

Revmatické nežádoucí účinky imunoterapie nádorových onemocnění inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí

Radoslav Roman

II. interní klinika, oddělení revmatologie, Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

Inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí (immune checkpoint inhibitors – ICI) mají své uplatnění v léčbě řady nádorových onemocnění. Jejich dobré protinádorové působení je však spojeno s častým rozvojem nežádoucích účinků. Postižen může být prakticky jakýkoliv orgán. V článku jsou shrnuty časté, ale i ty méně časté revmatické nežádoucí účinky nádorové imunoterapie a jejich léčba.

Klíčová slova: inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí, revmatické imunitně podmíněné nežádoucí účinky, léčba.

Rheumatic side effects of cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors

Immune checkpoint inhibitors (ICI) are effective in therapies for many neoplasias. However, their great antitumor response is frequently associated with adverse events development. Any organ can be affected. The review summarizes the common and also the less frequent rheumatic immune-related adverse effects due to cancer immunotherapy and their management.

Key words: immune checkpoint inhibitors, rheumatic immune-related adverse events, management.

Úvod

Inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí (ICI) jsou monoklonální protilátky blokující signály mezi T-lymfocyty, APC buňkami (antigen prezentujícími buňkami) a nádorovými buňkami. Svého účinku dosahují působením na specifické receptory nacházející se na povrchu zmiňovaných buněk (1). Mezi tyto receptory patří: CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), PDL1 (programmed cell death-ligand 1), PD1 (programmed cell death 1) (2). Blokadí CTLA4 receptoru nedojde k vzájemnému působení s CD80/86 receptorem na povrchu APC buněk, což má za následek trvalou aktivaci T-lymfocytů. Anti-PD1 a anti-PDL1 protilátky navozují imunitní odpověď tím, že nedovolí nádorovým buňkám T-lymfocyty deaktivovat (1). Výsledkem je dobrá protinádorová odpověď a zároveň i častý rozvoj nežádoucích účinků (immune related adverse events – irAEs) cytotoxickým působením T-lymfocytů. Ve tkáních se rozvíjí zánětlivá

odpověď s možným poškozením prakticky jakéhokoliv orgánu (2). Nejčastěji je poškozen gastrointestinální trakt, kůže a játra (3). Možné je poškození několika orgánů současně nebo následně (2). Rozvoj irAEs je předpokladem pro dobrý antitumorózní efekt ICI (4). Dosud schválenými účinnými látkami dle FDA (Food and Drug Association) a EMA (Evropská léková agentura) jsou atezolizumab, avelumab, darvalumab ze skupiny anti-PDL1 a ipilimumab ze skupiny anti-CTLA4. Dalšími jsou pak nivolumab, pembrolizumab a cemiplimab, které blokují PD1 receptory (2).

Terapie revmatických nežádoucích účinků obecně

Iniciální léčbou jsou glukokortikoidy (GK) v perorálním (p.o.) nebo intravenózním (i.v.) podání dle závažnosti projevů. Podávání vysokých dávek GK p.o. nebo i.v. pulzů GK v nepřítomnosti život ohrožujících stavů nebo myozitidy není EULAR (Evropskou ligu

proti revmatismu) doporučováno vzhledem k možnému snížení antitumorózní odpovědi navozené ICI. Místo toho je preferováno časné podání DMARD (chorobu modifikujících léků). DMARD jsou rovněž doporučovány, pokud jsou vyžadovány dávky GK (prednison) > 10 mg/den nebo jsou nasazovány z důvodu glukokortikoidy šetřícího efektu. Biologická terapie, anti-TNF α (tumor nekrotizující faktor α) a inhibitory IL-6R (receptor pro interleukin 6), je doporučována, pokud je léčba DMARD neefektivní (2).

Dávkování csDMARD (konvenční syntetické DMARD), bDMARD (biologické DMARD), kromě infliximabu v dávce 5 mg/kg i.v., není v EULAR ani onkologických doporučeních ASCO (American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines), ESMO (European Society of Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network guidelines) uváděno (5–7). V klinických studiích je však užíváno dávkování obvyklé jako u tradič-