



faktorem pro PFS a OS (30). Rovněž v případě RCC byl v rámci multivari-
antní analýzy vyhodnocen výskyt irAE jako nezávislý faktor pro PFS (31).

Ukazuje se, že některé nežádoucí účinky jsou spojeny s lepší léčebnou
odpovědí, zatímco jiné nikoli. V případě nivolumabu je například výskyt
kožních, gastrointestinálních a endokrinních nežádoucích účinků spojen
s lepší léčebnou odpovědí. Naopak výskyt jaterní, plicní a ledvinné toxicity
je spojen s horším průběhem terapie. V případě kombinované imunote-
rapie byla lepší léčebná odpověď pozorována, pokud se v průběhu léčby
vyskytly kožní a gastrointestinální nežádoucí účinky, ne však při endokrinní,
jaterní, plicní a renální toxicitě (32).

Vzhledem k tomu, že toto téma není hlavním předmětem sdělení, od-
kazujeme na tomto místě na souhrnný přehled českých autorů diskutující
tuto problematiku podrobněji (33).

Odlišné dávkovací schéma jako důvod odlišné toxicity?

Při hodnocení jednotlivých klinických studií, je nutné si uvědomit,
jakým způsobem byly jednotlivé léky dákovány. V současné době exis-
tují v podstatě dvě základní schémata: ipilimumab 3 mg/kg v kombinaci
s nivolumabem 1 mg/kg anebo v obráceném poměru, tzn. nivolumabem
3 mg/kg a ipilimumab 1 mg/kg.

Zatímco pro anti-PD-1 nemáme jednoznačná data pro souvislost
mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků, v případě ipilimumabu je
doložena nejen vyšší účinnost vyššího dákování, ale zároveň i vyšší riziko
rozvoje nežádoucích účinků (34, 35).

Donedávna tedy zůstávala otázka, zda právě odlišná dávka ipilimum-
abu je tím, co rozhoduje o výskytu nežádoucích účinků. Současně však

nebylo jasné, zda toto dákování neovlivní i účinnost kombinované te-
rapie. Odpověď na tyto otázky se snažila najít klinická studie CheckMate
511 u pacientů s maligním melanomem, kde byla primárně hodnocena
toxicita dvou odlišných dávkovacích režimů (25). Při dvanáctiměsíčním
sledování se ukazuje, že výskyt nežádoucích účinků stupně 3 až 5 souvi-
sejících s léčbou byl statisticky významně vyšší při použití dávky ipilimu-
mabu 3 mg/kg (48 % vs. 34 %; $p = 0,006$). Účinnost však byla zachována
bez rozdílu na dávkovacím schéma. Míra objektivní odpovědi a kompletní
odpovědi byla 45,6 % a 15 % ve skupině s dávkou ipilimumabu 1 mg/kg
a 50,6 % a 13,5 % při dákování ipilimumabu 3 mg/kg. Medián PFS byl 9,9
měsíce ve skupině s režimem nivolumab 3 mg/kg a ipilimumab 1 mg/kg
a 8,9 měsíce pro režim nivolumab 1 mg/kg a ipilimumab 3 mg/kg. Medián
OS nebyl dosud dosažen ani v jedné skupině.

Na základě dostupných dat je tedy možné konstatovat, že rozdíly
v incidenci nežádoucích účinků kombinované imunoterapie u jed-
notlivých tumorů lze z větší části vysvětlit rozdíly v dákování. Toto je
dobře viditelné při nepřímém srovnání jednotlivých toxicit u maligního
melanomu, kde dosud standardním dávkovacím schématem je právě
režim nivolumab 1 mg/kg a ipilimumab 3 mg/kg. U tohoto dákování
můžeme vidět vyšší míru nežádoucích účinků ze skupiny kožní, jaterní
a gastrointestinální toxicity (Tabulka 1) než v případě použití imunote-
rapie pro RCC a NSCLC. Pokud ale použijeme identický režim (nivolumab
3 mg/kg ipilimumab 1 mg/kg) i pro léčbu maligního melanomu stejně
jako ve studii CheckMate 511, je incidence základních orgánových toxicit
totožná (Tab. 1).

Je tedy otázkou, zda s ohledem na dosavadní výsledky nedojde v krátké
budoucnosti k přehodnocení dávkovacího režimu také u maligního me-