

resulted in recurrent colitis, further complicated by *Clostridium difficile* colitis. After prolonged corticosteroid therapy, symptoms partially subsided. Control colonoscopy revealed colonic mucosa with preserved architecture and mixed inflammatory infiltration of the lamina propria. This condition allowed the resumption of oncological treatment, this time with the VEGFR tyrosine kinase inhibitor pazopanib, which the patient tolerates without complications. According to restaging examinations, partial regression of the findings persists.

Key words: renal carcinoma, immunotherapy toxicity, nivolumab, ipilimumab, autoimmune colitis.

Úvod

Renální karcinom (renal cell carcinoma, RCC) představuje asi 2–3 % ze všech zhoubných nádorových onemocnění, zároveň je třetí nejčastější urologickou malignitou (1). Z dosud neznámých důvodů je incidence RCC v České republice jedna z nejvyšších na světě (2, 3). Nejčastější výskyt je mezi 50–70 lety věku, s převahou mužů (asi 1,5× častěji než ženy). Mezi nejčastější příznaky se řadí bolest v bedrech, hematurie či úbytek hmotnosti, ve většině případů se však jedná o náhodný záchyt při vyšetření břicha z jiného důvodu. Z histologického hlediska je nejčastějším typem světlobuněčný karcinom, který tvoří asi 75 % všech RCC (2). Tento typ nádoru je vysoce vaskularizovaný, invazivně rostoucí a časně metastazuje. Prognóza a léčba RCC je závislá na klinickém stadiu onemocnění, gradu nádoru, věku a komorbiditách pacienta. V případě metastatického RCC (mRCC) je dnes základním kamenem léčby imunoterapie.

V posledních letech můžeme pozorovat zvyšující se trend využívání imunoterapie u onkologických onemocnění, a to zejména u RCC. Principem imunoterapie je ovlivnění regulačních receptorů imunitních buněk a jejich ligandů (např. PD1, PD-L1, CTLA-4) pomocí tzv. checkpoint inhibitorů (7, 8, 9). Mezi checkpoint inhibitory řadíme monoklonální protilátky proti CTLA-4, ipilimumab a proti PD1, nivolumab, které byly terapeuticky využity v prezentované kazuistice.

Ipilimumab působí blokádu CTLA-4 receptoru, díky čemuž jsou imunitní buňky aktivovány (7, 9). Tento receptor jinak může interagovat s CD80 či CD86 exprimovaných na antigen prezentujících buňkách, respektive tumorózních buňkách, což finálně vede k inaktivaci T-lymfocytů. Ipilimumab lze podávat v monoterapii či v různých kombinačních režimech. U pacientů s dosud neléčeným mRCC je v první linii léčby možné zvolit kombinaci ipilimumabu s nivolumabem (4, 7, 10).

Nivolumab, anti PD-1 protilátka, působí též jako inhibitor imunitního kontrolního bodu. Vazbou na receptor PD-1 blokuje jeho interakci s přirozenými ligandy PD-L1 a PD-L2, a tak inhibuje negativní regulaci aktivity imunitních buněk, zejména T-lymfocytů. Tímto mechanismem umožňuje efektivní aktivaci imunitního systému zaměřenou proti nádorovým buňkám, která vede k jejich rozpoznání a eliminaci.

Studie CheckMate 214 byla rozsáhlá randomizovaná klinická studie, která hodnotila duální blokádu checkpoint inhibitorů (ipilimumab + nivolumab) u dříve neléčených pacientů s mRCC. Její výsledky ukázaly významný přínos této kombinované léčby. Po pěti letech sledování ukázala kombinace nivolumabu a ipilimumabu významné zlepšení celkového přežití (OS) ve srovnání se sunitinibem. Medián OS byl 55,7 měsíce u kombinace oproti 38,4 měsíce u sunitinibu (HR 0,72; 95% CI: 0,62 až 0,85). Pětileté míry přežití byly 48 % pro kombinaci a 37 % pro sunitinib. Objektivní míra odpovědi (ORR) byla vyšší u kombinace (39% vs. 32%) a míra kompletní odpovědi byla 12 % oproti 3 % u sunitinibu. Medián doby trvání odpovědi nebyl dosažen u kombinace a byl 24,8 měsíce u sunitinibu (5, 17). Tento přínos potvrzují i real world evidence data, kde byla retrospektivně analyzována účinnost a bezpečnost kombinace nivolumabu a ipilimumabu u 71 pacientů s metastatickým renálním karcinomem (mRCC), kteří měli primární nádor ponechán in situ (6). U 23 z 69 pacientů (33,3 %) s alespoň jedním následným CT vyšetřením byla pozorována částečná odpověď primárního nádoru po mediánu 4,8 měsíce. Tato částečná odpověď primárního nádoru byla spojena s 91,3% celkovou mírou odpovědi v metastatických ložiscích a absencí progresu onemocnění. Kompletní odpověď v metastatických ložiscích byla zaznamenána u 7 pacientů (10,1 %), což je srovnatelné s výsledky studie CheckMate 214. Imunitně pod-

míněné nežádoucí účinky (NÚ) stupně 3–4 se vyskytly u 31,9 % pacientů, přičemž kolitis byla jedna z nejčastějších NÚ (21,7%). Tyto poznatky potvrzují i předchozí zjištění, kde nejčastějším typem hlášené toxicity, byla právě gastrointestinální, prezentována dominantně průjmy a rozvojem kolitidy (9, 10). Ve sloučeném datovém souboru zkoumajícím nivolumab podávaný v kombinaci s ipilimumabem napříč typy nádorů ($n = 2\,294$) s minimální dobou následného sledování v rozmezí 6 až 47 měsíců, byl mezi nejčastějšími nežádoucími účinky právě průjem v 37 % (10). V případě zjištění imunotoxicity, by mělo být postupováno dle mezinárodních doporučení v závislosti na stupni a typu toxicity (11). Gastrointestinální (GIT) toxicita indukovaná IT se klasifikuje do 4 stupňů. V případě nejvyššího stupně postižení, při vyloučení infekčních příčin lze ve spolupráci s gastroenterology vyžádat do léčby infliximab (12). Jedná se o monoklonální protilátku, která se používá k léčbě různých autoimunitních onemocnění. Inhibuje tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α), což je molekula, která hraje klíčovou roli v zánětlivých procesech (12). Tímto způsobem pomáhá zmírnit zánět a potlačuje imunitní odpověď, která způsobuje poškození tkání.

Kazuistika

Tato kazuistika popisuje průběh onemocnění u 51letého muže, anamnesticky dosud významně nestonajícího, bez rodinné anamnézy onkologického onemocnění.

Pacient byl v únoru 2024 odeslán od praktického lékaře k vyšetření pro bolesti břicha a žeber, dominantně vpravo. Indikované sonografické vyšetření břicha odhalilo objemný nádor pravé ledviny. Následně bylo doplněno stagingové CT vyšetření trupu (Obr. 1), které prokázalo nález tumoru pravé ledviny, navíc s metastázami do pravostranné nadledviny, dále do plic, lymfatických uzlin v retroperitoneu, mediastinu a hilových uzlin plic. Bioptická