

# Využitie nivolumabu pri solídnych nádoroch

MUDr. Katarína Bahnová

Onkologická klinika SZU, F. D. Roosevelta Fakultná nemocnica s poliklinikou, Banská Bystrica

**Nivolumab je jednou z revolučných monoklonálnych protilátok v oblasti onkológie. Reprezentuje prelomovú formu imunoterapie redefinujúcu paradigmu boja proti malignitám. Aktivuje endogénne mechanizmy imunitného systému s cieľom selektívneho rozpoznania a eliminácie malígnych buniek. V súčasnosti sa využíva v širokom spektre solídnych či hematologických diagnóz.**

**Kľúčové slová:** imunoterapia, nivolumab, monoklonálna protilátka, autoimunitné ochorenia, využitie v praxi

## Use of nivolumab in solid tumours

**Nivolumab is one of the revolutionary substances in oncology. It represents a breakthrough form of immunotherapy redefining the paradigm of the fight against malignancies. It activates the endogenous mechanisms of the immune system with the aim of selective recognition and elimination of malignant cells. It is currently used in a wide range of solid or hematological diagnoses.**

**Key words:** immunotherapy, nivolumab, monoclonal antibody, autoimmune disease, use in daily practice

Onkológia (Bratisl.), 2024;19(4):274-278

## Mechanizmus účinku

Imunitný systém patrí medzi základné piliere mechanizmov udržiavania homeostázy a integrity organizmu. Z jeho mnohých funkcií poskytuje aj dohľad nad tumorigénnymi a mutovanými bunkami, a preto sa stimulačné a inhibičné kontrolné uzly posledné roky stali cieľovými skupinami pre bližší výskum. V súčasnosti sa imunoterapia zameriava na blokáciu inhibičných molekúl. Immune check point inhibitors (ICI) – anti-CTLA-4, anti-PD-1 a anti-PDL-1 sú blokátory inhibičnej signalizácie obnovujúce funkcie T buniek, čoho výsledkom je stimulácia imunitného systému vedúceho k deštrukcii nádorových buniek. Medzi tieto molekuly patrí aj nivolumab, ľudská monoklonálna protilátka, imunoglobulín G4 (IgG4) viažuci sa na PD-1 receptor (1).

## Farmakokinetika

Nivolumab sa podáva intravenózne, čo znamená, že jeho absorpcia je okamžitá a úplná. Má stredne veľký distribučný objem a je distribuovaný hlavne v krvnej plazme a extracelulárnej tekutine. Ako monoklonálna protilátka sa špecificky viaže na receptor PD-1. Nezúčastňuje sa na metabolizme závislom od enzýmov cytochrómu P450, čo znamená, že má nízky potenciál pre interakcie s liekmi metabolizovanými týmito enzýmami. Zmeny v renálnych alebo hepatálnych funkciách majú minimálny vplyv na farmakokinetiku nivolumabu,

Tabuľka 1. Porovnanie podania 2- a 4-týždňového intervalu nivolumabu

	2-týždňový interval (240 mg každé 2 týždne)	4-týždňový interval (480 mg každé 4 týždne)
<b>Sledovanie</b>	častejšie monitorovanie rýchlejšie zistenie a manažment vedľajších účinkov vhodné pre pacientov s vyšším rizikom vedľajších účinkov	menej časté monitorovanie, môže oneskoriť identifikáciu vedľajších účinkov vhodné pre pacientov s nízkym rizikom rozvoja vedľajších účinkov
<b>Účinnosť</b>	stabilnejšia hladina lieku v krvi, možná lepšia účinnosť pre niektorých pacientov	podobná účinnosť ako 2-týždňový interval podľa klinických štúdií
<b>Náklady</b>	potenciálne vyššie pre častejšie návštevy	potenciálne nižšie pre menej časté návštevy
<b>Preferencie</b>	vhodné pre pacientov, ktorí potrebujú častejšie sledovanie	vhodné pre pacientov, ktorí preferujú menej časté návštevy nemocnice, nevyžadujúci častejšie sledovanie
<b>Toxicita</b>	porovnateľná pri 2- aj 4-týždňovom režime	porovnateľná pri 2- aj 4-týždňovom režime

pretože nie sú hlavnými cestami eliminácie. Hlavným mechanizmom eliminácie je práve proteolytická degradácia, čím vznikajú malé peptidy a aminokyseliny. Tento proces sa uskutočňuje prevažne v retikuloendotelovom systéme. Polčas eliminácie je približne 25 dní, čo umožňuje jeho podávanie v intervaloch každé 2 až 4 týždne. Pri odporúčanej dávke sa ustálený stav dosiahne zvyčajne približne po 12 týždňoch (2, 3, 4, 5).

## Všeobecné informácie o aplikácii

Nivolumab sa podáva intravenózne v dávke 240 mg každé 2 týždne alebo 480 mg každé 4 týždne v závislosti od indikácie. Dĺžka podávania je dependentná od dávky a podáva sa 30 alebo 60 minút. Riedený môže byť 0,9 % fyziologickým roztokom alebo v 5 % glukóze. U pacien-

tov, ako bolo spomínané, s miernou alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná redukcia dávky. Tí, ktorí ukončili liečbu nivolumabom, majú byť sledovaní minimálne 5 mesiacov od poslednej dávky, pretože môže vzniknúť oneskorená nežiaduca reakcia (tabuľka 1).

## Reakcia na infúziu nivolumabu

Incidencia infúzných reakcií počas liečby nivolumabom je opisovaná na úrovni 5 %. Väčšina týchto reakcií je 3. až 4. stupňa. Najčastejším klinickým prejavom sú flush, urtika a angioedém. Predpokladá sa, že príčinou týchto reakcií je náhle uvoľnenie cytokínov vyvolávajúcich nešpecifickú aktiváciu imunitnej odpovede. Manažment reakcie na infúziu liečbu v prípade 1. a 2. stupňa je spomalenie alebo zastavenie infúzie

s nasledovným podaním symptomatickej liečby. V rámci premedikácie treba zväžiť prídanie antipyretík a antihistaminík (sila dôkazu IV, B). Pri závažnej reakcii 3. až 4. stupňa sa neodporúča pokračovať v inžii a liečbu treba ukončiť (6, 7).

## Využitie v klinickej praxi

### Nádory hlavy a krku

Pri metastatickom alebo rekurentnom/perzistujúcom skvamocelulárnom karcinóme (SCC) hlavy a krku nevhodnom na kuratívnu chirurgickú alebo rádioterapeutickú liečbu je odporúčaná liečba nivolumabom u platina rezistentných pacientov alebo u tých, ktorým neboli podávané ICI v predchádzajúcej liečbe. Podľa štúdie CheckMate141 nivolumab predĺžil signifikantne OS (overall survival, celkové prežívanie), ktoré bolo primárnym cieľom tejto štúdie, a to o 7,5 mesiaca vs 5,21 mesiaca v porovnaní so štandardnou single-agent terapiou (cetuximab, docetaxel, metotrexát) (8).

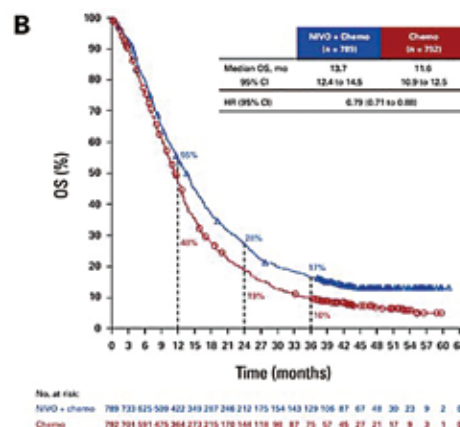
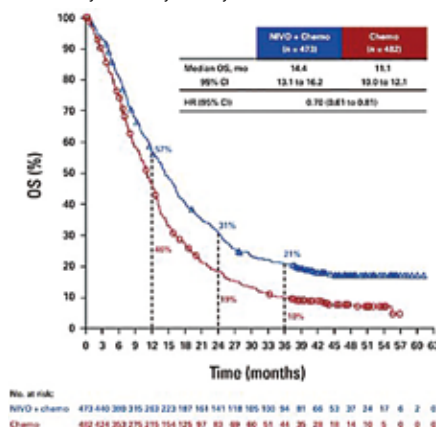
### Nádory ezofágu

Štúdia fázy III CheckMate577 hodnotila efektívitu adjuvantného 1-ročného podávania nivolumabu bez ohľadu na expresiu PD-L1 u pacientov s SCC alebo adenokarcinómom (AC) ezofágu/gastroezofageálnej junkcie, ktorým bola podaná trimodálna liečba (neoadjuvantne chemorádioterapia s následným operačným riešením), avšak nebola dosiahnutá kompletná patologická remisia ochorenia. Nivolumab bol aplikovaný 532 pacientom a 262 pacienti dostávali placebo. Primárnym cieľom bolo sledovanie DFS (disease free survival, prežívanie bez choroby). Táto štúdia demonštrovala signifikantné zlepšenie DSF 22,4 mesiaca u pacientov s nivolumabom vs 11,0 mesiaca s placebom (9).

Štúdia CheckMate648 randomizovala pacientov s lokálne pokročilým inoperabilným či metastatickým SCC ezofágu do troch ramien v pomere 1 : 1 : 1 – nivolumab + cisplatina + 5-fluorouracil (5-FU), nivolumab + ipilimumab alebo cisplatina + 5-FU.

Celkové prežívanie bolo signifikantne dlhšie u pacientov s nivolumabom + CHT v porovnaní so samotnou chemoterapiou u pacientov s expresiou PD-L1  $\geq 1\%$ , kde medián OS bol 15,4 mesiaca

**Graf.** Trojročné výsledky štúdie CheckMate649



vs 9,1 mesiaca a v celkovej populácii 13,2 vs 10,7 mesiaca. Celkové prežívanie bolo taktiež dlhšie u pacientov, ktorým bola podávaná kombinácia nivolumab + ipilimumab v porovnaní s chemoterapiou u pacientov s expresiou PD-L1  $\geq 1\%$ . OS v tejto subpopulácii bolo 13,7 mesiaca oproti 9,1 a v celkovej populácii dosiahol medián OS 12,7 vs. 10,7 mesiaca. U pacientov exprimujúcich PD-L1  $\geq 1\%$  nivolumab + CHT tiež preukázala signifikantne dlhšie PFS (progression-free survival, prežívanie bez progresie) v porovnaní so samotnou chemoterapiou. Liečba v kombinácii s nivolumabom dosahovala viac kompletných odpovedí. Zatiaľ čo nivolumab + CH mali vyššie percento objektívnych odpovedí (ORR), nivolumab s ipilimumabom mali najdlhší medián trvania odpovede (10).

### Nádory žalúdka

Lokálne pokročilý, neresekabilný alebo metastatický tumor žalúdka sa radí k diagnózam so zlou prognózou. Prídanie chemoterapie zlepšilo celkové prežívanie v porovnaní s najlepšou podpornou liečbou, avšak prídanie nivolumabu priniesol ďalší benefit v porovnaní s chemoterapiou samotnou, a to na celkové prežívanie a prežívanie bez progresie (štúdia CheckMate649), preto je aktuálne indikovaný v 1.-líniovej liečbe u pacientov s CPS  $\geq 5$  v kombinácii s platinou a 5-FU (11).

V januári 2024 boli na ASCO publikované 3-ročné výsledky štúdie CheckMate649, kde prídanie nivolumabu potvrdzuje jeho prínos u týchto pacientov (graf). Medián OS 14,4 mesiaca vs 11,1 mesiaca v porovnaní so samotnou chemoterapiou rovnako preukázal pokračujúci prínos v PFS a trvalejšími odpoveďa-

mi u pacientov, či už v celkovej populácii alebo u populácie exprimujúcej PD-L1  $\geq 5$ . Numericky 13 % kompletných odpovedí vs 7 % v skupine s chemoterapiou subpopulácii CPS  $\geq 5$ . ORR s nivolumabom mal prínos aj v jednotlivých subpopuláciách a aj celkovej populácii. Taktiež vyššie OS bolo preukázané u pacientov s MSI-H, zatiaľ čo OS u MSS v porovnaní s celkovou populáciou preukázali konzistentné výsledky. Nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa boli popisované v  $\leq 5\%$  (12).

### Kolorektálny karcinóm

Genomickú instabilitu pri karcinóme hrubého čreva možno rozdeliť na dva hlavné typy, mikrosatelitnú instabilitu (MSI) alebo chromozomálnu instabilitu (CIN) (13).

Krátke tandemové repetície v DNA označované aj ako mikrosatelity obsahujúce viac ako 30 % mutácií sa označujú ako MSI-H, teda s deficienciou MMR, čoho výsledok je, že pri kopírovaní DNA v bunke dochádza k poruche schopnosti opravy DNA. Je známe, že pacienti v štádiu I nesúci túto mutáciu majú lepšiu prognózu a u II. klinického štádia nebenefitujú z adjuvantnej chemoterapie.

V roku 2021 bol na ASCO publikovaný článok, kde pacienti, ktorí neboli predliečení na metastatický kolorektálny karcinóm a mali deficienciu MMR, bol im podávaný v dvojtýždňových intervaloch nivolumab s nízкодávkovým ipilimumabom každých 6 týždňov až do progresie ochorenia podľa RECIST kritérií. Dosiahnuté výsledky boli: ORR 69 %, DCR (disease control rate) 84 % u 13 % bola miera kompletnej odpovede. Avšak medián progresie bez prežívania a me-

**Tabuľka 2.** Porovnanie RFS pri nivolumabe vs ipilimumabe

RFS	Nivolumab	Ipilimumab
12 mesiacov	70 %	60 %
18 mesiacov	66 %	53 %
24 mesiacov	63 %	50 %
RFS – prežívanie bez rekurencie		

dián OS pri sledovaní 24,2 mesiaca nebol dosiahnutý, resp. dosiahnuté výsledky v týchto 24 mesiacoch boli 74 % pre PFS a 79 % OS (14).

Pri metastatickom kolorektálnom karcinóme (mKRK) MSI-H v prvolíniovej liečbe je možné zväziť podanie pembrolizumabu (kategorizovaný na Slovensku). Prvé výsledky štúdie CheckMate8HV publikované na ASCO v januári 2024 poukazujú na prínos nivolumab-ipilimumab v porovnaní so štandardnou chemoterapiou. Randomizovaní boli nepredliečení pacienti s rekurentným mKRK nevhodní na operačné riešenie, ktorí boli rozdelení v pomere 2 : 2 : 1 – nivolumab 240 mg + ipilimumab (1 mg/kg) Q3W (4 dávky, následné pokračovanie nivolumab 480 mg Q4W), nivolumab (240 mg) Q2W (6 dávok, pokračujúc nivolumab 480 mg Q4W) a chemoterapia ± cielená liečba. Liečba bola podávaná do netolerovateľnej toxicity alebo do progresie ochorenia, alebo maximálne dva roky Nivo ± Ipi. Táto štúdia preukázala štatisticky významné predĺženie PFS – ramená s nivolumabom a 79 % zníženie rizika progresie ochorenia (15, 16).

### Nádory pľúc

U pacientov s nemalobunkovým nádorom pľúc sa po neoadjuvantnom pridaní nivolumabu k chemoterapii na báze platiny významne predĺžilo prežívanie bez progresie pri nádoroch s PD-L1  $\geq$  1 % a zároveň sa dosiahlo vyššie percento pacientov s kompletnou patologickou odpoveďou v porovnaní so samotnou chemoterapiou (CheckMate 816) (17).

U pacientov bez senzitivizujúcej mutácie EGFR alebo translokácie ALK s nonskvamóznym aj skvamóznym nemalobunkovým karcinómom pľúc bez ohľadu na expresiu PD-L1 a pri PS 0-1 je indikovaný nivolumab s ipilimumabom s dvoma cyklami chemoterapie na báze platiny v 1. línii metastatického NSCLC. Zlepšenie mediánu celkového prežívania bol potvrdený

štúdiou ChackMate-9LA, kde pridaním ICI do liečby sa medián OS predĺžil na 15,8 mesiaca vs 11,0 mesiaca (18).

Štúdia Checkmate-026 nedokázala benefit nivolumabu v monoterapii. Pacienti s expresiou PD-L1  $\geq$  5 % mali v porovnaní s chemoterapiou bezrozdielové výsledky v OS, preto sa monoterapia podľa aktuálnych guidelines neodporúča (19).

Nefajčiari, ktorí neboli vhodní na prvolíniovú terapiu ICI, úvodom im bol podaný platinový doublet a následne sa stali vhodnými kandidátmi na podanie ICI – v tejto situácii je indikovaná monoterapia ICI. V rámci anti-PD-(L)1 je odporúčaný atezolizumab, nivolumab alebo pembrolizumab. Neboli nájdené žiadne veľké rozdiely v účinnosti či bezpečnosti, ale zároveň neboli realizované žiadne priame porovnávacie štúdie týchto monoklonálnych protilátok, avšak všetky randomizované štúdie fázy III preukázali prínos v OS v monoterapii oproti chemoterapii (20).

Pri pokročilom nonskvamóznom NSCLC predliečenom platinovým derivátom bolo OS predĺžené takmer o tri mesiace v porovnaných ramenách s nivolumabom vs docetaxelom. Rovnako dizajnovaná štúdia s autentickým výsledkom bola realizovaná pri skvamóznom karcinóme (21).

### Mezotelióm

Štúdia CheckMate 743 skúmala použitie nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom ako prvú líniu liečby pre neresekovateľný malígny pleurálny mezotelióm. Výsledky tejto fázy III štúdie preukázali, že táto kombinácia ICI priniesla významné zlepšenie celkového prežívania v porovnaní s chemoterapiou na báze platiny. Po trojročnom sledovaní preživalo 23 % pacientov liečených nivolumabom a ipilimumabom, pričom 14 % pacientov zostalo bez progresie ochorenia (22).

### Melanóm

Pri porovnávaní výsledkov adjuvantného podávania nivolumabu a vysokodávkového ipilimumabu v štádiu IIIB/C, IV signifikantne ovplyvnilo RFS (prežívanie bez rekurencie) (tabuľka 2). U podskupín jednotlivých štádií boli výsledky RFS konzistentné. Avšak liečba nivolumabom v monoterapii bola lepšie tolerovaná, resp. toxicitu 3. – 4. stupňa sa vyskytla len u 14,4 % pacientov, zatiaľ čo vysokodávkový ipilimumab dosiahol takmer 46 % (23, 24).

Nepredliečeným pacientom s lokálne pokročilým či metastatickým malígnym melanómom bol podávaný nivolumab + ipilimumab, nivolumab + placebo a ipilimumab + placebo. Pri minimálnom sledovaní 36 mesiacov sa medián celkového prežívania nedosiahol v skupine s nivolumabom a ipilimumabom a bol 37,6 mesiaca v skupine s nivolumabom v porovnaní s 19,9 mesiaca v skupine s ipilimumabom (pomer rizika úmrtia s nivolumabom plus ipilimumab vs. ipilimumab, 0,55 [P < 0,001]; celková miera prežitia po 3 rokoch bola 58 % v skupine s nivolumabom a ipilimumabom a 52 % v skupine s nivolumabom v porovnaní s 34 % v skupine s ipilimumabom (25, 26, 27).

Do roku 2018 nebola známa efektivita checkpoint inhibítorov u pacientov s mozgovými metastázami pri malígnom melanóme. Títo pacienti boli automaticky vyradení zo štúdií z dôvodu, že ich zdravie nemusí byť dostatočne stabilné na účasti v klinickej štúdiu. Napriek týmto obavám prebehla štúdia na 94 pacientoch s metastatickým postihnutím mozgu pri malígnom melanóme. Týmto pacientom bola podávaná kombinácia nivolumab s ipilimumabom ako indukčná liečba s následným pokračovaním nivolumabu sólo s maximálnou dĺžkou liečby 24 mesiacov, do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Primárnym cieľom tejto štúdie bolo sledovanie intrakraniálneho klinického benefitu. Výsledkom bolo dosiahnutie kompletnej odpovede u 26 % pacientov, 30 % dosiahlo parciálnu odpoveď, zatiaľ čo stabilizácia ochorenia bola zaznamenaná len u 6 pacientov, čo predstavovalo 2 %. Prvé odpovede v zmysle zmenšenia mozgových metastáz boli zaznamenané 6 týždňov od začiatku liečby, zároveň lepšie odpovedali na liečbu



nádory s vysokou expresiou PD-L1. V tejto štúdii sa tiež sledoval extrakraniálny benefit liečby, ktorý potvrdil efektivitu liečby, a to v 56 % prípadov. Výsledkom tejto štúdie je klinický význam kombinovanej liečby nivolumab-ipilimumab, ktorý potvrdil svoju intrakraniálnu účinnosť, ktorý bol konkordantný s extrakraniálnou efektivitou (28).

### Nádory obličiek

V štúdii CheckMate914 bol podávaný nivolumab s ipilimumabom, avšak ide o negatívnu štúdiu, kde DFS nebolo zlepšené v porovnaní s placebom u pacientov s vysokým rizikom rekurencie po nefrektómii, preto u pacientov nie je indikovaný v adjuvantnej intencii (29).

Pri metastatickom svetlobunkovom RCC (renal cell carcinoma) sa preukázal benefit v 1. línii nivolumabu v kombinácii s kabozantinibom bez ohľadu na IMDS skóre, zatiaľ čo u pacientov s intermediárnou a zlou prognózou podľa IMDS skóre bol dokázaný benefit kombinácie nivolumab s ipilimumabom. Hoci so slabšou silou dôkazov sa môže zväziť aj u tých s dobrou prognózou podľa IMDS, pretože títo pacienti boli zahrnutí v celkovej populácii v štúdii CheckMate214, kde zlepšenie OS bolo pozorované v ITT v celkovej populácii (HR 0,72, 95 % IS 0,62 – 0,85). Získané výsledky neboli priaznivé pre populáciu s dobrou prognózou, čo viedlo k návrhu súčasných odporúčaní práve pre skupinu s intermediárnou až zlou prognózou. Naďalej prebiehajú diskusie o indikácii tejto liečby u pacientov s dobrou prognózou, ale aktuálne bez jednoznačného konsenzu. Optimálna dĺžka trvania liečby v prvolíniovej liečbe je tiež nejasná. Podľa uvedenej štúdie nivolumab bol podávaný do progresie ochorenia, zatiaľ čo podávanie ostatných kombinácií – ICI-VEGFR TKI a PD-1 inhibítorov bolo ukončené po dvoch rokoch (30).

Prospektívna jednoramenná štúdia pri papilárnom RCC preukázala benefit kombinovanej liečby nivolumab – kabozantinib, kde ORR dosiahlo 48 % (31).

Pri nonclearcell karcinómoch (okrem chromofóbného karcinómu) v sile dôkazov 2B je odporúčaná liečba nivolumab s ipilimumabom.

V druholíniovej liečbe po predchádzajúcej antiVEGF liečbe preukázali nivolumab a kabozantinib benefit v celkovom prežívaní.

Pri predchádzajúcej antiVEGF liečbe a liečbe mTOR inhibítorom alebo u predliečených dvoma líniami antiVEGF liečby môžeme uvažovať o liečbe nivolumabom (32).

### Uroteliálny karcinóm

Adjuvantné podávanie nivolumabu v porovnaní s placebom zlepšil DSF, ktorý je jeden z kľúčových cieľov adjuvantnej liečby, rovnako ako OS, ktorého výsledky doposiaľ nie sú dostupné (33).

V aktuálnych analýzach sa vedci snažili určiť, koľko pacientov s uroteliálnym karcinómom by bolo možné vyliečiť adjuvantnou liečbou nivolumabom. V tomto prípade vyliečenie bolo definované ako 5-ročné prežívanie bez recidívy. Pri absencii údajov z randomizovaných klinických štúdií sa pokúsili odhadnúť prínos adjuvantného nivolumabu na základe matematického modelu. Model tohto teoretického skúmania odhadol 6 – 9 % zvýšenie miery vyliečenia u tých pacientov, ktorým bol podávaný nivolumab. Kompletnú odpoveď dosiahlo 43 – 45 % v porovnaní s placebom, kde bolo dosiahnutých 36 – 37 %. Rovnako analýza preukázala zvýšenú mieru vyliečenia u pacientov, ktorí exprimovali PD-L1 (34).

U pacientov s metastatickým alebo neresekovateľným uroteliálnym karcinómom, resp. tí, ktorí nie sú vhodní na liečbu enfortumab vedotín – pembrolizumab, podľa štúdie CheckMate901 pridanie nivolumabu k štandardnej liečbe cisplatina + gemcitabín 6 cyklov s následným pokračovaním nivolumabom predĺžil medián OS o 2,8 mesiaca a PFS o 0,3 mesiaca v porovnaní so štandardnou liečbou (platina-gemcitabín). Pozitívnejšie výsledky boli zaznamenané v ORR s výsledkom 57,6 % vs 21,7 % v prospech ramena s nivolumabom (35).

### Nivolumab a autoimunitné ochorenia

Podávanie nivolumabu pacientom s autoimunitnými ochoreniami si vyžaduje opatrný a individuálny prístup. ICI stimulujú imunitný systém, čo môže

potenciálne zhoršiť existujúce autoimunitné ochorenia alebo spustiť nové autoimunitné reakcie. Odporúčania týkajúce sa podávania imunoterapie pacientom s autoimunitnými ochoreniami:

#### Individuálne posúdenie pacienta

- Posúdenie závažnosti autoimunitného ochorenia: Zvážte stav a závažnosť autoimunitného ochorenia. Pacienti s miernymi alebo dobre kontrolovanými autoimunitnými ochoreniami môžu byť lepšími kandidátmi na imunoterapiu než tí so závažnými alebo aktívnymi ochoreniami.
- Zváženie rizika a prínosu: Je dôležité zväziť potenciálny prínos imunoterapie v porovnaní s rizikom exacerbácie autoimunitného ochorenia.

#### Pacientova perspektíva

- Informovanie pacienta: Pacient by mal byť dôkladne informovaný o možných rizikách a prínosoch imunoterapie vrátane potenciálu pre zhoršenie autoimunitného ochorenia.
- Spolupráca na rozhodnutí: Rozhodnutie o liečbe by malo byť urobené spoločne s pacientom s ohľadom na jeho preferencie a kvalitu života.

#### Monitorovanie a príprava

- Pravidelné sledovanie: Pacienti by mali byť dôkladne sledovaní počas liečby, aby sa čo najskôr identifikovali akékoľvek známky zhoršenia autoimunitného ochorenia. Zároveň by mali byť títo pacienti starostlivo poučení ohľadom možného rozvoja týchto nežiaducich účinkov.
- Príprava na intervenciu: Lekár by mal byť pripravený na rýchlu intervenciu v prípade exacerbácie autoimunitného ochorenia vrátane použitia imunosupresív.

#### Konzultácia so špecialistami

- Spolupráca s reumatológom alebo iným odborníkom: Konzultácia so špecialistom na dané autoimunitné ochorenie je dôležitá pre rozhodovanie o liečbe a manažmente pacienta.
- Multidisciplinárny prístup: Pre komplexné prípady môže byť užitočný multidisciplinárny tím, ktorý zahŕňa onkológa, reumatológa, gastroen-

terológa a ďalších špecialistov podľa typu rozvinutej reakcie.

### Potenciálne stratégie manažmentu

- **Úprava liečby:** V niektorých prípadoch môže byť vhodné pred začatím imunoterapie upraviť liečbu autoimunitného ochorenia, aby sa dosiahla čo najlepšia kontrola symptómov.
- **Kombinovaná liečba:** Zváženie použitia imunosupresív počas imunoterapie môže byť potrebné, ale to vyžaduje starostlivé zváženie rizika a prínosu.

### Záver

Monoklonálna protilátka nivolumab sa aktuálne skúša v širokej škále ďalších diagnóz. Predstavuje revolučnú molekulu s pomerne dobrou toleranciou. Pri viacerých nádoroch preukázal benefit na celkové prežívanie či prežívanie bez progresie ochorenia v porovnaní so štandardnou chemoterapiou. Preto okrem štandardných liečebných postupov, ako sú chemoterapia či rádioterapia, sa čoraz častejšie otvárajú otázky v indikácii liečby adoptívnej bunkovej terapie a inhibície kontrolných bodov. Je otázkou budúcnosti, či imunoterapia nenahradí niektoré aktuálne liečebné postupy (36–39).

*Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.*

### Literatúra

1. Lešková A. Nivolumab v liečbe pokročilých nádorových ochorení. *Onkológia (Bratisl)*. 2018;2:123-130.
2. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(19):3167-3175.
3. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1803-1813.
4. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(10):1020-1030.
5. Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and the in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunology Research*. 2014;2(9):846-856.
6. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl\_4):iv100-iv118.

7. Nivolumab.pdf [Internet]. (09 May 2017, date last accessed). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_)
8. Ferris RL, Blumenschein Jr G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856-1867.
9. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191-1203.
10. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2022;386(5):449-462.
11. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.
12. ASCO, First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01601>
13. Trautmann K, Terdiman JP, French AJ, et al. Chromosomal instability in microsatellite-unstable and stable colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Nov 1;12(21):6379-85.
14. Heinz-Josef Lenz et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *JCO*. 2022;40:161-170.
15. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R. First-line nivolumab plus ipilimumab versus single-agent nivolumab in advanced melanoma: Three-year overall survival from CheckMate 067. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(3\_suppl):LBA768.
16. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-1191.
17. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(21):1973-1985.
18. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198-211.
19. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(25):2415-2426.
20. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Elsevier. 2023 Apr;34(4):358-376.
21. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639.
22. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-135.
23. Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, et al. Nivolumab for Relapsed Malignant Mesothelioma: Improvements in Progression-Free and Overall Survival. *The ASCO Post*. 2021; Retrieved from <https://ascopost.com/news/october-2021/nivolumab-for-relapsed-malignant-mesothelioma-improvements-in-progression-free-and-overall-survival/>
24. Weber JS, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl 15):9502-9502.
25. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824-1835.

25. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356.
26. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1480-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9. Epub 2018 Oct 22. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):e668. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):e581. PMID: 30361170.
27. Michielin, O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(12):1884-1901.
28. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):722-730.
29. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10379):821-832.
30. Brown JE, Royle KL, Gregory W, et al. Temporary treatment cessation versus continuation of first-line tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (STAR): an open-label, non-inferiority, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):213-227
31. Lee CH, Voss MH, Carlo MI, et al. Phase II Trial of Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients With Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Genomic Correlates. *J Clin Oncol*. 2022;40(21):2333-2341.
32. The ASCO Post. (2024, January 30). Use of Adjuvant Nivolumab in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *The ASCO Post*. Retrieved July 11, 2024, <https://ascopost.com/news/january-2024/use-of-adjuvant-nivolumab-in-patients-with-muscle-invasive-urothelial-carcinoma/>
33. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2102-2114.)
34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7.2004– June, 26 2023.
35. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1778-1789.
36. Spain L, Diem S, et al. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treatment Reviews*. 2016;44:51-60.
37. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(17):1714-1768.
38. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(2):158-168.
39. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology*. 2015;26(12):2375-2391.

### MUDr. Katarína Bahnová

Onkologická klinika SZU  
F. D. Roosevelta FNŠP  
L. Svobodu 1, 974 01 Banská Bystrica  
[katarinabahnovaa@gmail.com](mailto:katarinabahnovaa@gmail.com)