

Nežádoucí účinky imunoterapie při léčbě solidních nádorů

Soňa Karas Křivonosková¹, Tomáš Mačinga¹, Anna Opluštilová¹, Blanka Rosová², Radka Lohynská¹, Ludmila Boublíková¹

¹Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

²Ústav patologie a molekulární medicíny 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

SOUHRN

Inhibitory imunitních kontrolních bodů (ICI) se uplatňují v léčbě mnoha maligních onemocnění a zásadně zlepšují prognózu onkologických pacientů. Přinášejí však riziko imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs) v důsledku ztráty periferní imunitní tolerance, které mohou postihnout různé tkáně a orgány. Mohou se vyskytnout kdykoli během nebo po skončení léčby, i když u některých je typický časový vzorec, a být různě závažné, od lehkých až po život ohrožující. Pravděpodobnost a závažnost irAEs přitom není přímo závislá na dávce jako u klasické chemoterapie, ale souvisí s jinými faktory – např. kombinací různých typů ICI. Odlišení irAE od infekčních komplikací či nádorové progresy může být klinicky obtížné. Práce podtrhuje nezastupitelnou roli histologické verifikace a úzké spolupráce s patologem pro bezpečné vedení terapie. Na kazuistice pacienta s generalizovaným světlóbuňčným karcinomem ledviny dlouhodobě léčeného kombinací ICI (nivolumab a ipilimumab) prezentujeme komplexní diagnostický a terapeutický přístup k různým postupně se vyvíjejícím irAEs. Histologická verifikace atypických lézí je zde stěžejním nástrojem k přesné diagnóze, cílenému nasazení imunosuprese a prevenci fatálních komplikací.

Klíčová slova: imunoterapie – imunitně podmíněné nežádoucí účinky – karcinom ledviny

Immunotherapy Adverse Events in the Treatment of Solid Tumors

SUMMARY

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are the mainstay of therapy for many malignancies and fundamentally improve the prognosis of oncology patients. However, they carry the risk of immune-related adverse events (irAEs) due to the loss of peripheral immune tolerance, which can affect various tissues and organs. These events can occur at any time during or after treatment, although some follow a typical temporal pattern, and may exert various grades, from mild to life-threatening. The probability and severity of irAEs are not directly dose-dependent as with conventional chemotherapy, but are related to other factors – such as the combination of different types of ICIs. Differentiating an irAE from infectious complications or tumor progression can be clinically challenging. This paper highlights the crucial role of histological verification and close cooperation with a pathologist for safe therapy administration. Within a case report of a patient with generalized clear cell renal cell carcinoma on long-term treatment with a combination of ICIs (nivolumab and ipilimumab), we present a comprehensive diagnostic and therapeutic approach to various gradually developing irAEs. Histological verification of atypical lesions is a key tool in this context for accurate diagnosis, targeted administration of immunosuppression, and the prevention of fatal complications.

Keywords: immunotherapy – immune-related adverse events – renal cell carcinoma

Cesk Patol 2026; 62(3): 201–207

Léčba pomocí inhibitorů imunitních kontrolních bodů (immune checkpoint inhibitors – ICI) dosahuje u řady onkologických diagnóz dlouhotrvajících výsledků a významného zlepšení prognózy pacientů. Vedle nutnosti implementace nových standardů pro hodnocení léčebné odpovědi (např. kritérií iRECIST reflektujících fenomén pseudoprogrese) (1) představuje tato terapie výzvu zejména z hlediska rozvoje nového spektra imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE) (2) vznikají mechanismem autoimunitního zánětu. V důsledku ztráty periferní imunitní tolerance tak mohou zejména aktivované T-lymfocyty napadnout prakticky jakékoli buňky a tkáně v těle pacienta (3).

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ TOXICITU A KORELACE S ÚČINNOSTÍ

Zásadním faktorem ovlivňujícím profil toxicity je samotný typ imunoterapie a její případná kombinace s dalšími modalitami.

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Soňa Karas Křivonosková
Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha
e-mail: sona.krivonoskova@ftn.cz
tel.: +420 2 6108 2637

Kombinovaná imunoterapie – např. ipilimumab s nivolumabem (anti-CTLA4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 a anti-PD-1 – programmed death-1 inhibitory) významně zvyšuje incidenci i závažnost nežádoucích účinků ve srovnání s monoterapií anti-PD-1 či anti-PD-L1 (programmed death-ligand 1) preparáty, u kterých je profil toxicity obvykle mírnější (4,5).

Určitou predispozici k rozvoji irAE představují již existující autoimunitní onemocnění v anamnéze (6). U některých pacientů mohou tato onemocnění (jako např. aktivní lupus či těžká revmatoidní artritida) znamenat kontraindikaci k zahájení terapie. U řady jiných stavů, jako jsou kompenzované orgánové specifické autoimunity – typicky diabetes mellitus I. typu či autoimunitní tyreoiditida, a také stabilizované chronické infekce – virové hepatitidy B a C (HBV, HCV) či infekce HIV, je podání imunoterapie možné za předpokladu přísné klinické a laboratorní monitorace (4,5,7,8). Publikovaná data naznačují, že rozvoj irAE je spojen s vyšší účinností imunoterapie a celkově lepší prognózou pacientů z hlediska léčebné odpovědi a přežití (9).

OBECNÉ PRINCIPY LÉČBY A NÁVRAT K TERAPII

Způsob zvládání toxicity se odvíjí od její závažnosti, která je klasifikována pomocí standardní stupnice CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (10). U mírných nežádoucích účinků (G1 – Grade 1) se obvykle doporučuje v imunoterapii