván intravenózně ve schválených dávkách 3 mg/kg nebo paušální dávce 240 mg každé 2 týdny. Léčba byla podávána do progrese nebo nepřijatelné toxicity po dobu maximálně 2 let. V případě toxicity související s léčbou bylo doporučeno podávání kortikosteroidů s/bez přerušení nivolumabu. Klinické kontroly včetně fyzikálního vyšetření, rentgenu hrudníku a rutinních laboratorních testů byly prováděny nejméně každé 4 týdny. Počítačová tomografie (CT) nebo pozitronová emisní tomografie (PET)/CT byly prováděny v pravidelných intervalech podle místních standardů nebo při podezření na progresi na základě klinického nebo rentgenového vyšetření hrudníku. Souběžná medikace zkoumaná v této studii zahrnovala kortikosteroidy, antibiotika, probiotika, PPI, NSAID, statiny a metformin. Tyto souběžně užívané léky byly sledovány 1 měsíc před zahájením léčby nivolumabem a 1 měsíc po něm. Pacienti byli považováni za léčené výše uvedenými přípravky, pokud k léčbě došlo kdykoli během tohoto dvou měsíčního období, a léčba po tomto období byla brána v úvahu pouze tehdy, pokud byla zahájena během tohoto období, aby se zabránilo možnému zkreslení u pacientů léčených nivolumabem po delší dobu. Jako zdroj dat sloužil národní registr TULUNG,

neintervenční poregistrační databáze epidemiologických a klinických údajů pacientů s pokročilým stadiem NSCLC léčených cílenou nebo biologickou léčbou v České republice. Pacienti dali informovaný souhlas se zařazením do této databáze a s využitím těchto údajů pro vědecké účely.

Statistické metody

K charakterizaci souboru výběrových dat byly použity standardní tabulky četností a popisná statistika. ORR byla definována jako nejlepší odpověď podle Kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST 1.1). [224] ORR byla odhadnuta pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu a v případě, že nebyly splněny předpoklady tohoto testu, tak byl použit Fisherův exaktní test. Přežití bez progrese (PFS) a OS byly odhadnuty pomocí Kaplanovy-Meierovy metody a všechny bodové odhady byly doplněny 95% intervaly spolehlivosti. PFS bylo stanoveno od data zahájení léčby nivolumabem do data první dokumentované progrese (podle RECIST 1.1) nebo úmrtí. OS bylo stanoveno od data zahájení léčby nivolumabem do data úmrtí z jakékoli příčiny. Pacienti, jejichž onemocnění neprogredovalo nebo kteří zemřeli, byli cenzorováni k datu posledního sledování. Statistická významnost rozdílů v Kaplanových-Meierových odhadech byla hodnocena pomocí logrank testu. Nakonec byl k vyhodnocení vlivu všech potenciálních prognostických faktorů na ukazatele přežití použit multivariační Coxův model proporcionálních rizik. Pro rozhodnutí o statistické významnosti byla použita hodnota $\alpha=0,05$.

Výsledky

Charakteristika pacientů

Do této retrospektivní analýzy bylo zahrnuto celkem 224 pacientů, 133 mužů a 91 žen, s průměrným věkem 67 let. Z 22 pacientů léčených kortikosteroidy bylo 11 pacientů v této studii léčeno déle než 2 měsíce sledovaných, zatímco u zbývajících 11 pacientů byla délka léčby kortikosteroidy kratší (medián 4 dny). Medián trvání antibiotické terapie u pacientů léčených antibiotiky byl 7 dní. Hlavním důvodem antibiotické léčby byla u 21 pacientů (77,8 %) respirační infekce. Dalšími indikacemi k užití antibiotik byly flegmóna (dva pacienti), profylaxe (dva pacienti), infekce močových

cest (jeden pacient) a cholangitida (jeden pacient). Medián délky léčby probiotiky u pacientů užívajících probiotika byl 7,5 dne. Mezi pacienty užívajícími PPI byla v této retrospektivní analýze většina (59; 92,2 %) léčena déle než 2 měsíce. Mezi pacienty užívajícími NSAID většina (40; 87,0 %) užívala NSAID déle než 2 měsíce a všichni pacienti užívali statiny nebo metformin déle než 2 měsíce. Základní charakteristiky pacientů a charakteristiky užívání studovaných souběžných léků jsou shrnuty v tabulkách 23 a 24.

Parametr	n (%)
Pohlaví - Muž	133 (59.4)
Pohlaví - Žena	91 (40.6)
Kouření - Kuřák	109 (48.7)
Kouření - Bývalý kuřák	72 (32.1)
Kouření - Nekuřák	43 (19.2)
ECOG PS - 0	56 (25)
ECOG PS - 1	164 (73.2)
ECOG PS - 2	4 (21.8)
Linie léčby - První	9 (4)
Linie léčby - Druhá	108 (48.2)
Linie léčby - Třetí	55 (24.6)
Linie léčby - Čtvrtá	36 (16.1)
Linie léčby - Pátá	14 (6.3)
Linie léčby - Šestá	2 (0.9)
Histologie - Adenokarcinom	137 (61.2)
Histologie - Skvamózní karcinom (SCC)	86 (38.4)
Histologie - Jiné	1 (0.4)
Stadium - III	24 (10.7)
Stadium - IV	200 (89.3)
CRP <10 mg/l	76 (36.2)
CRP ≥10 mg/l	134 (63.8)

Tabulka 23: Výchozí charakteristiky pacientů. CRP: C-reaktivní protein, ECOG PS: Výkonnostní stav podle Eastern Cooperative Oncology Group, SCC: Skvamózní karcinom.

Parametr	n (%)
Použití kortikosteroidů - Ne	202 (90.2)
Použití kortikosteroidů - Ano	22 (9.8)
Kortikosteroidní léčiva - Prednison	9 (40.9)
Kortikosteroidní léčiva - Dexamethason	9 (40.9)
Kortikosteroidní léčiva - Methylprednisolon	4 (18.2)
Dávka kortikosteroidů (>10 mg)	14 (63.7)
Dávka kortikosteroidů (≤10 mg)	5 (22.7)
Dávka kortikosteroidů - Neznámá	3 (13.6)
Antibiotika - Ne	197 (87.9)
Antibiotika - Ano	27 (12.1)
Makrolidy	14 (14.8)
Amoxicilin	4 (3.7)
Amoxicilin/klavulanát	8 (29.6)
Amoxicilin/klavulanát/makrolid	3 (11.1)
Tetracyklin	2 (7.4)
Cefalosporin (3. generace)	4 (14.8)
Ciprofloxacin	6 (22.2)
Způsob podání antibiotik - Intravenózní	3 (11.1)
Způsob podání antibiotik - Perorální	21 (77.8)
Způsob podání antibiotik - Kombinované	3 (11.1)
Probiotika (Lactobacillus) - Ne	218 (97.3)
Probiotika (Lactobacillus) - Ano	6 (2.7)
PPI - Ne	160 (71.4)
PPI - Ano	64 (28.6)
Omeprazol	41 (68.1)
Pantoprazol	21 (32.8)
Lansoprazol	2 (3.2)
NSAID - Ne	178 (79.5)
NSAID - Ano	45 (20.5)
Kyselina acetylsalicylová	11 (23.9)
Nimesulid	10 (21.7)
Ibuprofen	6 (13.0)
Aceklofenak	6 (13.0)
Diklofenak	3 (6.5)
Indometacin	3 (6.5)
Meloxikam	3 (6.5)
Naproxen	1 (2.2)
Nimesulid + diklofenak	1 (2.2)
Použití statinů - Ne	193 (86.2)
Použití statinů - Ano	31 (13.8)
Atorvastatin	24 (18.3)
Rosuvastatin	6 (19.4)
Simvastatin	1 (3.2)
Použití metforminu - Ne	206 (92)
Použití metforminu - Ano	18 (8)

Tabulka 24: Charakteristiky současně užívané medikace. PPI: Inhibitory protonové pumpy, NSAID: Nesteroidní protizánětlivé léky.

ORR.

Pouze 181 pacientů se známou odpovědí bylo zahrnuty do této analýzy. Pouze souvislost mezi ORR a kortikosteroidy byla významná (p=0,019): progresivnější

onemocnění bylo zjištěno u uživatelů kortikoidů. Mezi pacienty léčenými kortikosteroidy (n=16) byla částečná odpověď pozorována u čtyř (25 %), stabilní onemocnění u pěti (31 %) a progresivní onemocnění u sedmi pacientů (44 %). Mezi pacienty neléčenými kortikosteroidy (n=165) byla částečná odpověď pozorována u 27 (16,4 %), stabilní onemocnění u 106 (64,2 %) a progresivní onemocnění u 32 (19,4 %). Nebyl zjištěn žádný vztah mezi ORR a podáváním antibiotik (p=0,359), probiotik (p=0,515), PPI (p=0,655), NSAID (p=0,504), metforminu (p>0,999) nebo statinů (p=0,875).

Univariační analýza PFS a OS.

Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v OS nebo PFS mezi pacienty užívajícími nebo neužívajícími studované souběžné léky (tabulka 25).

Parametr	Medián PFS (95% CI), měsíce - Užívali lék	Medián PFS (95% CI), měsíce - Neužívali lék	p-hodnota - PFS	Medián OS (95% CI), měsíce - Užívali lék	Medián OS (95% CI), měsíce - Neužívali lék	p-hodnota - OS
Kortikosteroidy	3.6 (1.7-NA)	6.0 (4.1-7.0)	0.398	6.2 (3.6-NA)	13.1 (11.3-16.9)	0.485
Antibiotika	4.4 (2.7-10.6)	6.0 (4.0-7.2)	0.152	12.8 (6.1-NA)	13.1 (11.0-20.0)	0.191
Probiotika	6.3 (4.4-NA)	5.9 (3.9-7.0)	0.821	7.5 (6.1-NA)	13.0 (11.0-16.9)	0.837
PPI	3.7 (2.8-8.8)	6.1 (4.3-7.2)	0.117	9.9 (7.5-33.9)	14.6 (11.7-20.0)	0.101
NSAID	6.9 (4.8-24.9)	5.3 (3.7-6.8)	0.120	16.8 (8.7-NA)	12.8 (9.9-16.8)	0.297
Statiny	7.2 (3.2-10.6)	5.4 (3.8-6.9)	0.320	16.8 (9.6-NA)	12.9 (10.6-16.9)	0.426
Metformin	3.3 (2.9-NA)	6.0 (4.1-7.0)	0.562	10.6 (3.3-NA)	13.1 (11.3-17.7)	0.440

Tabulka 25: Jednorozměrná analýza přežití bez progrese (PFS) a celkového přežití (OS). PPI: Inhibitory protonové pumpy, NA: Nebylo dosaženo, NSAID: Nesteroidní protizánětlivé léky.

Vícerozměrný Coxův model proporcionálních rizik.

Coxův model zahrnoval pouze pacienty se známou hodnotou C-reaktivního proteinu (CRP) (210 pacientů). Jako významné prediktory OS byly zjištěny věk, výkonnostní skóre Eastern Cooperative Oncology Group, histologie a koncentrace CRP. Zvýšení věku pacienta o 1 rok snížilo riziko úmrtí 1,038krát. Pacienti s ECOG PS 1 měli 1,980krát vyšší riziko úmrtí než pacienti s ECOG PS 0. Pacienti se spinocelulárním karcinomem měli 1,733krát nižší riziko úmrtí než pacienti s

adenokarcinomem. Každé zvýšení CRP o 1 mg/dl zvýšilo riziko úmrtí 1,016krát. V Coxově modelu pro PFS byly významnými prediktory věk, histologie, koncentrace CRP a léčba NSAID. Zvýšení věku pacienta o 1 rok snížilo riziko úmrtí 1,028krát. Pacienti s dlaždicobuněčným karcinomem měli 1,689krát nižší riziko progrese než pacienti s adenokarcinomem. Zvýšení CRP o 1 mg/dl zvýšilo riziko progrese 1,005krát. Pacienti, kteří neužívali NSAID, měli 1,596krát vyšší riziko progrese než ti, kteří užívali NSAID (tabulka 26).

Kategorie	HR (95% CI) - OS	p-hodnota - OS	HR (95% CI) - PFS	p-hodnota - PFS
Pohlaví - Muž	Reference	-	Reference	-
Pohlaví - Žena	1.278 (0.779-2.095)	0.331	1.045 (0.714-1.529)	0.822
Věk - Zvýšení o 1 rok	0.963 (0.940-0.987)	0.003	0.972 (0.953-0.991)	0.004
Kouření - Nekuřák	Reference	-	Reference	-
Kouření - Bývalý kuřák	1.431 (0.715-2.862)	0.312	1.455 (0.867-2.442)	0.156
Kouření - Kuřák	0.784 (0.400-1.536)	0.478	0.762 (0.457-1.270)	0.297
ECOG PS - 0	Reference	-	Reference	-
ECOG PS - 1	1.980 (1.074-3.651)	0.029	1.507 (0.959-2.368)	0.076
ECOG PS - 2	0.888 (0.180-4.383)	0.884	1.263 (0.362-4.404)	0.714
Linie léčby - První	Reference	-	Reference	-
Linie léčby - Druhá	0.884 (0.340-2.297)	0.801	0.805 (0.343-1.892)	0.619
Linie léčby - Třetí	0.753 (0.286-1.985)	0.567	1.064 (0.354-3.456)	0.888
Linie léčby - Čtvrtá	0.794 (0.292-2.161)	0.651	1.179 (0.476-2.923)	0.722
Linie léčby - Pátá nebo šestá	0.563 (0.166-1.913)	0.306	0.691 (0.243-1.961)	0.487
Histologie - Adenokarcinom	Reference	-	Reference	-
Histologie - Skvamózní karcinom (SCC)	0.577 (0.334-0.995)	0.048	0.592 (0.383-0.914)	0.018
Stadium - III	Reference	-	Reference	-
Stadium - IV	1.546 (0.743-3.218)	0.244	1.211 (0.689-2.129)	0.505
CRP koncentrace - Zvýšení o 1 mg/dl	1.016 (1.010-1.023)	<0.001	1.005 (1.000-1.010)	0.048
Kortikosteroidy - Ne	Reference	-	Reference	-
Kortikosteroidy - Ano	0.737 (0.344-1.580)	0.433	0.933 (0.502-1.733)	0.826
Antibiotika - Ne	Reference	-	Reference	-
Antibiotika - Ano	1.513 (0.717-3.193)	0.277	1.182 (0.642-2.178)	0.591
Probiotika - Ne	Reference	-	Reference	-
Probiotika - Ano	1.086 (0.279-4.232)	0.825	0.765 (0.272-2.152)	0.611
PPI - Ne	Reference	-	Reference	-
PPI - Ano	0.822 (0.487-1.388)	0.246	0.737 (0.485-1.121)	0.154
NSAID - Ne	Reference	-	Reference	-
NSAID - Ano	1.744 (0.946-3.216)	0.075	1.596 (1.018-2.503)	0.042
Statiny - Ne	Reference	-	Reference	-
Statiny - Ano	1.324 (0.679-2.584)	0.083	1.251 (0.748-2.093)	0.393

Tabulka 26: Multivariační Coxův model proporcionálních rizik pro přežití bez progrese (PFS) a celkové přežití (OS).

Diskuse

Údaje z této retrospektivní analýzy naznačují vliv kortikosteroidů na ORR a možný vliv NSAID na PFS u pacientů s NSCLC léčených nivolumabem. Některé z

těchto výsledků jsou v rozporu s předchozími zprávami. Domníváme se, že existuje více faktorů, které mohou tyto rozdíly vysvětlit, jak je uvedeno níže.

Řada studií naznačila možnou nižší účinnost imunoterapie při současném podávání antibiotik s nivolumabem. [206, 209, 210, 225–233] Na druhou stranu jsou současné výsledky v souladu s Kaderbhai a kol., kteří neprokázali žádný významný vliv antibiotik na PFS nebo OS. [197] Tato studie však zahrnovala 53,3 % pacientů léčených antibiotiky více než 1 měsíc před zahájením léčby nivolumabem, na rozdíl od této studie a mnoha dalších podobných studií. To mohlo nepříznivě ovlivnit výsledky, protože je známo, že střevní mikrobiom se po určité době po podání antibiotika normalizuje. [206, 228] Rozporuplné výsledky týkající se interakce mezi léčbou antibiotiky a imunoterapií karcinomů může vysvětlovat řada faktorů. Za prvé, jednotlivé studie analyzovaly pacienty z různých regionů a rozdílné výsledky mohou odrážet regionální rozdíly ve střevním mikrobiomu. [228] Rozdíly byly také s ohledem na užívání antibiotik. Například v této studii byly nejčastěji používanými antibiotiky aminopeniciliny a makrolidy, zatímco ve studii, kterou uvedli Hakozaki a kol. byl častěji používán trimethoprim/sulfametoxazol a v některých jiných studiích, konkrétně ve Spojených státech, byly častěji používány chinolony. [206, 210, 225, 230] Jednotlivá antibiotika se vyznačují spektrem antimikrobiální aktivity a pouze některá antibiotika patrně negativně ovlivňují mikrobiom z hlediska účinnosti imunoterapie. [210] Svou roli může hrát i způsob podání antibiotika, přičemž orální podání (převažující v této studii) může být potenciálně spojeno s lepší účinností imunoterapie. [233] Kromě toho nelze vyloučit určité zkreslení, protože pacienti užívající antibiotika mají obvykle vyšší koncentrace CRP, což je negativní prediktivní a prognostický faktor. V neposlední řadě by se nemělo zapomínat na možný vliv dalších souběžně užívaných léků, které mohou ovlivňovat mikrobiom (např. kortikosteroidy, antacida nebo NSAID). [231] Všechny tyto faktory nemusely být v mnoha zprávách dostatečně zohledněny.

Tato studie prokázala vliv kortikoterapie na ORR léčby nivolumabem, zatímco jiné studie prokázaly její vliv i na PFS a OS. [154, 196] Arbour a kol. prokázali pokles PFS i OS u pacientů léčených kortikosteroidy v dávce odpovídající ≥ 10 mg prednisonu ve srovnání s ostatními pacienty, včetně pacientů užívajících nižší dávky kortikosteroidů. [154] Fuca a kol. ve své studii, která prokázala horší výsledky u pacientů léčených kortikosteroidy společně s imunoterapií, rovněž zohlednili pouze

pacienty s vyššími dávkami kortikosteroidů. [198] V této retrospektivní analýze byli naopak zohledněni i pacienti užívající nízké dávky kortikosteroidů, což mohlo ovlivnit výsledky. Je možné, že nižší dávky kortikosteroidů podávané v době zahájení léčby nivolumabem nemají na výsledky žádný vliv. Metaanalýza na toto téma poukazuje i na další faktory, které zde mohou hrát roli. [205] Zejména může jít o různý podíl indikací ke kortikoterapii v jednotlivých studiích, například intrakraniální metastázy. Indikace ke kortikoterapii nebyla v této retrospektivní studii analyzována, což může být jedním z jejích omezení. Konečně, negativní výsledky týkající se PFS a OS je možné případně vysvětlit omezeným počtem pacientů užívajících kortikosteroidy.

Výsledky týkající se užívání PPI jsou v souladu se studií Routyho a kol., která neprokázala žádný vliv PPI na výsledek imunoterapie. [209] Podobné výsledky uvádí Hakozaki a kol. v souboru s mnohem vyšším užíváním PPI [206], stejně jako Zhao a kol. [230] V této studii nebyl prokázán žádný významný vliv probiotik, ale probiotika užívalo jen málo pacientů. Probiotika jsou volně prodejné léky a jejich užívání nemuselo být hlášeno všemi pacienty, a proto nelze vyvozovat definitivní závěry.

Jak již bylo zmíněno, statiny a metformin mohou potencovat účinek protinádorové léčby, včetně imunoterapie. [215, 216] V univariační analýze Omori a kol. prokázali významné zlepšení doby do selhání léčby u pacientů léčených nivolumabem a statiny [196], ale pouze 10 pacientů v souboru bylo léčeno statiny a multivariační analýza nebyla provedena. Současná studie, která zahrnovala větší počet pacientů užívajících statiny nebo metformin, neprokázala žádný vliv těchto léků na účinnost nivolumabu. Rozdíly ve výsledcích by mohly vysvětlit také interakce mezi současně podávanými léky.

NSAID mají mimo jiné vliv na zánět tím, že inhibují COX2. COX2 je spojena s expresí PD-L1 u NSCLC. [171] V předchozí studii jsme prokázali souvislost parametrů zánětlivé odpovědi s horším výsledkem léčby nivolumabem u pacientů s NSCLC. [126] V multivariační analýze pacientů s NSCLC léčených nivolumabem byla patrná korelace mezi koncentrací CRP, biomarkeru zánětlivé odpovědi, a PFS a OS. Užívání NSAID v této studii bylo v multivariační analýze spojeno se zlepšením PFS. Nelze tedy vyloučit pozitivní imunomodulační účinek NSAID na imunoterapii. V jednorozměrných analýzách se žádný takový účinek neprojevil; účinek mohl být maskován jinými

faktory, včetně souběžné medikace. Je proto nutné provést další rozsáhlejší prospektivní studie a také preklinický výzkum na toto téma.

Tato studie má několik omezení. Zaprvé se jednalo o retrospektivní studii pacientů. Za druhé, PFS nebyl potvrzen nezávislým hodnocením. Za třetí, u většiny pacientů nebyl uveden PD-L1 status, protože toto vyšetření nebylo pro podání nivolumabu nezbytné, avšak PD-L1 status je spojen s účinností nivolumabu u pacientů s neskvamózní histologií. [34] V neposlední řadě mnoho analýz nemělo dostatečnou statistickou sílu, protože počet pacientů užívajících některé ze souběžně podávaných léků byl omezený. Předkládanou studii je tedy třeba považovat za explorativní a výsledky by měly být potvrzeny v rozsáhlejší prospektivní studii.

Závěrem lze říci, že výsledky této retrospektivní explorativní analýzy zdůrazňují význam podrobné znalosti souběžně užívaných léků, včetně způsobu podání a dávky, při hodnocení vlivu na výsledek léčby nivolumabem. V této studii byla u pacientů léčených kortikosteroidy patrná významně vyšší míra progrese a dále byl pozorován pozitivní vliv užívání NSAID v době zahájení léčby nivolumabem.

5. Závěr

V souboru našich prací jsme se zabývali několika klinickými aspekty při léčbě imunoterapií.

Dvě naše práce se pokoušeli objasnit, zda hodnoty laboratorních parametrů zánětu a komedikace kortikosteroidy a NSAID neovlivňují expresi PD-L1 na buňkách tumoru. Tuto hypotézu jsme nepotvrdili, což má zásadní klinický význam. Biopsii na základě těchto výsledky tedy není patrně nutné časovat mimo období zánětu či řešit případné vysazení NSAID či kortikoidů, aby toto nezkreslilo výsledek exprese PD-L1 (jako klíčového prediktoru pro imunoterapii).

Další naše studia se pak zabývala vlivem předchozí léčby chemoterapií na účinnost nivolumabu. Tato práce poukazuje na možné rozdíly chemoterapie v souvislosti s účinností imunoterapie. Do budoucna by tedy bylo vhodné prospektivně zkoumat, zda ke konkrétní imunoterapii v konkrétní indikaci není vhodnější některý typ chemoterapie nežli jiný, protože naše studie poukazuje, že nemusí platit užívané dogma stran chemoterapeutických kombinací zavedených před érou imunoterapie.

Další práce se zabývala též klinicky závažnou otázkou – jak souběžné komedikace v počátcích léčby ovlivňují účinnost imunoterapie. Zde jsme poukázali na známý negativní vliv kortikoidů (patrně jen ve vyšší dávce dle souboru dalších prací) a možný pozitivní vliv NSAID (nutné další potvrzení). U antibiotické terapie pak bude vliv této léčby patrně komplexní a bude záležet na typu antibiotika, délce a cestě podávání.

Naše poslední práce se zabývala vlivem nežádoucích účinků imunoterapie na její účinnost. Zde jsme jednak potvrdili obecně příznivý vliv zaznamenání nežádoucích účinku na prognózu, ale poukázali jsme nově na to, že i těžké nežádoucí účinky mohou vést k lepší prognóze pacientů. Nemusí to však nutně platit o všech typech nežádoucích účinků – jak ukazuje i naše práce například kožní nežádoucí účinky či tyreopatie patří patrně k těm s příznivou prognózou, naopak u jiných (např. těžké pneumonitidy) toto dle dosavadní literatury nutně platit nemusí.