

45. IMUNITNĚ PODMÍNĚNÉ VEDLEJŠÍ ÚČINKY PO MODERNÍ IMUNOTERAPII S CHECKPOINT INHIBITORY

45.1 Kožní toxicita

Incidence irAE

- nejčastější IO toxicitu, incidence nad 50 %
- nejčastěji jako makulopapulozní exantém s postižením do 30 % povrchu G1 (10 % mono nivo, 40 % kombi ipi+nivo) nebo svědění kůže (15 % mono, 35 % kombi)

Nástup irAE

- nejrychleji se projevují toxicita, již od 3. týdne, max incidence v 6. týdnu

Doporučený postup při výskytu ir-kožní toxicity

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní vyšetření	Léčba a další postup
Grade 1 postižení < 10 % povrchu kůže s /bez symptomů (pruritus, pálení apod.)	klinické vyšetření a vyloučení jiných příčin (virových, infekčních či toxoalergických exantémů apod.)	Pokračování v léčbě s IO lokální kortikoidy (hydrokortison, triamcinolon, metyprednisolon) při svědění p.o. antihistaminika lokální emolientia vyhnout se slunci a podráždění pokožky
Grade 2 postižení 10–30 % povrchu kůže s /bez symptomů (pruritus, pálení apod.); nebo omezující denní činnosti; nebo postižení > 30 % povrchu kůže s /bez mírných symptomů bez omezení denních aktivit	jako u G1 kožní vyšetření zvážit kožní biopsii	Zvážit přerušování léčby IO • zahájení středně (betametason, mometason) a vysoce účinných lokální kortikoidů (např. klobetazol) • při svědění p.o. antihistaminika • lokální emolientia • Pokud nedojde ke zlepšení do týdne, pak p.o. prednison 0,5–1 mg/kg, vysazovat postupně aspoň 4 týdny • znovuzahájení IO při G1 a dávce prednisonu <10 mg denně
Grade 3 postižení > 30 % povrchu kůže se středně těžkými či těžkými symptomy (puchýře, ulcerace, nekrózy, trvalé svědění); omezení běžných denních činností	jako u G2 kožní vyšetření zvážit kožní biopsii provést fotodokumentaci	Přerušit léčbu IO • zahájení vysoce účinných lokální kortikoidů (např. klobetazol) • při svědění p.o. antihistaminika • lokální emolientia • pokud nedojde ke zlepšení do týdne, pak zahájit prednison 0,5–1 mg/kg, vysazovat postupně aspoň 4 týdny • znovuzahájení IO při G1 a dávce prednisonu pod 10 mg denně
Grade 4 život ohrožující komplikace s potřebou akutní intervence	jako u G2 kožní vyšetření zvážit kožní biopsii provést fotodokumentaci	Trvalé ukončení IO léčby • hospitalizace pacienta • vyloučit systémové komplikace, prevence infekcí i.v. metyl-prednisolon 1–2mg/kg • pokud je onem. rezistentní ke kortikoidům přidat Infiximab 5 mg/kg i.v. či Tocilizumab 8mg/kg à 3 týdny Stav zlepšen: převod na p.o. formu kortikoidů a jejich pomalé vysazování po dobu minimálně 4 týdnů Stav nezlepšen: možno opakovat infliximab 5 mg/kg i.v. za 2 týdny, a event. za další 4 týdny

Literatura:

1. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>.
2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
3. National Comprehensive Cancer Network, dostupné z https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf

45.2 Střevní toxicita

Incidence: průjem – kombinace anti-CTLA-4 a anti-PD-(L)1 protilátek cca 44 % (10 % stupně ≥ 3), anti-CTLA-4 protilátka v monoterapii cca 36 % (8 % stupně ≥ 3), anti-PD-(L)1 protilátka v monoterapii cca 11 % (1 % stupeň ≥ 3), **kolitida** – kombinace anti-CTLA-4 a anti-PD-(L)1 protilátek cca 16 % (11 % stupeň ≥ 3), anti-CTLA-4 protilátka v monoterapii 8 % (5 % stupeň ≥ 3), anti-PD-(L)1 protilátka v monoterapii 1 % (1 % stupně ≥ 3). Mezi vážné komplikace kolitidy patří – krvácení, ischemie, nekróza, toxické megakolon, perforace střeva. Intenzitu střevního zánětu můžeme kromě kolonoskopie hodnotit i podle hladiny střevního kalprotektinu.

Medián nástupu: 5–10 týdnů od zahájení léčby (často variabilní), po anti-CTLA-4 za 1 měsíc, po anti-PD-1 za 2–4 měsíce od zahájení léčby.

Před nasazení biologické léčby u idiopatických střevních zánětů je gastroenterology doporučováno:

- zvážit screening tuberkulózy – RTG plic ve 2 projekcích + Quantiferon,
- hepatitidy – anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs,
- HIV, dále sérologie na HSV, VZV, EBV, CMV,
- vyloučení klostridiové kolitidy (antigen + toxin),
- je-li podezření na možnou CMV kolitidu, provádí se vyšetření z biopsie při kolonoskopii.

Doporučený postup při výskytu ir-průjmu a kolitidy

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní vyšetření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 < 4 stolice denně nad běžný stav (baseline) Asymptomatická kolitida	• Dietní opatření (omezit vlákninu, projímavá, tučná jídla), hydratace • Vyloučení jiné příčiny (infekce, dietní chyba) • Loperamid 2 mg p.o. dlp. (à 4–6 hodin), spasmolytika • Pokračování v léčbě s IO	• Častější monitorace: počet stolic, krev a hlen ve stolici, bolesti břicha, stav hydratace, substituce iontů (např. za 7 dní kontrola, telef. konzultace) • <u>Stav zhoršen</u>: viz grade 2
Grade 2 4–6 stolic denně nad baseline Symptomatická kolitida – křeče a bolesti břicha, hlen nebo krev ve stolici	• Dietní opatření viz grade 1 • Vyloučení jiné příčiny (infekce, vyš. včetně antigenu a toxinu Clostridia difficile) • Laboratorní vyšetření (KO+diff., CRP, biochemie) • Loperamid 2 mg p.o. dlp. (à 4–6 hodin), spasmolytika • Přerušeni léčby s IO	Stav zlepšen do 3–5 dní (grade 0–1) • Pokračování v léčbě s IO Stav nezlepšen do 3–5 dní nebo se zhoršuje • Konzultace gastroenterologa, provést kolonoskopii s biopsií sliznice (krev ve stolici) • Nasadit p.o. kortikoidy (prednison 1 mg./kg./den) <u>Stav zlepšen do 3–5 dní</u>: postupně vysazovat kortikoidy po dobu 4–6 týdnů, pokračování v léčbě s IO možné po zlepšení do grade 0–1 (ideálně až po vysazení kortikoidů, max. povolená dávka prednison < 10 mg./den) <u>Stav nezlepšen</u>: viz grade 3 a 4
Grade 3 a 4 <u>Grade 3</u> : 7 a více stolic denně nad baseline, inkontinence stolice Symptomatická kolitida – vážná nebo trvalá bolest břicha, teplota, ileus, známky peritoneálního dráždění <u>Grade 4</u> : život ohrožující komplikace s potřebou akutní intervence	• Nutná hospitalizace, dle stavu na JIP, podpůrná terapie, infúze, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa • Vyloučit jinou etiologii (infekce, vyš. včetně antigenu a toxinu Clostridia difficile), laboratorní vyš. (KO+diff., CRP, biochemie, hepatitidy...) • Dle kliniky vyloučit střevní perforaci, absces, ileus, sepsi (CT břicha a páneve) • Konzultace gastroenterologa, provést sigmoideoskopii s biopsií sliznice • Zahájit léčbu kortikoidy – p.o. prednison nebo lépe i.v. metylprednisolon 1–2 mg./kg./den, u vážných stavů preferovat i.v. kortikoid • CAVE – oportunní infekce při imunosupresivní léčbě a NUL dlouhodobé kortikoterapie (osteoporóza, diabetes...) • U grade 3 a 4 trvalé ukončení léčby s ipilimumabem • U grade 3 možný návrat léčby s anti-PD-(L)1 protilátkou (předem vhodná kontrolní kolonoskopie), u grade 4 trvalé ukončení léčby s anti-PD-(L)1 protilátkou	Zlepšení stavu minimálně o 1 grade do 3 dní při zavedené léčbě • Převod na p.o. kortikoidy a od grade 1 zahájit postupné vysazování po dobu minimálně 4–6 týdnů • Kontroly u gastroenterologa • Zvýšená monitorace (riziko návratu potíží) Stav nezlepšen do 3 dní při zavedené léčbě nebo návrat potíží při vysazování kortikoidů a neefektivní eskalaci jejich dávků • Infliximab 5 mg./kg i.v.* a pokračování v i.v. kortikoterapii <u>Stav zlepšen</u>: převod na p.o. formu kortikoidů a od grade 1 jejich pomalé vysazování po dobu 4–6 týdnů <u>Stav nezlepšen</u>: možno opakovat infliximab 5 mg./kg i.v. za 2 týdny, a event. za další 4 týdny • Pokud se nedostaví léčebná odpověď – opět konzultace gastroenterologa se zkušenostmi s léčbou střevních zánětů, kontrolní kolonoskopie, opakovat mikrobiol. screening (vyloučit CMV kolitidu...) a volit jiné imunosupresivum – vedolizumab 300 mg i.v. týden 0, 2 a 6. Pokud není efekt, tak další léky: ustekinumab, tofacitinib, mykofenolát mofetil (při současné ir-hepatitidě)

*Infliximab nepodávat u pacientů s hepatopatií a srdečním selháváním

Literatura:

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.
2. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1217-1238.
3. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Apr;20(4):387-405.
4. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021 Jun;9(6):e002435.
5. Bortlík M, Ďuricová D, Douda T, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol* 2019; 73(1): 11-24.

45.3 Jaterní toxicita

Incidence irAE

Incidence autoimunitní hepatitis jako irAE se pohybuje mezi 5 % – 10 % u monoterapie checkpoint inhibitory (stupně 3 a více u 1 % – 2 %), u samotného ipilimumabu se tato toxicita vyskytuje u cca 3 % – 9 % pacientů a u anti-PD-1/PD-L1 protilátek je to mezi 0,7 % – 1,8 %. Při použití kombinace ipilimumabu a nivolumabu to je pak mezi 25 % – 30 % (stupně 3 a více u 15 %).

Nástup irAE od zahájení léčby

Medián nástupu je typicky za 5–6 týdnů po zahájení léčby, může však přijít mnohem dříve (především u kombinace imunoterapie), ale i velmi pozdě po mnoha měsících.

Všichni pacienti by měli mít vyšetřeny jaterní testy před zahájením léčby imunoterapií a pak pravidelně v jejím průběhu. Obecně není požadováno nutné testování na infekční žloutenky, HIV před nasazením imunoterapie. IrAE hepatitis je často asymptomatická, mezi základní příznaky patří pocit břišního dyskomfortu, žloutenka, malátnost, teplota a anorexie. V laboratoři pak kromě různě zvýšených jaterních testů můžeme nacházet koagulopatii, která je nepříznivým prognostickým faktorem, podobně jakou současná elevace bilirubinu a jaterních testů. Vždy je nutno myslet i na jiné příčiny hepatopatií: infekční žloutenky, metabolické poruchy, lékové poškození či poškození noxami jako např. alkohol, houby atd., progresi onkologického onemocnění a srdeční etiologii. Při pozitivní histologii v rámci jaterní biopsie nacházíme nejčastěji lobulární hepatitidu s nekrózami, při anti-PD-1/PD-L1 terapii pak je patrné různorodé jaterní poškození lobulárně a periportálně, zatímco u anti-CTLA-4 je typičtější sinusoidální hepatitis a endotelitida centrálních žil.

Před nasazení biologické léčby je gastroenterology doporučováno:

- screening tuberkulózy - RTG plic ve 2 projekcích + QuantiFERON,
- hepatitidy – anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs,
- HIV, dále sérologie na HSV, VZV, EBV, CMV,
- vyloučení klostridiové kolitidy (antigen + toxin),
- je-li podezření na možnou CMV kolitidu, provádí se vyšetření z biopsie při koloskopii.

Doporučený postup při výskytu ir-hepatotoxicity

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Další postup	Follow-up
Grade 1 AST či ALT > ULN – 3× ULN a/nebo celkový Bil > ULN – 1,5× ULN	• Pokračování v léčbě imunoterapií	• Častější monitorace JT (každé 1–2 týdny) • Při zhoršení JT: viz grade 2–4
Grade 2 AST nebo ALT > 3× ULN – ≤ 5× ULN a/nebo celkový Bil > 1,5× ULN – ≤ 3× ULN	• Došetření etiologie (virové hepatitidy, včetně CMV, EBV, HSV; léková etiologie; noxy-alkohol, houby, atd; anti-ANA, SMA, LKM, SLA/LP, LCI, metabolismus železa) • Častější monitorace JT (každé 3 dny), zvážit koagulace a UZ či CT vyšetření jater a okolí • Přerušení léčby imunoterapií	• Pokud se hodnoty JT nelepší do 3 dnů nebo se zhoršují: nasazení prednisonu 0,5–1 mg/kg/den či jeho ekvivalentu (per os) • Pokud se hodnoty JT do 3 dnů při kortikoterapii nelepší, léčba jako grade 3 • Při návratu do normy, či grade 1 nebo baseline: opatrné vysazování kortikoidů (nejméně 1 měsíc) a pokračování léčby imunoterapií pokud je dávka kortikoidů (prednisonu) max. 10 mg/denně (zvýšená pozornost, nevracet imunoterapii při současné elevaci JT grade 2 s hyperbilirubinémií) • Při rebound elevaci JT re-eskalace kortikoidů
Grade 3 AST či ALT → 5× ULN – ≤ 20× ULN a/nebo celkový Bil → 3× ULN – ≤ 10× ULN nebo symptomatická porucha jater, fibróza při biopsii, kompenzovaná cirhóza, nebo reaktivace chronické hepatitidy	• Došetření etiologie • Častější monitorace JT (každý den) + koagulace, albumin • UZ, CT či MRI přešetření • metylprednison v dávce 1–2 mg/kg/denně i.v. • Zvážit jaterní biopsii • Konzultace hepatologa • Přerušení léčby imunoterapií	• Při návratu JT do grade 2: opatrné vysazování kortikoidů (1 měsíc) • Při návratu do normy, či regrese do grade 1 a/nebo baseline: pokračování léčby imunoterapií, pokud hepatopatie byla asymptomatická (při kombinaci anti-CTLA-4 a anti-PD-1 /L1 se doporučuje vrátit jen anti-PD-1 /L1 léčba), pokud byla symptomatická – definitivní ukončení imunoterapie • Pokud se hodnoty JT nelepší do 2 dnů nebo se zhoršují: nasazení mykofenolátu v dávce 0,5–1 g 2× denně p.o. • Pokud není zlepšení na mykofenolátu – zvážit tocilizumab, takrolimus, azathioprine, cyclosporin či anti-tymocytární globulin, NEPODÁVAT INFLIXIMAB (hepatotoxicita)
Grade 4 AST nebo ALT > 20× ULN a/nebo celkový Bil > 10× ULN nebo dekompenzovaná porucha jater (ascites, koagulopatie, jaterní encefalopatie, kóma)	• Došetření etiologie viz grade 2+3 • Monitorace JT každý den • metylprednison 2 mg/kg (1–2× denně) i.v. nebo ekvivalentní jiný kortikoid, ale vždy i.v. • Konzultace hepatologa • CAVE-oportunní infekce • Trvalé ukončení léčby imunoterapií	• Při návratu JT do grade 2: opatrné vysazování kortikoidů (1 měsíc) • Pokud se nezlepší JT za 2 dny či se zhorší: - Podání myelosupresiv: mykofenolát mofetil (dávka 0,5–1 g 2× denně p.o.) - Pokud se nedostaví léčebná odpověď – zvážit tocilizumab, takrolimus, azathioprine, cyclosporin či anti-tymocytární globulin • Rebound fenomén: re-eskalace kortikoidů či podání mykofenolátu

Literatura:

1. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
2. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073–4126.
3. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Dec;33(12):1217–1238.
4. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Apr;20(4):387–405.
5. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021 Jun;9(6):e002435.

45.4 Endokrinní toxicita

Incidence: Endokrinní poruchy jako nežádoucí účinky (adverse events – AE) moderní imunoterapie (immune-related – ir) se vyskytují poměrně často. Jejich léčba se liší od jiných druhů toxicity třemi klíčovými faktory: definitivní ukončení imunoterapie nebývá ve většině případů nutné, méně často je potřeba použít vysoké dávky kortikoidů a endokrinologický deficit obvykle přetrvává.

Poruchy štítné žlázy:

Ir – primární hypothyreóza je nejčastější endokrinopatií a vyskytuje se u 6–9 % pacientů léčených anti-PD1 a/nebo anti-PDL-1 terapií, u 4 % v případě anti-CTLA4 léčby a u ≤ 16 % v případě kombinované terapie anti-PD(L)-1 – anti-CTLA4 terapie. Většina případů se objeví do 3 měsíců od zahájení léčby.

Ir-primární hyperthyreóza je méně častá; je popisována u ≤ 2 –5 % pacientů léčených anti-PD1 a/nebo anti-PDL-1 terapií a u 10 % v případě kombinované terapie anti-PD(L)-1 – anti-CTLA4 terapie. Nejčastější příčinou je přechodná tyreoiditida; ve 40 % se projeví jako symptomatická tyreotoxikóza a v 60 % jako subklinická forma následovaná hypothyreózou.

Poruchy hypofýzy:

Incidence Ir-hypofyzitidy je nejvyšší v případě použití kombinované terapie anti-PD(L)-1 – anti-CTLA4 terapie (2–6 %) a anti-PD-1 terapie (1 %). Pacienti léčení režimy zahrnujícími anti-CTLA-4 protilátky vyvinou Ir-hypofyzitidu během prvních 3–4 měsíců léčby, zatímco výskyt této komplikace v případě monoterapie anti-PD-1 odpovídá mediánu 6 měsíců.

Poruchy nadledvin:

Ir-primární adrenální insuficience je stále častěji diagnostikovaná Ir-toxicita, která se může projevit akutně. Byly zaznamenány fatální případy addisonské krize s hypovolemickým šokem. Incidence se pohybuje mezi 1 % – 2 % v případě anti-PD(L)-1 terapie a mezi 5 % – 8 % v případě kombinované anti-PD(L)-1 a anti-CTLA-4 léčby. Nástup příznaků je možný v řádu dní, ale také za více než 12 měsíců (medián 4 měsíce).

Jiné Ir-endokrinopatie:

Incidence Ir-hypogonadismu je pravděpodobně podhodnocená. Jedná se o poruchu se zvyšujícím se významem, zejména s ohledem na adjuvantní léčbu a dlouhodobé přežití pacientů. Ve většině případů se projeví v rámci hypofyzitidy. Byla popsána také Ir-hypoparathyreoiditida, Cushingův syndrom a diabetes insipidus.

Imunitně podmíněná endokrinní toxicita
Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – hypofyzitida

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 asymptomatická (subklinická) hypofyzitida intervence není indikována sledování (klinika /laboratoř)	• zvážit konzultaci s endokrinologem • biochemické vyšetření (ranní odběr krve): TSH, f-T4, ranní kortisol a ACTH, iontogram, glykémie, FH, estrogen, testosteron • zvážit MRI hypofýzy - negativní nález nevylučuje hypofyzitidu - při pozitivním nálezu bez klinických projevů sledovat hodnoty kortizolu každý týden po dobu jednoho měsíce	• Zlepšení: Pokračování v IO s odpovídající hormonální substitucí, případně po stabilizaci laboratorních hodnot • Zhoršení: viz grade 2
Grade 2 mírné symptomy (např. bolesti hlavy, změny nálady, únava, anorexie, bez poruchy vizu) je indikována intervence	• přerušit IO do stabilizace hodnot • kooperace s endokrinologem • zvážit MRI hypofýzy (příp. k vyloučení metastáz v mozku v dílčg. bolesti hlavy) • vyšetření zorného pole • v případě expanze hypofýzy nebo dle klinických symptomů (útlak chiasma opticum) p.o. prednisolon v dávce 0,5–1 mg /kg, při nezlepšení do 48 hodin přejít na iv. formu • po zlepšení hodnot postupné snížení dávek kortikoidů na denní dávku 5 mg během 1–2 týdnů	• Léčba: Pokračování v IO s odpovídající hormonální substitucí dle doporučení endokrinologa po stabilizaci Hormonální léčba dle laboratorních hodnot a po konzultaci s endokrinologem (např. substituce hydrokortizon, levothyroxin) Substituční léčba estrogeny či testosteronem při jejich snížené hladině ke zvážení Léčba diabetes insipidus • Zhoršení: Viz grade 3–4
Grade 3 závažné symptomy, bez přímého ohrožení života (intenzivní bolesti hlavy, poruchy vizu, letargie, hypotenze, závažná elektrolytová dysbalance) • indikována hospitalizace)	• trvalé přerušit léčbu IO • nutná hospitalizace • kooperace s endokrinologem • MRI hypofýzy (příp. k vyloučení metastáz v mozku) • vyšetření zorného pole • léčbu kortikoidy zahájit až po odběru hormonálních hladin • iv. methylprednisolon 1–2 mg/kg, postupný přechod na po. kortikoidy, snižování dávky na 5 mg za den během 2–4 týdnů • analgesie při bolestech hlavy	Stav zlepšen (toxicita ≤ grade 2) • pokračování v po. kortikoterapii, úplné vysazení až po restituci osy, pod dohledem endokrinologa
Grade 4 závažný, život ohrožující stav • indikována urgentní intervence		Stav stejný/zhoršen (toxicita ≥ grade 3) • v případě přetrvávajících či progredujících neurologických symptomů bolusy kortikoidů: methylprednisolon 250–500 mg i.v.

Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – adrenální insuficience

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 asymptomatická (subklinická) adrenální insuficience intervence není indikována sledování kliniky, laboratorního nálezu	• zvážit konzultaci s endokrinologem • biochemické vyšetření (ranní odběr krve): ranní kortisol, iontogram, glykémie • doplnění ACTH v případě snížené hladiny kortisolu – v případě adrenální etiologie je ACTH vysoká • cave! poučit pacienta pro případ stresových situací	• Zlepšení: Pokračování v IO s odpovídající hormonální substitucí, případně po stabilizaci laboratorních hodnot • Zhoršení: Změny mineralogramu, hypoglykémie viz grade 2 Možný rozvoj adrenální krize v přítomnosti spouštěcích faktorů (stres, trauma, operační výkon, infekce, závažné průjemy)
Grade 2 mírné symptomy je indikována intervence	• přerušit IO • zvážit konzultaci s endokrinologem • biochemické vyšetření: TSH, fT4, ranní kortisol a ACTH, iontogram, glykémie • zvážit CT nebo MRI nadledvin pro vyloučení jiné etiologie (např. metastáza) • kortisol 100–300 nmol/l – zahájit substituci při změnách mineralogramu, hypoglykémii, v zátěžových situacích • kortizol < 100 nmol/l – substituce vždy • léčba: hydrocortison 15–30 mg, rozdělit do • 2–3 dávek (2/3–1/3–0) • fludrocortison 0,05–0,1 mg/den	• Zlepšení: Pokračování v IO s odpovídající hormonální substitucí, případně po stabilizaci laboratorních hodnot • Zhoršení: viz grade 3
Grade 3 závažné symptomy, bez přímého ohrožení života (hypotenze, anorexie, nauzea, zvracení, apatie, deprese, paranoia, hyponatrémie, hyperkalémie, hyperglykémie, metabolická alkalóza) indikována hospitalizace Grade 4 závažný, život ohrožující stav indikována urgentní intervence	• přerušit léčbu IO do hormonální stabilizace/trvalé ukončení IO • nutná hospitalizace (bilance tekutin, monitorace vitálních a laboratorních parametrů) • kooperace s endokrinologem • léčba: hydrocortison 100 mg iv. 2–4× denně, postupná redukce dávek a přechod na po. medikaci hydrocortison 15–30 mg (viz výše) • fludrocortison 0,05–0,1 mg/den v případě průkazu periferní formy (↑ ACTH) • při addisonské krizi: hydrocortison iv., případně jiné glukokortikoidy, např. prednison 1–2 mg/kg/den; přechod po dobu 5 dnů na udržovací dávku dle kliniky	V případě ukončení IO možná úprava hypokortikalismu. Pokračující léčba hydrocortison 15–30 mg/den fludrocortison 0,05–0,1 mg/den dávávkami dle laboratorních hodnot, nežádoucích účinků pravidelná monitorace hladiny kortisolu, iontogramu, glykémie; interval dle fáze léčby 1× týdně – 1× za 3 měsíce

Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – primární hypothyreóza

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 asymptomatická (subklinická) hypothyreóza intervence není indikována sledování kliniky, laboratorního nálezu	• pokračování v IO • zvážit konzultaci s endokrinologem • pravidelné sledování hladin TSH, fT4 à 4 týdny (obvyklý nález ↑TSH, fT4 v normě) • zvážit vyšetření protilátek (antiTPO, antiTG), ultrazvuk štítnice • při normální /snížené hodnotě TSH a nízké hladině fT4 nutno vyloučit centrální hypothyreózu	• Setrvalý stav: Monitoring TSH, fT4 à 4 týdny prvních 6 měsíců, pak à 3 měsíce po dobu 6 měsíců, pak à 6 měsíců. Při hladině TSH > 10 zvážit levothyroxin • Zhoršení: viz grade 2
Grade 2 primární hypothyreóza klinické symptomy s mírnou limitací denní činnosti indikována hormonální substituce	• zvážit konzultaci s endokrinologem • hormonální substituce u rozvinuté primární hypothyreózy, resp. při přetrvávající hladině > 10 mIU/L • dávkování levothyroxinu: bez rizikových faktorů 1 – 1,6 ug./kg./den kardiaci, senioři titrace od nízké dávky 25 ug./den	• Setrvalý stav: pokračování v IO s odpovídající hormonální substitucí, sledování hormonálních hladin • Zhoršení: viz grade 3/4
Grade 3 závažné symptomy, bez přímého ohrožení života (bradykardie, převodní poruchy, snížená voltáž na ekg, neuromuskulární symptomy, psychiatrické symptomy) indikována hospitalizace Grade 4 závažný, život ohrožující stav indikována urgentní intervence	• nutná hospitalizace (balance tekutin, monitorace vitálních a laboratorních parametrů) • kooperace s endokrinologem • substituce levothyroxinem 1,6 ug./kg./den • cave! hrozí akutní hypothyreozní kóma • vyloučit konkomitantní adrenální insuficienci	• přerušení léčby IO při závažných symptomech do stabilizace stavu, pak možno pokračovat za monitorace hladin hormonů štítnice a adekvátní substituce • úprava laboratorních parametrů v řádu týdnů

Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – primární hyperthyreóza

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 asymptomatická (subklinická) hyperthyreóza intervence není indikována sledování kliniky, laboratorního nálezu	• pokračování v IO • zvážit konzultaci s endokrinologem • pravidelné sledování hladin TSH, fT4 à 2–3 týdny (obvyklý nález ↓TSH, fT4 v normě) • zvážit vyšetření protilátek (antiTPO, antiTG, antiTSH), ultrazvuk štítnice • možná iniciální (toxická) fáze autoimunitní tyreoiditis s přechodem do hypothyreózy (v 50–90 % případů) • cave! zákaz podání jódu v jakékoliv formě	• Setrvalý stav: Monitoring TSH, fT4 • Zhoršení: Zhoršení laboratorního nálezu, symptomy viz grade 2
Grade 2 primární hyperthyreóza mírné klinické symptomy indikována hormonální substituce	• zvážit přerušení IO do odeznění symptomů • zvážit konzultaci s endokrinologem • β-blokátor (efektivní k časnému odeznění symptomů – tachyarytmie) – atenolol, propranolol • tyreostatika: thiamazol 20–40 mg/den • pokračující léčba včetně možných derivačních příznaků (orbitopatie) v režimu endokrinologa	• Setrvalý stav: Monitoring TSH, fT4, úprava laboratorních parametrů • Zhoršení: Zhoršení laboratorního nálezu, symptomy např. po podání jódu (kontrastní látka, amiodaron), při intoleranci tyreostatik, zhoršení orbitopatie viz grade 3/4
Grade 3 závažné symptomy, bez přímého ohrožení života (závažná tachyarytmie, neklid, třes, pocení, hypertermie, kachektizace) indikována hospitalizace Grade 4 závažný, život ohrožující stav indikována urgentní intervence	• hospitalizace • kooperace s endokrinologem • obvyklý nález TSH 0, ↑↑ fT4 • léčba viz G2 + prednison 1 mg/kg/den • cave! tyreotoxická krize, hrozí multiorgánové selhání	• přerušení léčby IO při závažných symptomech do stabilizace stavu/trvalé ukončení • léčba s postupnou úpravou stavu během několika týdnů • snaha o snížení dávky, případně vysazení tyreostatik • zvážení definitivní léčby tyreotoxikózy – strumektomie

Literatura:

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.
2. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Apr;20(4):387-405.
3. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>.
4. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.

45.5 Plicní toxicita

Incidence

Pneumonitida v souvislosti s imunoterapií je relativně vzácná, může však znamenat závažnou a potenciálně život ohrožující komplikaci léčby. V klinických studiích je udávána incidence cca 4 % po anti-PD-1, cca 2 % po anti-PD-L1 a < 1 % po anti-CTLA-4 check-point inhibitory; pneumonitida stupně G3/4 se vyskytuje cca v 1 %. Častější výskyt je u kombinované terapie anti-PD(L)1/anti-CTLA-4 oproti monoterapii: 10 % vs. 1–5 %.

Doporučený postup při výskytu ir-pneumonitidy		
Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Diagnostické metody	Opatření a management léčby
Grade 1 Bez symptomů, jen radiologické změny s postižením jednoho plicního laloku nebo do 25 % plicního parenchymu	• Základní vyšetření: • Pulzní oxymetrie, kompletní laboratoř včetně CRP • Kontrastní CT plic • Zvážit mikrobiologické vyšetření sputa • Vyloučení virových a bakteriálních infekcí včetně oportunních a atypických infekcí v závislosti na klinickém stavu	Zvážit přerušení imunoterapie a přehodnotit za 1–2 týdny Monitorace symptomů každé 2–3 dny, při zhoršení léčit jako G2 ev. G3/4
Grade 2 Mírné symptomy – dyspnoe, krátký dech, kašel, bolest na hrudi	• Denně monitorace stavu • Základní vyšetření viz. výše • Kontrastní CT plic, kontrolní RTG plic týdně • Funkční vyšetření plic: spirometrie + TLCO • Zvážit bronchoskopii + BAL k vyloučení infekce/nádorové infiltrace • Zvážit mikrobiologický screening dle klinického stavu	Přerušení imunoterapie ATB při podezření na infekci (horečka, elevace CRP, neutrofilie) Pokud nedojde ke zlepšení do 48 hodin od zahájení ATB zahájit kortikoterapii prednisonem per os 1 mg/kg/den, vysazovat 4–6 týdnů Zvážit profylaxi pneumocysty v závislosti na klinickém kontextu Pokud není zlepšení za 48h na léčbě prednisonem řešit jako G3/4
Grade 3/4 Závažné symptomy – nová nebo progredující hypoxie, dušnost, život ohrožující stav ARDS	• Léčba vždy za hospitalizace • Základní vyšetření viz. výše • Kontrastní CT plic • Funkční vyšetření plic: Spirometrie + TLCO • Zvážit bronchoskopii + BAL	Trvalé ukončení imunoterapie Empiricky antibiotika Kortikoterapie (metyl)prednisolonem 1–2 mg/kg/den Kortikoterapii vysazovat 6–8 týdnů Dle vývoje zvážení intenzifikace léčby ve smyslu plicní ventilace Pokud nedojde ke zlepšení do 48 hodin nebo při zhoršení stavu lze zvážit: infliximab 5 mg/kg nebo tocilizumab 8 mg/kg nebo Mykofenolát mofetil nebo cyklofosamid

Diferenciální diagnostika:

- Pneumonie (včetně atypických, pneumocysta, TBC)
- Lymfangoitis
- Idiopatická plicní fibróza
- Plicní edém
- Plicní embolizace
- Kardiální etiologie
- Karcinomatóza pleury

Antibakteriální léky doporučené u empirické ambulantní léčby komunitní pneumonie:

- Amoxicilin/kyselina klavulanová
- Makrolidy (klaritromycin, azitromycin)
- Cefalosporin II. generace (cefuroxim)
- Doxycyklin
- Fluorchinolony – při alergii na výše zmíněná atb. či jejich nedostatečném efektu
- Kombinace: Beta-laktam (amoxicilin/kyselina klavulanová nebo cefalosporin) + makrolid

Literatura:

1. Haanen J, Obeid M, Spain L et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* Volume 33 Issue 12 Pages 1217-1238 (December 2022) DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001
2. NCCN Guidelines version 1.2023 - Non-Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org
3. Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých. *Guidelines ČPFS a Společnosti infekčního lékařství 2019*

45.6 Kardiovaskulární toxicita

Kardiovaskulární toxicita spojená s léčbou checkpoint inhibitory může mít podobu myokarditidy, perikarditidy, vaskulitidy, akutního koronárního syndromu, srdečního selhání, Takotsubo syndromu nebo může být manifestována arytmiemi a poruchami vedení.

V případě podezření nebo při potvrzení kardiovaskulární toxicity by měli být pacienti monitorováni a léčeni na JIP nebo ARO, další postup vždy konzultovat s kardiologem/internistou.

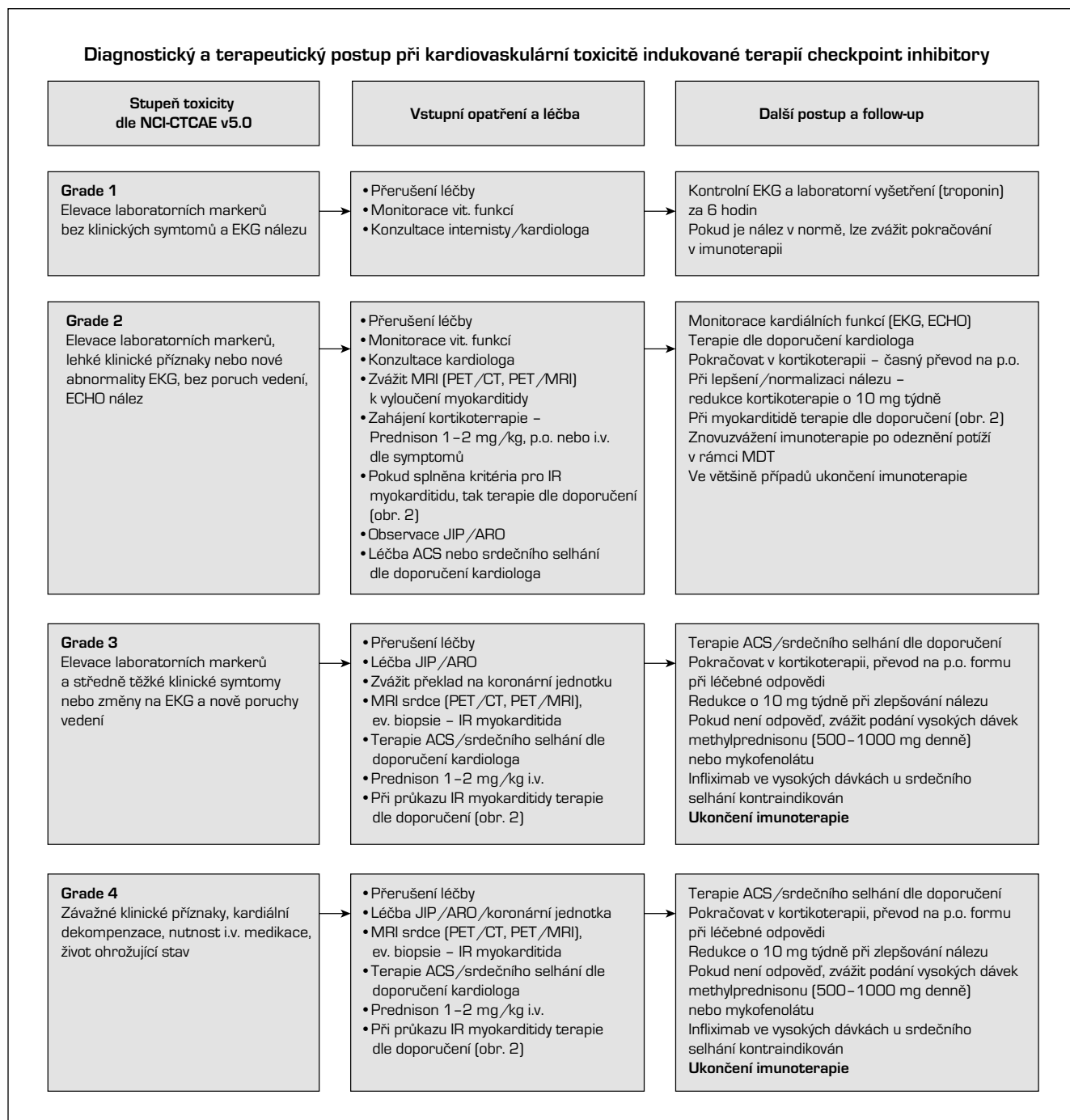
V případě rozvoje kardiovaskulární toxicity je doporučeno přerušení terapie do odeznění obtíží u všech stupňů závažnosti, v případě závažných projevů (např. myokarditida) trvalé ukončení terapie. Infliximab je spojen s rizikem srdečního selhání, podání vysokých dávek (5mg/kg) je kontraindikováno u pacientů se středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním.

Incidence: ≤ 5 % pacientů léčených checkpoint inhibitory

Medián nástupu: nejčastěji první čtyři cykly léčby, srdeční selhání se vyskytuje nejčastěji ≥ 3 měsících léčby. Aritmie se mohou vyskytovat i v důsledku jiných imunitně podmíněných AE (thyreotoxikóza, syndrom akutní systémové zánětlivé odpovědi, poruchy vnitřního prostředí).

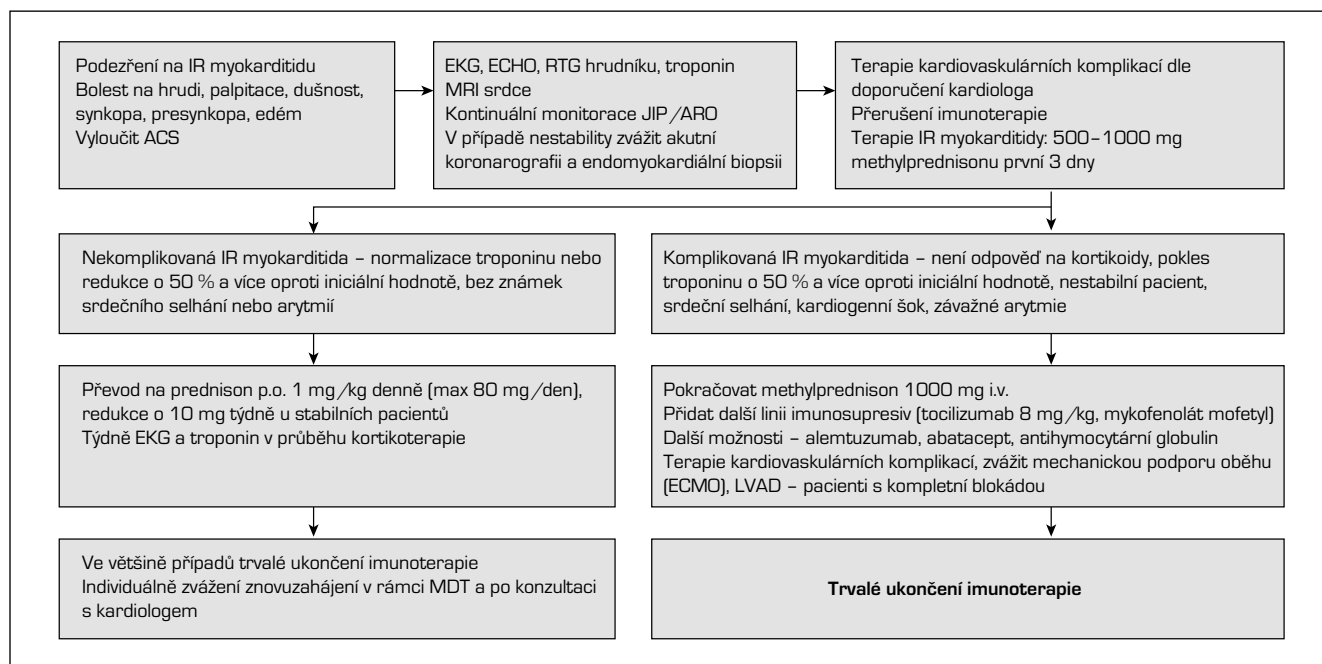
Diagnostika: klinický nález, EKG, laboratorní markery (troponin, nt-proBNP), zobrazovací metody (ECHO srdce, RTG hrudníku, MRI srdce, PET/CT nebo PET/MRI srdce), biopsie. Elevace troponinu – podezření na IR myositis, myasthenia, myokarditis!

Obr. 1: Diagnostický a terapeutický postup při kardiovaskulární toxicitě indukované terapií checkpoint inhibitory



IR myokarditida: diagnostika pomocí výše zmíněných vyšetření, vysoce senzitivní diagnostickou metodou je MRI srdce, více jak polovina IR myokarditid nemá nález na ECHO srdce a není přítomna elevace troponinu. Pokud nelze MRI provést, indikováno PET/CT nebo PET/MRI. V případě nejasností může být zvážena biopsie. Diagnóza IR myokarditidy by měla být splněna na základě jednoho velkého (MRI nález) nebo dvou malých kritérií (klinický nález, arytmie, poruchy vedení, pokles EFLK, jiné imunitně podmíněné AE, MRI suspektní nález – pouze některé modifikovaná Lake Louise kritéria). Diagnostika a léčba myokarditidy indukované checkpoint inhibitory je zobrazena na Obr. 2.

Obr. 2: Diagnostika a léčba myokarditidy indukované terapií checkpoint inhibitory.



Zkratky: IR – immune related, ACS – akutní koronární syndrom, MDT – multidisciplinární tým, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation, LVAD – left ventricular assist device. Upraveno dle HAANEN J. et al., Annals of Oncology, 2022

Literatura:

1. HAANEN, J., et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up . Annals of Oncology, 2022, 33.12: 1217-1238.
2. HERRMANN, Joerg, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. European heart journal, 2022, 43.4: 280-299.
3. SCHNEIDER, Bryan J., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. Journal of Clinical Oncology, 2021, 39.36: 4073-4126.

45.7 Renální toxicita

Incidence: výskyt renální toxicity, jako nežádoucího účinku (adverse events – AE) moderní imunoterapie (immune-related – ir) je vzácný, postihuje pouze 2–7 % pacientů. Vyšší pravděpodobnost výskytu ir-renální toxicity je popisovaná u kombinované anti-PD(L)1 + anti-CTLA-4 terapie a pohybuje se kolem 5 %, v případě monoterapie anti-PD(L)1 je incidence kolem 2 %.

Medián nástupu: 6 až 12 týdnů. Nejčastěji bývá ir-renální toxicita vyjádřená v podobě akutní intersticiální nefritidy (AIN). U většiny pacientů jsou souběžně popisované také extrarenální irAE. Základ terapie ir-renální toxicity, viz níže, je založen kortikoidy, jejichž efekt byl prokázán u AIN nezávisle na imunoterapii.

Použité zkratky: ULN – upper limit of normal; GN – glomerulonefritida

Doporučený postup při výskytu ir-renální toxicity

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 kreatinin > ULN – 1,5× ULN	• Symptomatická léčba, navýšení hydratace • Vyloučení nefrotoxické medikace, obstrukce vývodných močových cest, jiné příčiny (moč vyšetření – uroinfekce, proteinurie, hematurie) • Pokračování v léčbě s IO	• Častější monitorace: kontrola hladiny kreatininu 1× týdně • Vyloučení nefrotoxické medikace • Stav zhoršen: viz grade 2
Grade 2 kreatinin > 1,5–3× ULN nebo 1,5–3× baseline	• Postup jako u grade 1 – viz výše • V případě proteinurie doplnění sběru moči za 24 hod., u hematurie konzultace s nefrologem stran doplnění fázové kontrastního mikroskopického vyšetření k vyloučení GN • Navýšení hydratace, monitorace bilance tekutin, kontrola kreatininu a hladiny K⁺ à 48–72 hod. • Přerušeni léčby IO	Při zlepšení do grade 0–1 • Pokračování v léčbě IO Při přetrvávání nebo zhoršení toxicity • Nasadit kortikoidy per os [prednison 0,5–1 mg/kg/den] • kontroly kreatininu a K⁺ à 48–72 hod. • stav zlepšen: postupně vysazovat kortikoidy po dobu 8–12 týdnů • pokračování v léčbě s IO je možné po zlepšení do grade 0–1 (ideálně až po vysazení kortikoidů, maximální povolená dávka k znovu nasazení IO je prednison < 10 mg/den] • stav zhoršen: viz grade 3 a 4
Grade 3 a 4 <u>Grade 3</u> kreatinin > 3–6× ULN nebo > 3× baseline <u>Grade 4</u> kreatinin > 6× ULN	• Postup jako u grade 2 – viz výše • Hospitalizace, dle stavu na JIP, navýšení hydratace, monitorace bilance tekutin, kontrola kreatininu a hladiny K⁺ à 24 hod. • Konzultace nefrologa, u grade 4 zvažení hemodialýzy • Nasazení kortikoidů i.v. (methylprednisolon = Solu-Medrol 1–2 mg/kg/den) • Trvalé přerušeni léčby IO	Stav zlepšen po 5–7 dnech terapie (toxická ≤ grade 2) • Převod na p.o. kortikoidy a od grade 1 zahájit postupně vysazování po dobu 8–12 týdnů • Kontroly u nefrologa • Zvýšená monitorace (riziko návratu toxicity) Stav stejný/zhoršen po 5–7 dnech terapie (toxická ≥ grade 3) • V případě chybění efektu kortikoidů lze zkusit do terapie přidat mykofenolát mofetil, cyklofosfamid, rituximab • Efekt terapie lze předpokládat také při přidání infliximabu nebo tocilizumabu. U těchto léků ale chybí důkaz o efektivitě u AIN nezávislé na imunoterapii.

Literatura:

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073–4126.
2. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Apr;20(4):387–405.
3. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021 Jun;9(6):e002435.
4. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>.
5. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
6. Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000467. doi:10.1136/jitc-2019-000467.
7. Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360*. 2020;1(2):130–140. Published 2020 Jan 14. doi:10.34067/KID.0000852019.

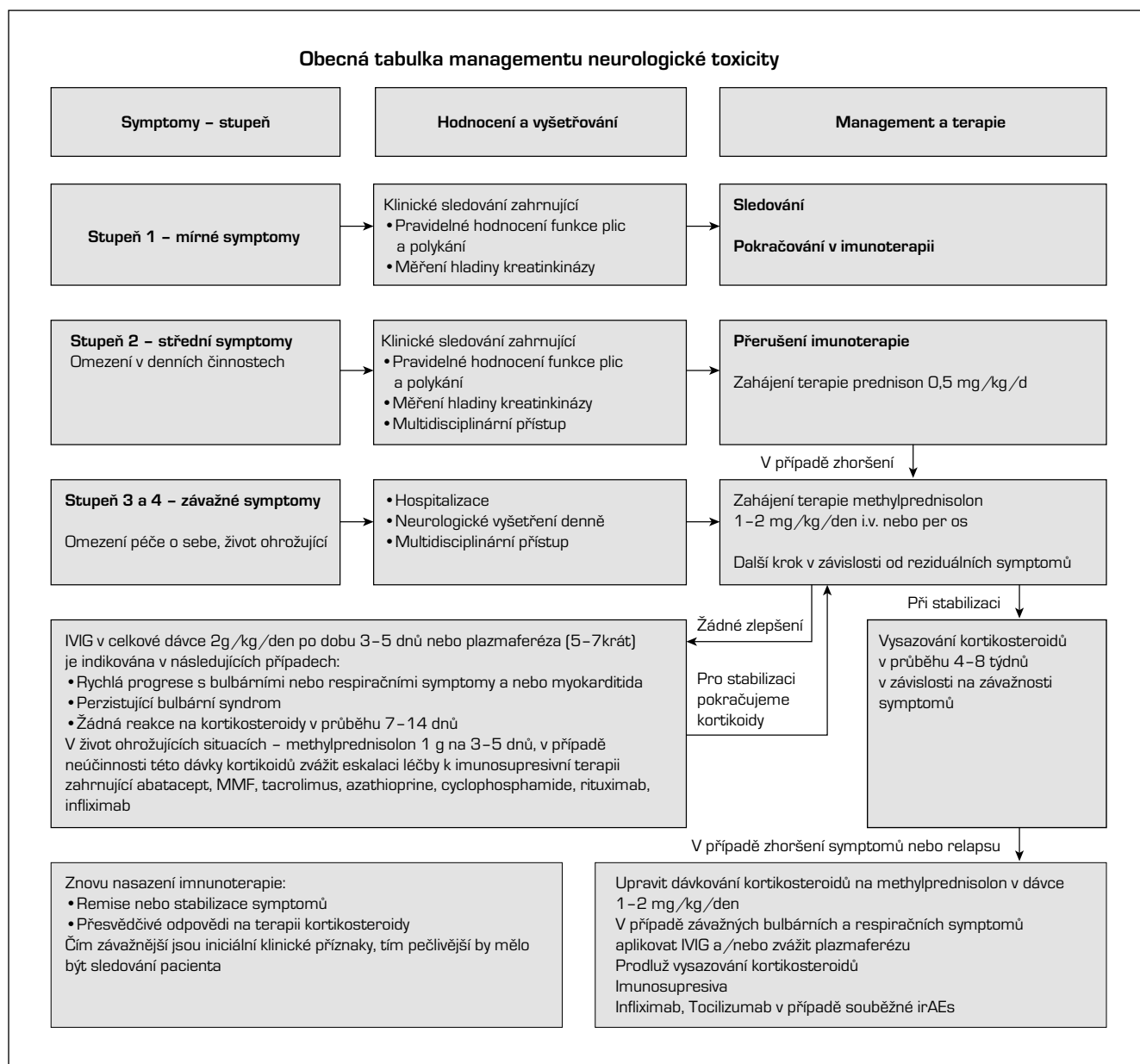
45.8 Neurologická toxicita

Odhadovaná incidence neurologických irAE je ~1 %–5 %.

Doba do nástupu se pohybuje nejčastěji od 6 do 13 týdnů.

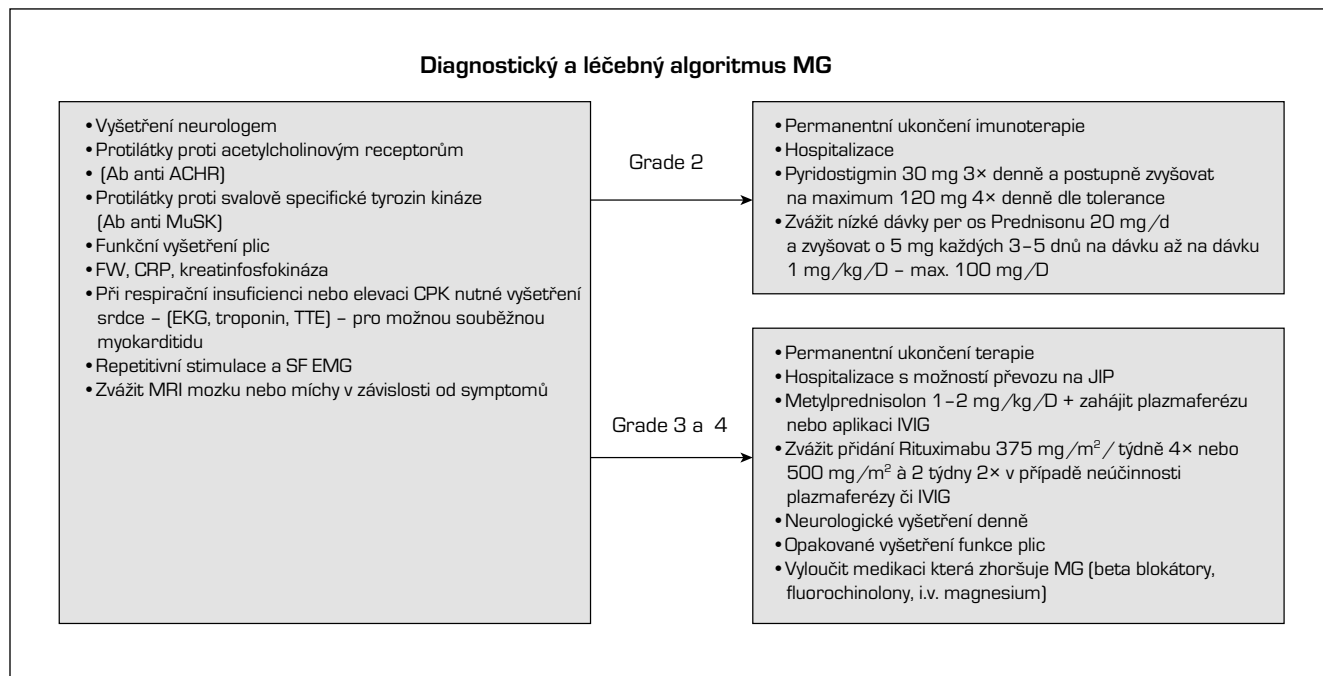
Byla popsána řada neurologických irAE, včetně irAE zahrnujících centrální nervový systém (encefalitida a aseptická meningitida) a těch, které zahrnují periferní nervový systém (akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie, chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie, kraniální neuropatie, myastenické syndromy a myositida). Neuromuskulární poruchy tvoří ~ 50 % neurologických irAE, mezi které patří především myositida, myasthenia gravis (MG), demyelinizační polyneuropatie a overlap syndromy. Je důležité rozpoznat IR-myozytidu a sledovat postižení myokardu, stejně jako bulbární postižení, které může rychle vést k srdečnímu nebo respiračnímu selhání, přetrvávající invaliditě nebo dokonce smrti.

Obecná tabulka managementu neurologické toxicity



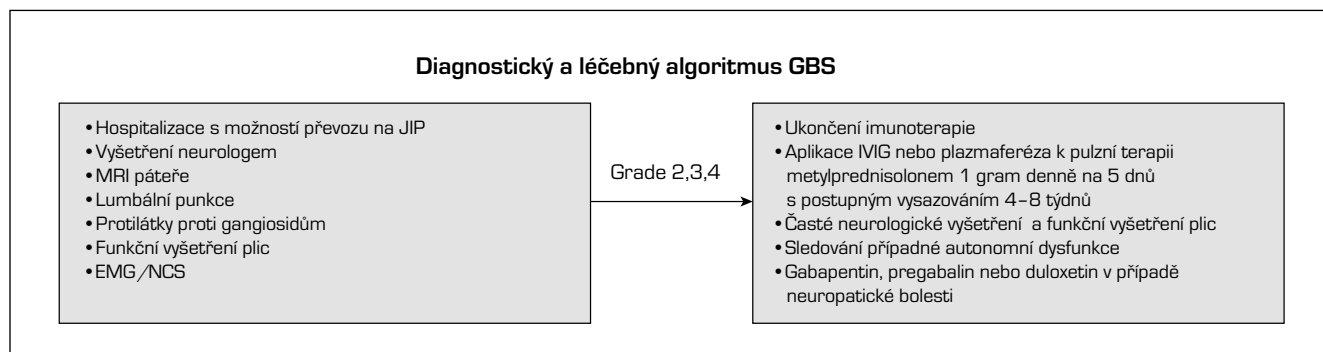
IR - myastenia gravis - like syndrom (IR-MG)

IR-MG je stále více uznávanou a obávanou komplikací související s imunoterapií. Typické příznaky zahrnují kolísající proximální svalovou slabost, která je závislá fyzické aktivitě, dále bulbární příznaky (dysfagie, dysartrie) a oční příznaky (asymetrická ptóza či diplopie).



IR-periferní neuropatie

IR-neuropatie jsou většinou demyelinizační a mohou se projevovat jako akutní polyradikuloneuritida [IR-Guillain-Barrého syndrom (GBS)] s incidencí ~ 0,2 %–0,4 %. Klinické nálezy připomínají klasické ascendentní symptomy GBS, včetně progredující symetrické svalové slabosti, poruchy cití, případně může být přítomna ataxie, autonomní dysfunkce či postižení hlavových nervů. Antigangliosidové protilátky jsou negativní. Je potřeba pravidelné sledování a včasně rozpoznání případné respirační insuficience (v důsledku slabosti respiračních svalů) a případné autonomní dysfunkce. U imunitně zprostředkovaného GBS může být v mozkomíšním moku přítomna proteinocytologická disociace, nicméně celková bílkovina nemusí být zvýšena a naopak může být přítomna mírná pleiocytóza. Na rozdíl od klasického GBS u IR-GBS jsou kortikosteroidy spojeny s dobrým efektem a u IR-GBS jsou doporučovány jako léčba první volby. Pomalé snižování steroidů je doporučeno, jakmile příznaky odezní. Znovunasazení imunoterapie není doporučeno.



Algoritmus diagnostiky a léčby periferní polyneuropatie

Grade 1

Vyloučit jiné příčiny – medikace, infekce, metabolické / endokrinní příčiny, cévní nebo autoimunitní nemoci, úrazy, atd.
Došetření z indikace neurologa

Lze pokračovat v imunoterapii

Monitorace symptomů týdně

Grade 2

Vyloučit jiné příčiny – medikace, infekce, metabolické / endokrinní příčiny, cévní nebo autoimunitní nemoci, úrazy, atd.
Došetření z indikace neurologa
Zvážit EMG / NCS

Zvážit pokračování v imunoterapii

Iniciální observace nebo zahájení per os Prednisonu v dávce 0,5–1 mg/kg per os v případě progresse nálezu z grade 1
V případě progresse zahájit terapii methylprednisolonem 2–4 mg/kg/den
Gabapentin, pregabalin nebo duloxetin v případě neuropatické bolesti

Grade 3 a 4

Vyšetření jako u GB syndromu

IR-centrální neurologická toxicita

U IR centrální neurologické toxicity je v prvním kroku nutné vyloučení infekční etiologie potíží

Diagnostický a léčebný algoritmus u encefalitidy

Neurologické vyšetření
MRI mozku
Lumbální punkce
EEG
FW, CRP, KO+diff, ANCA(při susp. vaskulitidě),
odběry na ŠŽ včetně TPO a thyreoglobulinu
Odběry na autoimunitní encefalitidy a paraneoplastické protilátky

U grade 1 pokračování v imunoterapii
U grade 2 a grade 3 a 4 vysadit imunoterapii
Hospitalizace u grade 3 a 4
Lze zvážit aplikaci i.v. acikloviru do výsledku PCR na herpetické viry
Aplikace methylprednisolonu 1–2 mg/kg/D
Při závažných a progredujících symptomech nebo při přítomnosti oligoklonálních pásů, či progresi stavu v průběhu 24 hod. se doporučuje pulz methylprednisolonu 1 g i.v. po dobu 3–5 dnů + IVIG nebo plazmaferéza
V případě positivity autoprotilátek nebo při nelepšení se stavu za 7–14 dnů zvážit Rituximab

Diagnostický a léčebný algoritmus u aseptické meningitidy

Vyšetření neurologem
MRI mozku
Lumbální punkce

Pokračování v terapii u grade 1 a 2
Ukončení terapie u grade 3 a 4
Hospitalizace u grade 3 a 4
Lze zvážit aplikaci acikloviru do výsledku PCR
Po vyloučení bakteriální a virové etiologie lze nasadit Prednison 0,5–1 mg/kg/D anebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/D

45.9 Revmatoidní toxicita

Přítomná je zhruba u 10 % pacientů léčených imunoterapií (problémem je ale nedostatečné reportování v klinických studiích a nejednotná definice revmatoidních irAE). Jde o široké spektrum muskuloskeletálních a/nebo systémových příznaků, které ne vždy splňují standardní indikační kritéria revmatoidních nemocí. Nejčastějšími symptomy jsou artralgie a myalgie, které jsou přítomny zejm. u anti-PD-1 protilátek nebo u kombinace anti-PD-1/anti-CTLA-4. Často se jedná pouze o nespecifický symptom, který není projevem revmatoidních irAE a v léčbě jsou postačující analgetika/NSAID. Nejčastěji se v rámci revmatoidní toxicity objevují: inflamatorní artritida, revmatická polymyalgie (+/- obrovskobuněčná arteriitida), mezi nejzávažnější patří myositida (+/- myasthenia gravis, myokarditida). Popsány jsou ale také sicca syndrom, vaskulitida, lupus-like syndrom, antifosfolipidový syndrom, skleroderma-like syndrom atd. V neposlední řadě je nutná často složitá diferenciální diagnostika.

Léčba revmatoidních irAE je často zdlouhavá, případně i doživotní. Základem jsou obvykle NSAID, kortikoidy a léky ze skupiny DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs). Nasazení zejm. csDMARDs (conventional synthetic DMARDs) může pomoci snížit expozici kortikoidům. BDMARDs (biological DMARDs) se uplatňují obecně u závažnějších stavů. Významnější formy toxicity ($\geq$ G2) konzultovat s revmatologem ev. dalším specialistou, do jehož rukou patří přesnější diagnostika a adekvátní léčba. Doporučené postupy odborných společností (ASCO, ESMO, EULAR, SITC a NCCN) nejsou zcela konzistentní. Zde uvedená doporučení se opírají o pravidelně aktualizované doporučení NCCN z roku 2025.

Inflamatorní artritida

Ztuhnutí kloubů a jejich otok, mono-, oligo- polyartritida ev. s tenosynovitiidou. Až v 50 % v souvislosti s jiným orgánovým irAE. RF a CCP většinou negativní.

Vstupní opatření: zhodnocení postižení, markery- revmatoidní faktor, anti-CCP, CRP, sedimentace, zobrazovací vyšetření, diferenciální diagnostika nerevmatoidního kloubního postižení.

Revmatická polymyalgie

Bolesti šíje, většinou bilaterální bolest ramenních a/nebo kyčelních kloubů s ranní ztuhlostí ev. s otokem rukou a kolen. Bývá zvýšená sedimentace, CRP. ANA, RF, CPP, CK a myoglobin jsou negativní. Může být provázena obrovskobuněčnou arteriitidou.

Vstupní opatření: kromě zhodnocení symptomů, základní laboratoře včetně CRP a sedimentace je doporučeno pátrat po příznacích velkobuněčné arteriitidy.

Myositida

Potenciálně život ohrožující irAE, medián nástupu po 4 týdnech léčby. Projevuje se myalgii s axiální, končetinovou, bulbární a okulomotorickou slabostí, CK a/nebo myoglobin jsou pozitivní. Častá asociace s myokarditidou nebo myasthenií gravis. Vstupní opatření: zhodnocení příznaků myasthenia gravis a/nebo myokarditidy, CK, troponin I/T, EKG, EMG, posouzení svalové síly, zobrazovací vyšetření ev. svalová biopsie.

**Doporučený postup při výskytu
INFLAMATORNÍ ARTRITIDY (IA) / MYOSITIDY (M) / REVMATICKÉ POLYMYALGIE (RPM)**

Stupeň toxicity dle NCCN	Léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 (mírné) IA: mírná závažnost, postižení 1–2 kloubů M: CK < 1000 mcg/L, mírná slabost a minimální postižení běžných denních aktivit; bez současného výskytu myasthenie gravis a/nebo myokarditidy RPM: NCCN nerozlišuje stupeň postižení	IA (G1): NSAID, při nedostatečném efektu prednison 10–20 mg denně, pokud po týdnu nelze snížit dávku, tak navýšit na 30 mg denně, pokud po týdnu nelze snižovat, tak zvážit csDMARD. IA (G2): prednison 10–20 mg/den, pokud nelze snižovat po týdnu, pak navýšit na 30 mg/den, pokud nelze snižovat po týdnu, zvážit přidání csDMARD, inhibitorů TNF nebo IL-6 IA (G3): prednison 20–30 mg/den, pokud nelze snižovat po týdnu, pak přidat csDMARD, anti-TNF nebo IL-6.	IA (G1): lze v ICI pokračovat, pozastavit, pokud nelze snižovat iniciační prednison v dávce 10–20 mg/den M (G1): pozastavení ICI, zvážit i ukončení RPM: pokračování v ICI, pozastavit, pokud je podezření na velkobuněčnou arteriitidu, zvážit pozastavení, pokud není efekt prednisonu 10–20 mg/den.
Grade 2 (střední) IA: alespoň jeden kloub postižený těžkým zánětem M: Střední bolest spojená s objektivní slabostí a/nebo zvýšením svalových enzymů (CK nebo aldoláza). Omezeny běžné denní aktivity péče o sebe.	M (G1-G2): prednison 0,5–1 mg/kg/den, pokud není zlepšení, přehodnotit koinkidenci myasthenie gravis/myokarditidy a eskalovat protizánětlivou léčbu M (G3-4): hospitalizace, konzultace revmatologa/neurologa/kardiologa. Zvážit methylprednisolon 500–1000 mg/den 3 dny a následovně prednison 1 mg/kg/den, po 4 týdnech snižovat o 10 mg/měsíc. Přidání csDMARD, pokud není zlepšení po 2–4 týdnech. Ve zvlášť závažných případech zvážení IVIG, mykofenolát mofetil, rituximab, abatacept.	IA (G2): Zvážit pozastavení ICI M (G2): stejně jako G1
Grade 3 (závažná) IA: několik postižených kloubů, limitovány aktivity běžného života	RPM: Prednison 10–20 mg/den se snižováním 6–8 týdnů, pokud není zlepšení navýšit na 30–40 mg. Pokud nadále není zlepšení/není možné snížení, pak zvážit csDMARD nebo inhibitory IL-6	IA (G3): pozastavení ICI M (G3): pozastavení ICI (zvážit ukončení) Pravidelná monitorace stavu, konzultace revmatologa, kardiologa, neurologa.
Grade 4 (život ohrožující) (není definováno pro IA)		M (G4): stejně jako G3

Literatura:

1. National Comprehensive Cancer Network. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2025. Accessed February 18, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.

45.10 Hematologická toxicita

Závažná imunitně podmíněná (IR, immune related) hematologická toxicita je relativně vzácná (< 5 %), ale může být spojena s významnou mortalitou. Medián doby do nástupu IR-hematologické toxicity u kombinované imunoterapie je kratší než u monoterapie (12 oproti 25 týdnů). Doposud nejsou známy jasné predisponující rizikové faktory. U pacientů se základními hematologickými poruchami, jako je např. chronická lymfocytární leukémie léčených checkpoint inhibitory (ICI), byl pozorován vyšší výskyt hemolytické anémie. Diagnostický algoritmus a terapie klíčových IR – hematologických toxicit jsou shrnuté v tabulce č. 1. U závažných stupňů toxicity (stupně ≥ 3) je nutná úzká spolupráce s hematologem.

Tabulka č.1

Diagnóza	Diagnostický algoritmus	Terapie
Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)	• Krevní obraz + diferenciál (KO+diff) (normocytární/makrocytární anemie; retikulocytoza; hemolýza v krevním nátěru, nízký haptoglobin) • Biochemie: elevace LDH, zvýšený nepřímý bilirubin • Pozitivní přímý Coombsův test • Metabolismus železa, vit. B12 a foláty • Vyšetření kostní dřeně jenom při refrakterní AIHA - Vyloučení ostatních příčin AIHA: • Lékové příčiny (ribavirin, rifampin, metyldopa, interferon, cefalosporiny, peniciliny, NSAID, chinin/chinidin, fludarabin, ciprofloxacin, lorazepam, diklofenak) • Infekční příčiny: mykoplasmata, mononukleóza, hepatitida B a C, HIV, parvovirus 19 • Autoimunitní systémové onemocnění: revmatoidní artritida, lupus, tyreoiditida • Lymfoproliferativní onemocnění krve – chronická lymfocytární leukémie	G1: • možné pokračovat v terapii ICI s pečlivou monitorací KO+diff G2: • přerušení ICI • kortikosteroidy (prednison 0,5 – 1 mg/kg/den) G3-G4: • ukončení terapie ICI • kortikosteroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den po dobu 15 dní) • Pečlivé zvážení krevní transfuze ke zlepšení symptomů anémie (snaha o minimální podávání transfuzí) a jenom po zahájení léčby i.v steroidy • V případě neúplné odpovědi na steroidy 15. den zvážení terapie rituximabem
Pancytopenie/aplastická anémie	• Anamnéza a fyzikální vyšetření (pozor na léky: sulfonamidy, chloramfenikol, tyreostatika, antidiabetika, antirevmatika), expozice záření, nedávné virové infekce) • KO+diff, krevní nátěr, počet retikulocytů • Základní biochemické vyšetření včetně CRP a FW • Serologie: CMV, HHV6, EBV, parvovirus 19 • Nutriční hodnocení včetně B12, folátu, železa, vitamínu D • LDH v séru, funkce ledvin • Biopsie + aspirace kostní dřeně	G1 • přerušení ICI • podpůrná terapie: G-CSF a krevní transfuze • pečlivá monitorace KO+diff G2 -4 • kortikosteroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den) • Pokud nenastane zlepšení po dvou týdnech, doporučuje se co nejdříve přidat cyklosporin 3–5 mg/kg/den nebo v případě potřeby ATG (antithymocytární globulin) • podpůrná terapie: G-CSF a krevní transfuze
Imunitní trombocytopenie (ITP)	• Anamnéza a fyzikální vyšetření (zvláštní pozornost na léky jako fludarabin, ATG, kortikosteroidy, cytotoxická léčba) • KO+diff, krevní nátěr, počet retikulocytů • Základní biochemické vyšetření včetně CRP a FW • Biopsie kostní dřeně jenom v případě, že jsou přítomné další cytopenie • Vyloučení infekcí: HIV, hepatitida B a C, CMV, a Helicobacter pylori • Přímý Coombsův test k vyloučení souběžného Evansova syndromu • Testování na přítomnost protidestičkových protilátek se obecně nedoporučuje z důvodu nízké citlivosti	G1 • možné pokračovat v terapii ICI s pečlivou monitorací KO+diff G2 • přechodné vysazení ICI • aplikace kortikosteroidů (prednison 1 mg mg/kg/den) • postupné snižování kortikosteroidů po dobu 2–4 týdnů G3-4 • ukončení terapie ICI • kortikosteroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den) • Pokud je potřeba rychlého zvýšení trombocytů lze ke kortikosteroidům přidat intravenózní imunoglobuliny (IVIg) – (1 g/kg jako jednorázová dávka; lze v případě potřeby opakovat) • Pokud léčba první linie selže, lze zvážit rituximab, splenektomii, agonisty trombopoetického receptoru nebo imunosupresiva druhé linie jako cyklosporin, azathioprin

Neutropenie	• KO+diff, krevní nátěr, počet retikulocytů • Základní biochemické vyšetření včetně CRP a FW • Vyloučení/potvrzení lymfadenopatie, hepatosplenomegalie • Nutriční hodnocení včetně B12, folátu, železa, vitamínu D • Možná pozitivita protilátek proti neutrofilům • Vyšetření sternální punkce a trepanobiopsie kostní dřeně k vyloučení aplastické anémie, MDS, akutní leukemie, leukemie z vlasatých lymfocytů Vyloučení sekundární příčiny: • Poléková: (chloramfenikol, trimetoprim-sulfametoxazol, vankomycin, sulfasalazin, tiklopidin, prokainamid, klozapin • Předchozí cytotoxická terapie, radioterapie • Infekce: Serologie: HIV, hep. B a C, EBV, CMV, parvovirus 19	G1-2 není doporučení dle NCCN a ESMO G3-4 • G-CSF • Orální nebo IV steroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den) • Další látky: IVIG, mykofenolát mofetil, cyklosporin, ATG
-------------	---	---

Literatura

1. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385
2. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1217-1238. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.001
3. Kroll MH, Rojas-Hernandez C, Yee C. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Blood*. 2022;139(25):3594-3604. doi:10.1182/blood.2020009016
4. Rogers BB, Zawislak C, Wong V. Management of Hematologic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Adv Pract Oncol*. 2021;12(4):392-404. doi:10.6004/jadpro.2021.12.4.4
5. Zhuang J, Du J, Guo X, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for immune checkpoint inhibitor-related hematological adverse events. *Thorac Cancer*. 2020;11(3):799-804. doi:10.1111/1759-7714.13281

45.11 Infuzní reakce

- dělí se na alergické reakce (imunitně podmíněné, např. anafylaktická reakce) a na neimunitně podmíněné reakce (pseudoalergické/anafylaktoidní reakce, např. CRS = cytokine-release syndrome, který se typicky objevuje při CART-cell terapii, je způsoben uvolněním cytokinů z buněk, klinicky se manifestuje nauzeou, cefaleou, tachykardií, hypotenzí, exantémem a dušností),
- incidence výskytu infuzních reakcí při podávání checkpoint inhibitorů je velmi nízká (méně než 1 % nežádoucích účinků v klinických studiích fáze III), většina z nich jsou mírné a střední intenzity (G1 a G2), nejčastěji se klinicky vyskytují subfebrilie až febrilie, zimnice, cefalea a nauzea,
- G3 a G4 infuzní reakce se vyskytují u méně než 1 % pacientů,
- nejčastěji byly pozorovány infuzní reakce po podání avelumabu (PD-L1 inhibitoru), a to až u 25 % pacientů, kterým byl podáván (G3-G4 toxicita u 0,7 % pacientů), většinou se objevují během prvních čtyř cyklů podávání léčiva, proto je zde indikována premedikace antihistaminikem (bisulepin 1 mg i.v.) a antipyretikem (paracetamol 500 mg p.o.) během prvních 4 cyklů, poté lze premedikaci vysadit,
- incidence infuzních reakcí u vybraných checkpoint inhibitorů: atezolizumab (1–2 %), ipilimumab (2–5 %), nivolumab (5 %), pembrolizumab (3 %), u těchto léčiv není premedikace standardně doporučována.

Typ reakce a stupeň toxicity (CTCAE v5) Léčba	G1	G2
Infuzní reakce^a	mírné přechodné reakce nevyžadující přerušení infuze léčiva, bez nutnosti intervence	reakce vyžadující přerušení infuze léčiva nebo zahájení terapie, což vede k rychlé odezvě
Léčba a další doporučení	bez léčby či symptomatická léčba (antipyretika, antiemetika, antihistaminika, analgetika, anxiolytika, ev. i.v. hydratace) před aplikací dalšího cyklu premedikace antihistaminikem (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátorem (ranitidin 50 mg i.v.)	antihistaminika (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátory (ranitidin 50 mg i.v.), analgetika, antiemetika, anxiolytika, i.v. hydratace, oxygenoterapie je-li třeba po odeznění všech symptomů pokračování v infuzi léčiva se snížením rychlosti na ½ + před dalším cyklem léčby premedikace (antihistaminika+ H2-blokátory), ev. lze zvážit kortikosteroidy
Alergické reakce^b	mírné přechodné reakce nevyžadující přerušení infuze léčiva, bez nutnosti intervence	reakce vyžadující přerušení infuze léčiva nebo zahájení terapie, což vede k rychlé odezvě
Léčba a další doporučení	bez léčby či symptomatická léčba (antipyretika, antihistaminika, anxiolytika) před aplikací dalšího cyklu premedikace antihistaminikem (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátorem (ranitidin 50 mg i.v.)	antihistaminika (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátory (ranitidin 50 mg i.v.), antipyretika (paracetamol 1 g i.v.), i.v. hydratace, anxiolytika, oxygenoterapie je-li třeba po odeznění všech symptomů pokračování v infuzi léčiva se snížením rychlosti na ½ + před dalším cyklem léčby premedikace (antihistaminika+H2-blokátory+paracetamol), ev. lze zvážit kortikosteroidy
Anafylaxe^c	–	–

Typ reakce a stupeň toxicity (CTCAE v5) Léčba	G3	G4
Infuzní reakce^a	protrahovaná reakce i po přerušení infuze léčiva nebo podání záchranné medikace či recidivující symptomy po úvodním zlepšení, indikována hospitalizace	život ohrožující reakce, indikována urgentní intervence s hospitalizací na JIP
Léčba a další doporučení	léčba symptomatická (antihistaminika, H2-blokátory, kortikoidy- metyl/prednisolon 1–2 mg/kg à 6 hod. i.v., anxiolytika, antipyretika, i.v. hydratace, oxygenoterapie trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem	oběhová a dechová podpora, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem
Alergické reakce^b	protrahovaná reakce i po přerušení infuze léčiva nebo podání záchranné medikace či recidivující symptomy po úvodním zlepšení, indikována hospitalizace	život ohrožující reakce, indikována urgentní intervence s hospitalizací na JIP (oběhová a dechová podpora)
Léčba a další doporučení	léčba stejná jako u infuzní reakce G3, viz výše trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem	oběhová a dechová podpora, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem
Anafylaxe^c	bronchospasmus, +/-urtika, angioedém, hypotenze, vyžaduje okamžitou parenterální léčbu	život ohrožující reakce, indikována urgentní intervence s hospitalizací na JIP (oběhová a dechová podpora)
Léčba a další doporučení	adrenalin 0,2–0,5 mg i.m. à 5–15 min., kortikoidy, i.v. hydratace, oxygenoterapie trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem	trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem

- ^a **Definice infuzní reakce:** nežádoucí reakce na infuzi či farmakologickou nebo biologickou složku, klinicky se manifestují nejčastěji febriliemi, zimnicemi, třesavkami, urtikou, pruritem, angioedémem, exantémem, cefaleou, hypertenzí nebo hypotenzí, dušností, kašlem, nauzeou, pocením, vertigem, bolestmi břicha, artralgiemi, myalgiemi
- ^b **Definice alergické reakce:** nežádoucí reakce lokální nebo celkové odpovědi na expozici alergenů, klinicky se manifestuje návaly horkosti, exantémem a subfebriliemi
- ^c **Definice anafylaxe:** akutní zánětlivá reakce způsobená uvolněním histaminu a histaminu podobných látek z mastocytů způsobující hypersenzitivní imunitní reakci, klinicky se manifestuje dušností, vertigem, hypotenzí, cyanózou, poruchou vědomí a může vést rychle k úmrtí

Literatura:

1. Roselló, S., Blasco, I., García Fabregat, L., Cervantes, A., Jordan, K., & ESMO Guidelines Committee (2017). Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(suppl_4), iv100–iv118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx216>
2. Thompson, J. A., Schneider, B. J., Brahmer, J., Achufusi, A., Armand, P., Berkenstock, M. K., Bhatia, S., Budde, L. E., Chokshi, S., Davies, M., Elshoury, A., Gesthalter, Y., Hegde, A., Jain, M., Kaffenberger, B. H., Lechner, M. G., Li, T., Marr, A., McGettigan, S., McPherson, J., ... Hang, L. (2022). Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 20(4), 387–405. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0020>