



1

„konflikt zájmů“

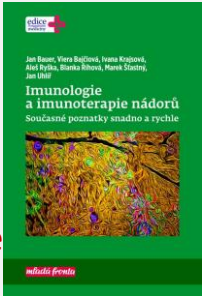
MUDr. Mgr. Jiří Nevrlka

- není zaměstnancem, ani podílníkem zdravotnického dodavatele.
- historicky dostal finanční odměnu za přednášky a/nebo konzultace od zdravotnických dodavatelů: ALK-Abelló, Astra Zeneca, Berlin-Chemie Menarini Group, Chiesi, GSK, MSD, Orion Pharma, Sandoz, Sanofi, Stallergenes Greer, TEVA.

2

Osnova

- **Nádorová imunoterapie ICIs:**
 - Úvod, mechanismus efektu
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - obecná část:**
 - Úvod
 - Rozsah, vznik a řešení
 - Praktický význam
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – diagnostické (laboratorní) hlediska:**
 - Přínos laboratorních metod autoimunitní diagnostiky ?
 - Možnosti použití laboratorních metod autoimunitní diagnostiky
 - Studie CPIAM a její interim výsledky

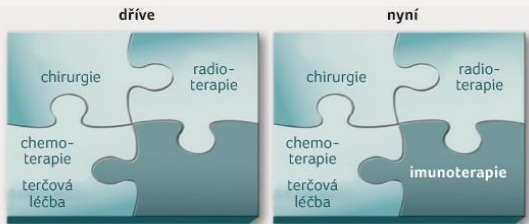


ke stažení: www.upira.cz, složka Pro lékaře

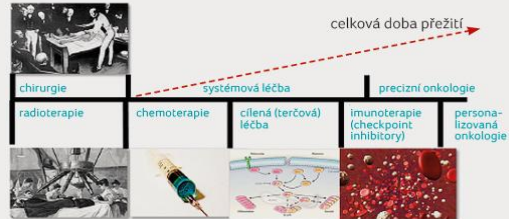
3

3

Nádorová imunoterapie - úvod

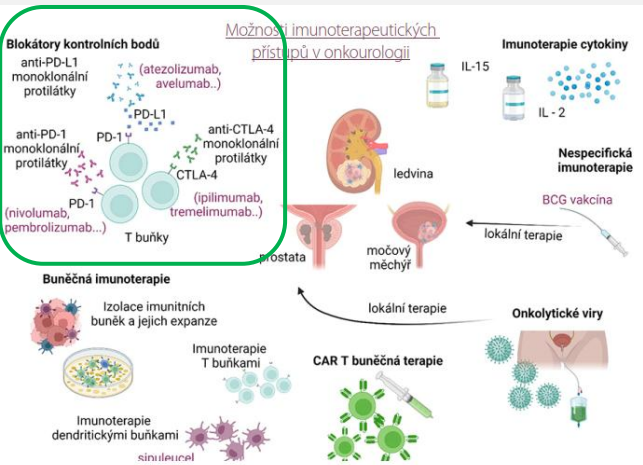


OBR. 2 Evoluce léčebných modalit v onkologii.



OBR. 1 Vývoj onkologie za posledních dvacet let – kontinuální inovace onkologického armamentária.

Petruželka L. Precizní imunoterapie solidních nádorů – současný stav a pohled do budoucnosti. Remedia 2020; 30: 396–401.



Obr. 1. Možnosti imunoterapie v onkologii

Seznam zkratk: PD-1 (Programmed death-1); PD-L1 (Programmed cell death ligand-1); CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4); IL (interleukin); CAR (chimeric antigen receptor)
Obrazek vytvořen autory článku za využití softwaru BioRender, č. licence XO23N3EH16).

Bartůňková J, Střížová Z, Smrž D. Aktuální pohled na roli imunoterapie v onkologii. Ces Urol 2022; 26(3): 165–173.

4

4

Nádorová imunoterapie ICIs - úvod

Inhibitory kontrolních bodů imunitních reakcí (immune checkpoint inhibitors – ICIs) mají dnes své pevné místo v léčbě nádorových onemocnění

- monoklonální protilátky ovlivňující negativní regulátory T buněčné odpovědi
- historie použití:
 - 1) ICI anti-CTLA-4 → ipilimumab (Yervoy): registrace březen 2011 pro metastatický maligní melanom
 - 2) ICI anti-PD-1 → pembrolizumab (Keytruda): registrace září 2014 pro metastatický maligní melanom
 - 3) ICI anti-PD-1 → nivolumab (Opdivo): registrace prosinec 2014 pro metastatický maligní melanom

• dosud schválené účinné látky dle FDA a EMA :

- ✓ **anti-CTLA4** (anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4): **ipilimumab**
- ✓ **anti-PD1** (anti-programmed cell death 1): **nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab**
- ✓ **anti-PDL1** (anti- programmed cell death-ligand 1): **atezolizumab, avelumab, darvalumab**

Kostine M, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis 2020;80:36–48.

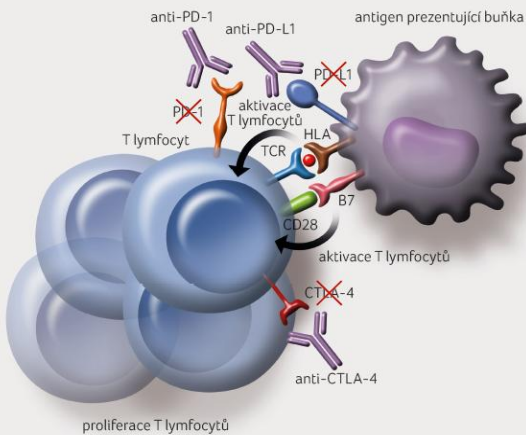
5

5

Nádorová imunoterapie ICIs – mechanismus efektu

Inhibitory kontrolních bodů imunitních reakcí (immune checkpoint inhibitors – ICIs) mají dnes své pevné místo v léčbě nádorových onemocnění

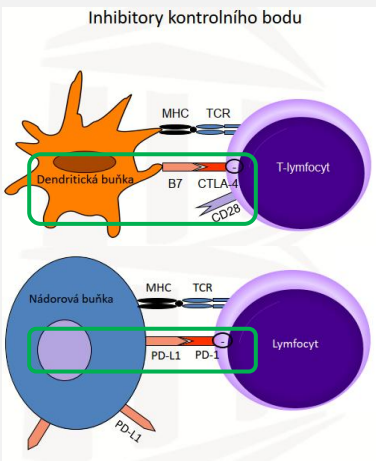
- inovativní modalita imunoterapie
- mechanismy účinku odlišné od chemoterapie a cílené léčby
- odlišný profil nežádoucích účinků
- odlišný management nežádoucích účinků



OBR. 3 Mechanismus působení inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce; podle [1] – Petruzelka, 2009.

B7 – membránový protein; CD28 – antigen na povrchu buňky; CTLA-4 – cytotoxický T lymfocytární antigen 4, cytotoxický T-lymphocyte antigen 4; HLA – lidský leukocytární antigen, human leukocyte antigen; PD-1/PD-L1 – receptor programované buněčné smrti 1/ligand receptoru programované buněčné smrti 1, programmed cell death protein 1/programmed cell death protein ligand 1; TCR – T buněčný receptor, T-cell receptor

Petruzelka L. Precizní imunoterapie solidních nádorů – současný stav a pohled do budoucnosti. Remedia 2020; 30: 396–401.

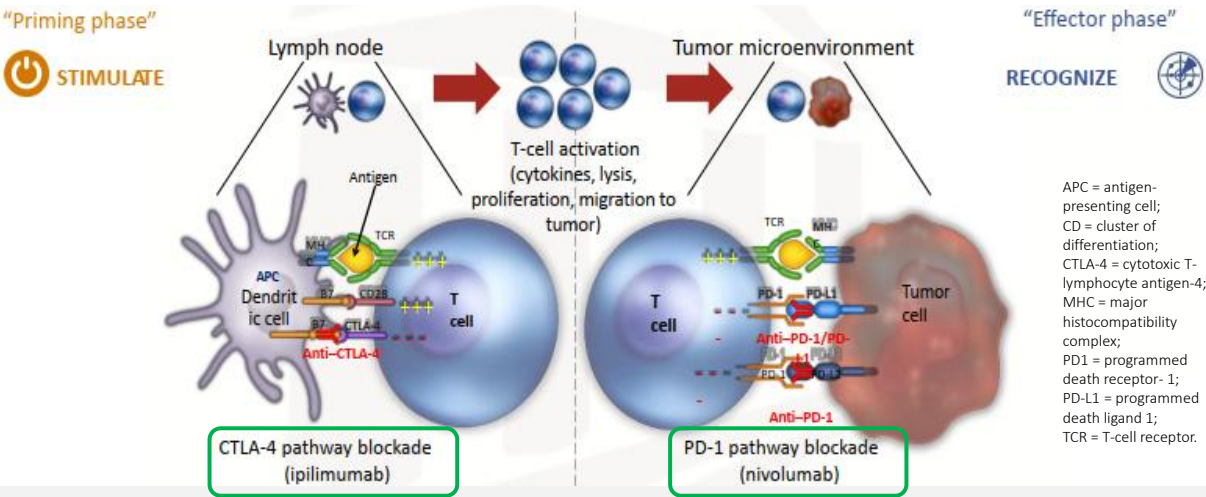


6

6

Nádorová imunoterapie ICI – mechanismus efektu

Imunoterapie anti-CTLA-4 a anti-PD1/anti-PD-L1 cílí na odlišné kontrolní body = možnost kombinace



Wolchok JD, et al. Poster presentation at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May31–June 4, 2013; Chicago, IL, USA. Abstract 9012

7

7

Nádorová imunoterapie ICI – indikace

TAB. 1 Klinické spektrum inhibitorů kontrolních bodů imunitní odpovědi (anti-PD-1/PD-L1/ CTLA-4)

- maligní melanom
- renální karcinom
- nemalobuněčný karcinom plic (adenokarcinom a skvamózní karcinom)
- karcinom hlavy a krku
- uroteliální karcinom
- karcinom žaludku a gastroezofageální junctce
- kolorektální karcinom s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou
- triple negativní karcinom prsu
- ovariální karcinom
- glioblastomy
- hepatocelulární karcinom
- thymomy
- mezoteliomy

- minimální účinnost
- karcinom prostaty
 - kolorektální karcinom MMR+
 - myelom
 - karcinom pankreatu

- nejvýznamnější antagonisté
- PD-1/PD-L1**
- pembrolizumab (anti-PD-1)
 - nivolumab (anti-PD-1)
 - atezolizumab (anti-PD-L1)
 - durvalumab (anti-PD-L1)
 - avelumab (anti-PD-L1)
- CTLA-4**
- ipilimumab
 - tremelimumab

Pozn.: účinnost uvedená v tabulce nekopíruje současný stav úhrady, který se dynamicky mění

CTLA-4 – cytotoxický T lymfocytární antigen 4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; MMR+ – pozitivita chybného párování bází v DNA, mismatch repair; PD-1/PD-L1 – receptor programované buněčné smrti 1/ligand receptoru programované buněčné smrti 1, programmed cell death protein 1/programmed cell death protein ligand 1

Petruželka L. Precizní imunoterapie solidních nádorů – současný stav a pohled do budoucnosti. Remedia 2020; 30: 396–401.

TAB. 2 Imunoterapie checkpoint inhibitory v klinické praxi

dostupná léčba s úhradou

- maligní melanomy
- renální karcinomy
- nemalobuněčné plicní karcinomy
 - v první linii v monoterapii (PD-L1 > 50 %) a v kombinaci s chemoterapií (PD-L1 ≥ 1 % < 50 %) – bez průkazu řídící mutace!
 - po selhání chemoterapie první linie

očekávaná léčba s úhradou

- malobuněčné plicní karcinomy
- uroteliální karcinomy
- hepatocelulární karcinomy
- karcinomy hlavy a krku
- triple negativní karcinomy prsu

pravděpodobná léčba s úhradou

- karcinomy trávicího traktu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou

PD-L1 – ligand receptoru programované buněčné smrti 1, programmed cell death protein ligand 1

Pneumoonkologie praxe 2024:

A/NSCLC - pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, nivolumab, ipilimumab

B/SCLC – durvalumab, **C/mezoteliom** - nivolumab/ipilimumab

8

8

Osnova

- **Nádorová imunoterapie ICIs:**
 - Úvod, mechanismus efektu
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - obecná část:**
 - Úvod
 - Rozsah, vznik a řešení
 - Praktický význam
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – diagnostické (laboratorní) hlediska:**
 - Přínos laboratorních metod autoimunitní diagnostiky ?
 - Možnosti použití laboratorních metod autoimunitní diagnostiky
 - Studie CPIAM a její interim výsledky



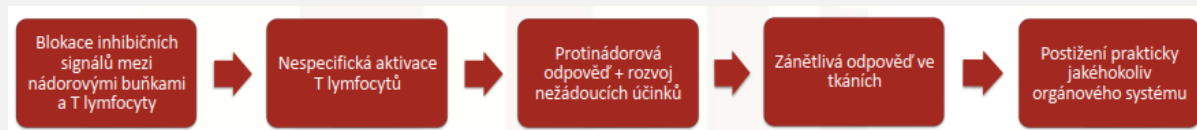
ke stažení: www.upira.cz, složka Pro lékaře

9

9

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – úvod

- K aktivaci imunitních buněk potlačením inhibičních regulačních systémů dochází ve všech částech těla nezávisle na postižení malignitou.
- Zvýšení aktivity imunitního systému zvyšuje riziko vzniku zánětlivých vedlejších účinků, které odpovídají autoimunitnímu postižení. **irAEs = immune-related adverse events**



- Zvýšení aktivity imunitního systému se může klinicky projevit na více orgánech současně.
- **Nejčastější irAEa při imunoterapii ICIs jsou kožní irAE** (33-50% případů, ale v pouze asi 2% případů se jedná o limitující grade ≥ 3)

Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): evaluation and management of adverse drug reactions. Cancer Treat Rev 2017;57:36–49., Haanen JBA, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28:iv119–142.

10

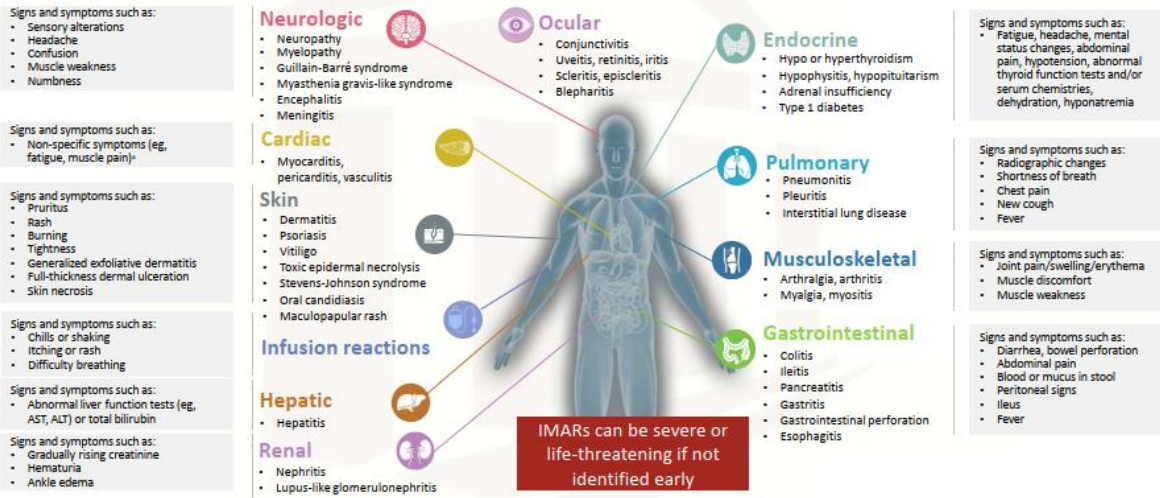
ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – úvod

- U více než 60 % pacientů se při imunoterapii ICIs (anti-CTLA-4/anti-PD-1)
- IrAEs častější u anti-CTLA4 75 % a kombinační léčby anti-CTLA4 + antiPD/PD-L1 95 %
x irAEs méně časté u anti-PD/PD-L1 – 30 % .. „maximální čísla“
- Rizikovými faktory pro vznik irAEs jsou pre-existující autoimunitní a chronická zánětlivá onemocnění (a předchozí výskyt irAEs).
- Nekritičtější je období prvních 3-4 měsíců od zahájení imunoterapie ICIs.
x mohou se rozvinout i měsíce/roky po ukončení léčby ICIs.
- IrAEs vyššího stupně (grade 3 + 4) mohou vést / vedou k trvalému ukončení ICIs terapie.
x některé kožní a endokrinní irAEs se jeví být pozitivním prediktivním markerem pro účinnost ICIs a jsou spojeny s delším přežitím.

Puzanov I et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer 2017;5:95., Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28:iv119–142.

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – rozsah

Any Organ System Can Be Affected by Inflammation¹⁻⁵



1. Naidoo J, et al. J Clin Oncol 2016;35:709–717. 2. Naidoo J, et al. Ann Oncol 2015;26:2375–2391. 3. Villadolid J, et al. Transl Lung Cancer Res 2015;4:560–575. 4. Weber JS, et al. Oncologist. 2016;21:1230–1240; 5. Champiat S, et al. Ann Oncol 2016;27:559–574.

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – rozsah

REVIEW Open Access
Incidence rates of immune-related adverse events and their correlation with response in advanced solid tumours treated with NIVO or NIVO+IPI: a systematic review and meta-analysis
Puyuan Xing¹, Fan Zhang², Guoqiang Wang³, Yu Xu¹, Chengcheng Li¹, Shouzheng Wang¹, Yinying Guo¹, Shunli Cai¹, Yan Wang¹ and Junling Li¹

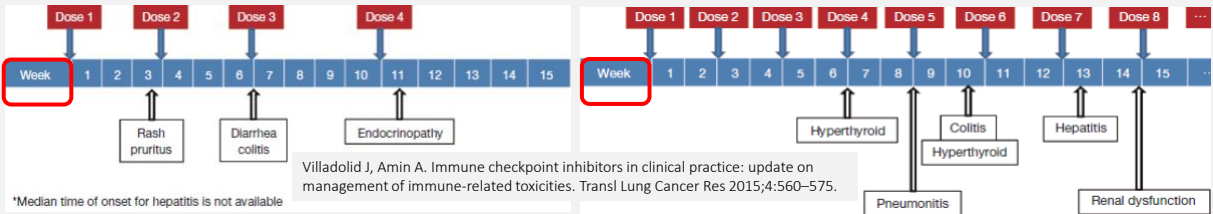
	All grades				Grade 3 or higher			
	NIVO	NIVO+IPI	OR	P	NIVO	NIVO+IPI	OR	P
	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)		(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	
Skin	24.48 (20.84-28.52)	50.56 (42.52-58.57)	0.44 (0.39-0.49)	<0.001	0.99 (0.66-1.49)	3.47 (2.23-5.36)	0.28 (0.18-0.42)	<0.001
Gastrointestinal	10.73 (8.85-12.97)	33.55 (27.18-40.58)	0.32 (0.28-0.36)	<0.001	1.20 (0.81-1.76)	9.93 (6.83-14.22)	0.13 (0.09-0.17)	<0.001
Endocrine	10.09 (8.59-11.81)	27.55 (22.70-33.01)	0.33 (0.28-0.38)	<0.001	0.41 (0.19-0.88)	4.07 (3.03-5.43)	0.13 (0.08-0.23)	<0.001
Hepatic	4.87 (3.53-6.69)	20.10 (14.39-27.35)	0.28 (0.24-0.33)	<0.001	1.26 (0.84-1.89)	10.06 (7.12-14.03)	0.12 (0.09-0.16)	<0.001
Pulmonary	4.23 (3.38-5.28)	7.77 (5.83-10.29)	0.54 (0.43-0.67)	<0.001	0.91 (0.52-1.59)	1.66 (1.11-2.46)	0.61 (0.36-1.04)	0.07
Renal	1.98 (1.34-2.93)	5.14 (3.51-7.47)	0.46 (0.34-0.64)	<0.001	0.22 (0.10-0.48)	1.65 (0.99-2.75)	0.14 (0.06-0.33)	<0.001

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – vznik

Medián doby vzniku irAEs

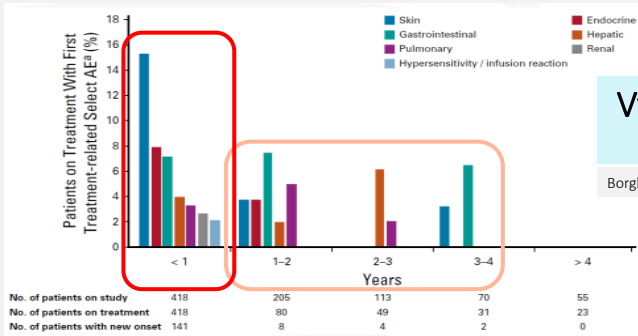
při léčbě ipilimumabem (anti-CTLA-4)

při léčbě nivolumabem (anti-PD-1)



*Median time of onset for hepatitis is not available

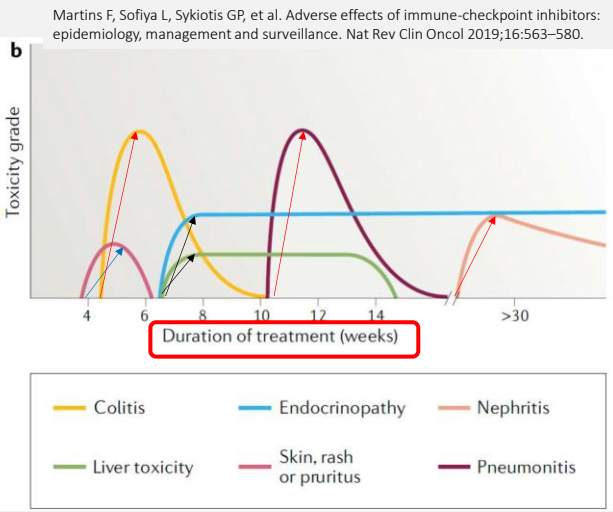
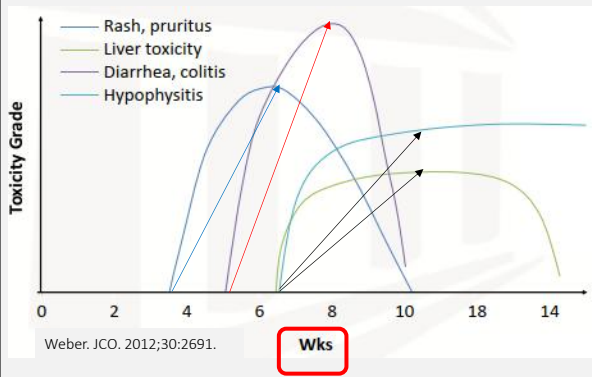
Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. Transl Lung Cancer Res 2015;4:560-575.



Výskyt irAEs v dlouhodobém sledování (studií CheckMate 017 a 057)

Borghaei H, et al. J Clin Oncol 2021;39:723-7335; JCO2001605. doi: 10.1200/JCO.20.01605.

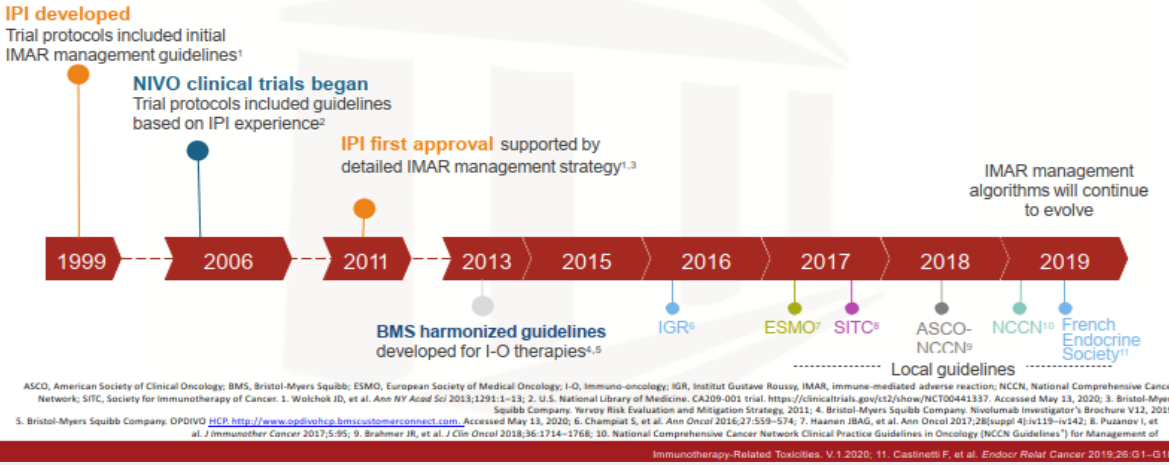
ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – vznik vs. grade



15

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – řešení

Doporučení pro řešení IMAEs se vyvíjejí v závislosti na rostoucích klinických zkušenostech s léčbou založenou na imunoterapii



16

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – řešení

Stupeň toxicity dle CTCAE	Typ péče	Steroidy	Pužití dalších imunosupresiv	Imunoterapie a další přístup
1	ambulantní	Nejsou doporučovány	Nejsou doporučovány	Pokračovat v léčbě
2	ambulantní	Topické nebo systémové steroidy p.o. 0,5–1 mg/kg/d	Nejsou doporučovány	Dočasné přerušení
3	hospitalizace	Systémová aplikace steroidů p.o. nebo i.v. 1–2 mg/kg/d na 3–5 dnů s následnou redukcí na 1 mg/kg/d	Zvážit při přetrvávání symptomů při léčbě steroidů po 5–7 dnech, spolupráce s ostatními obory dle postiženého orgánu	Přerušení léčby, znovu zahájení po zvážení rizika/benefitu
4	hospitalizace/JIP	Systémová aplikace metylprednisonu i.v. 1–2 mg/kg/d na 3–5 dnů s následnou redukcí na 1 mg/kg/d	Zvážit při přetrvávání symptomů při léčbě steroidů po 5–7 dnech, spolupráce s ostatními obory dle postiženého orgánu	Trvalé ukončení léčby

Multidisciplinární tým pro řešení irAEs FN Brno

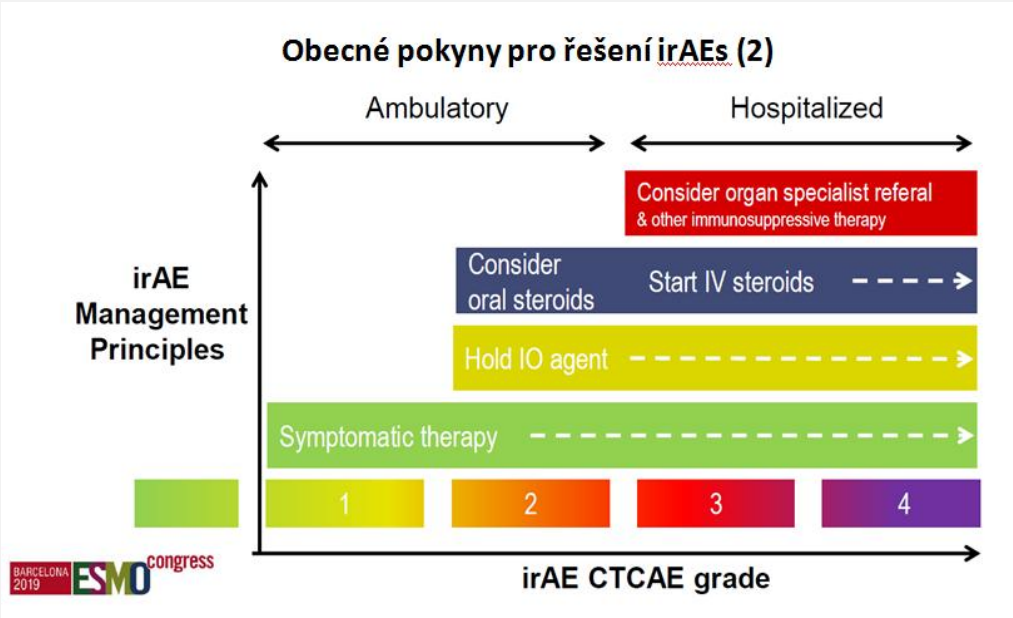
Toxicita protinádorové léčby - specialisti		telefon
oční	akutně konziliář či sloužící lékař	606 733 852, dráčená voľba 6811
	MUDr. Šárka Divišová, Ph.D. a	2351
neurologická	MUDr. Jana Raputová	2351
kožní	MUDr. Anita Vargová	kart. 3381, insp. 3005
gastroenterologická	doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc.	3810, 3464
plicní	MUDr. Monika Bratová	2557
endokrinologická	MUDr. Karel Starý	3360, 3463,
	MUDr. Hana Munteanu	2173

CTCA – common terminology criteria for adverse events

Kopecký J., Kubeček O. Jak zvládnout nežádoucí účinky imunoterapie. Onkologie 2020; 14(Suppl. C): 6–12

17

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – řešení

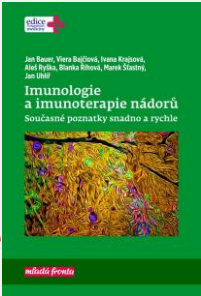


18

18

Osnova

- **Nádorová imunoterapie ICIs:**
 - Úvod, mechanismus efektu
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - obecná část:**
 - Úvod
 - Rozsah, vznik a řešení
 - **Praktický význam**
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – diagnostické (laboratorní) hlediska:**
 - Přínos laboratorních metod autoimunitní diagnostiky ?
 - Možnosti použití laboratorních metod autoimunitní diagnostiky
 - Studie CPIAM a její interim výsledky



ke stažení: www.upira.cz, složka Pro lékaře

19

19

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - **praktický význam**↑

Asociace mezi některými imunitně mediovánými NÚ (IrAEs) a lepší prognózou pacientů při terapii ICIs (**publikace - výběr**)

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology (2019) 145:479–485
<https://doi.org/10.1007/s00432-018-2805-3>

Impact of immune-related adverse events with advanced non-small cell lung cancer: long-term outcomes from a multi-institutional retrospective study

Biagio Ricciuti^{1,4} · Carlo Genova² · Andrea De Giglio¹ · Michele Scudato¹ · Giuseppe Scudato¹ · Giuseppe Scudato¹

ORIGINAL ARTICLE

Discontinuation due to immune-related adverse events as a possible predictive factor for immunotherapy response in patients with non-small cell lung cancer: a multi-institutional retrospective study

Kazutoshi Komiya¹ · Tomomi Nakamura² · Tomonori Abe³ · Shiro Koichiro Takahashi⁴ · Shinya Kimura⁵ · Naoko Sueoka-Aragawa⁶

Division of Hematology, Respiratory Medicine and Oncology, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

doi: 10.1111/1365-8138.13520

ORIGINAL ARTICLE

Correlation between vitiligo occurrence and tumor response in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study

Christine Mateus, MD; Emilie Routier, MD; Céline Boutros, MD; Marina Thomas, MD; Séverine Roy, CRA; Naima Benannoun, CRA; Gorana Tomasic, MD; Jean-Charles Soria, MD, PhD; Stéphane Champat, MD; Matthieu Texier, MSc; Emilie Lanoy, PhD; Caroline Robert, MD, PhD

VITILIGO

Vitiligo is a Long-term Skin Condition Characterized by Patches of the Skin Losing their Pigment

Areas of Depigmented Skin

Areas of Lost Pigment (vitiligo) develop on the body

Unologic Oncology: Seminars and Original Investigations 000 (2019) 1–9

between immune-related adverse events and prognosis in metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab

Toshio Takagi, M.D., Ph.D.^a, Tsunenori Kondo, M.D., Ph.D.^b, Tetsu Uchida, M.D., Ph.D.^c, Hiroyuki Tsubota, M.D., Ph.D.^d, Tetsu Uchida, M.D., Ph.D.^e, Tetsu Uchida, M.D., Ph.D.^f, Tetsu Uchida, M.D., Ph.D.^g

Correlate with improved survival in immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma

Giuseppe Scudato¹ · Michele Prisciandaro¹ · Giovanni Randoni¹

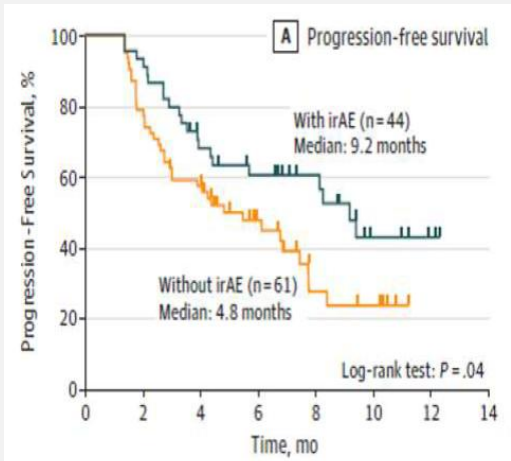
With Tumor Response in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Pembrolizumab

20

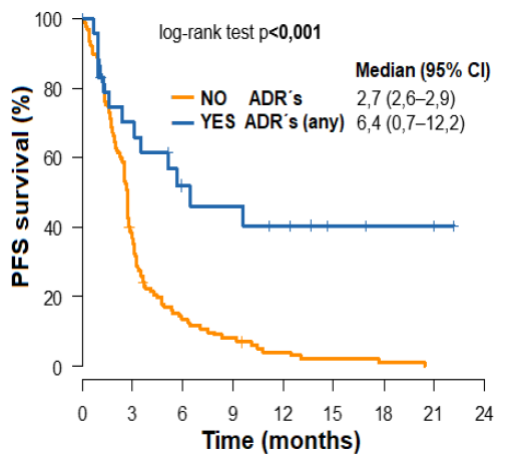
20

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - praktický význam↑

Asociace mezi některými imunitně mediovanými NÚ (IrAEs) a lepší prognózou pacientů při terapii ICIs (**anti-PD1 nivolumab: JPN vs. CZ**)



Haratani et al. JAMA 2017: PFS data podle irAEs



VILP registr ČR: PFS data podle NÚ

21

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - praktický význam↓

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v4.0	Vstupní vyšetření a léčba	Další postup a follow-up
stupeň 1	• pokračování v léčbě s imunoterapií • vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresse onemocnění) • symptomatická léčba	• častější monitorace • při zhoršení: viz stupeň 2–4
stupeň 2	• přerušení léčby s imunoterapií • vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresse onemocnění) • symptomatická léčba • pokud není do týdne zlepšení, tak zvážit p.o. kortikoidy (prednison 0,5–1 mg/kg/den)	• při zlepšení do stupně 1 nebo baseline • v případě nasazení kortikoidů jejich pomalé vysazování (po dobu 1 měsíce) • pokračování v léčbě s imunoterapií (možné při dávce prednisonu 10 mg/den a méně) • zvážit kontroly u specialisty dle povahy ir-AE
stupeň 3 a 4	• většinou trvalé ukončení léčby s imunoterapií* • zvážit hospitalizaci • vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresse onemocnění) • symptomatická a podpůrná léčba • kortikoidy i.v. (metylprednisonol 1–2 mg/kg 1–2x denně) nebo p.o. (prednison 1–2 mg/kg/den)**	• při zlepšení do stupně 1 nebo baseline, kontrola symptomů • pomalé vysazování kortikoidů, min. po dobu 1 měsíce • pokračování v léčbě s imunoterapií je možné zvážit jen u vybraných toxicit stupně 3* (např. kožní exantém) • kontroly u specialisty dle povahy ir-AE • při nezlepšení – přidání dalšího imunosupresiva (infliximab, mykofenolát mofetil)

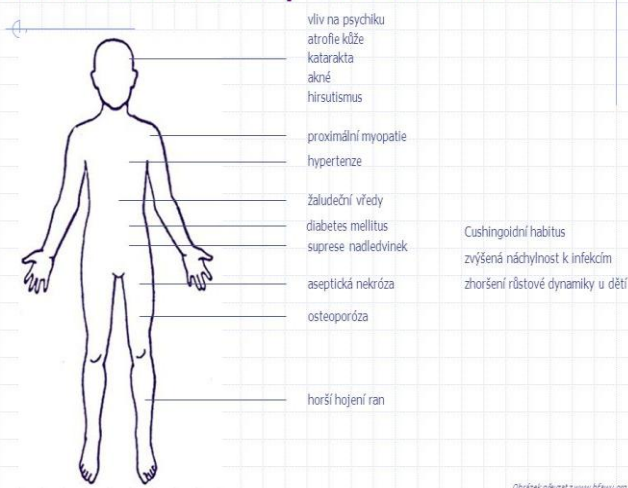
ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - praktický význam↓

- poškození - NÚ (vratné x nevratné)
- poškození nutnou terapií (KS)
- stop léčby ICIs

22

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - praktický význam↓

Nežádoucí účinky kortikosteroidů



Kortikosteroidy vs. efekt ICIs

- možné snížení efektu ICIs
- .. podávání vysokých dávek p.o. KS či pulzů KS kromě život ohrožujících stavů a myozitidy není EULAR doporučováno
- .. Např. pacienti s nemalobuněčným Ca plic užívající KS ≥ 10 mg/den* v době zahájení léčby anti-PD-L1 měli horší celkovou dobu přežití i dobu přežití bez progresu nádoru.



- snaha o redukci KS ≤ 10 mg/den*

1. Kostine M, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis 2020;80:36–48.
2. Arbour KC, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018;36:2872–2878

*platí pro KS prednisolon – jinak ekvivalentní dávky

23

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - praktický význam↓

Trvalé ukončení imunoterapie ICIs

- ✓ Jakýkoliv grade: encefalitida, Steven-Jonsenův syndrom, trombembolie
- ✓ IrAEs grade 4
- ✓ IrAEs grade 3: kolitis, pneumonitida, myokarditida, adrenální insuficience
- ✓ IrAEs grade 3, který se opakuje či přetrvává
- ✓ Neschopnost snížit dávku KS pod 10mg/den
- ✓ Elevace jaterních a renálních parametrů nad 1,5 násobek normy
- ✓ Infúzní reakce

24

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - praktický význam↓

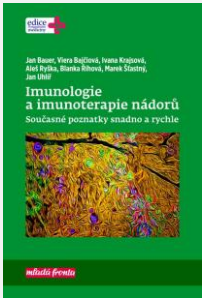
REVIEW Open Access
Incidence rates of immune-related adverse events and their correlation with response in advanced solid tumours treated with NIVO or NIVO+IPI: a systematic review and meta-analysis
Puyuan Xing¹, Fan Zhang², Guoliang Wang³, Yu Xu⁴, Chengcheng U⁵, Shouzheng Wang⁶, Yinying Guo⁷, Shangli Cai⁸, Yan Wang⁹ and Junling Li¹⁰

Trvalé ukončení imunoterapie ICIs ?

	All grades				Grade 3 or higher			
	NIVO (95% CI)	NIVO+IPI (95% CI)	OR (95% CI)	P	NIVO (95% CI)	NIVO+IPI (95% CI)	OR (95% CI)	P
Skin	24.48 (20.84-28.52)	50.56 (42.52-58.57)	0.44 (0.39-0.49)	<0.001	0.99 (0.66-1.49)	3.47 (2.23-5.36)	0.28 (0.18-0.42)	<0.001
Gastrointestinal	10.73 (8.85-12.97)	33.55 (27.18-40.58)	0.32 (0.28-0.36)	<0.001	1.20 (0.81-1.76)	9.93 (6.83-14.22)	0.13 (0.09-0.17)	<0.001
Endocrine	10.09 (8.59-11.81)	27.55 (22.70-33.01)	0.33 (0.28-0.38)	<0.001	0.41 (0.19-0.88)	4.07 (3.03-5.43)	0.13 (0.08-0.23)	<0.001
Hepatic	4.87 (3.53-6.69)	20.10 (14.39-27.35)	0.28 (0.24-0.33)	<0.001	1.26 (0.84-1.89)	10.06 (7.12-14.03)	0.12 (0.09-0.16)	<0.001
Pulmonary	4.23 (3.38-5.28)	7.77 (5.83-10.29)	0.54 (0.43-0.67)	<0.001	0.91 (0.52-1.59)	1.66 (1.11-2.46)	0.61 (0.36-1.04)	0.07
Renal	1.98 (1.34-2.93)	5.14 (3.51-7.47)	0.46 (0.34-0.64)	<0.001	0.22 (0.10-0.48)	1.65 (0.99-2.75)	0.14 (0.06-0.33)	<0.001

Osnova

- **Nádorová imunoterapie ICIs:**
 - Úvod, mechanismus efektu
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - obecná část:**
 - Úvod
 - Rozsah, vznik a řešení
 - Praktický význam
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – diagnostické (laboratorní) hledisko**
 - **Přínos laboratorních metod autoimunitní diagnostiky ?**
 - Možnosti použití laboratorních metod autoimunitní diagnostiky
 - Studie CPIAM a její interim výsledky



ke stažení: www.upira.cz, složka Pro lékaře

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – AI lab.dagnostika

Je pro pacienta léčba imunoterapií bezpečná?

ANO

Relativně ANO

NE

Jsou přítomny negativní prognostické faktory:

- agresivní a pokročilé onemocnění (elevace LDH, symptomy, postižení viscerálních orgánů – M1b/c, zasažení více orgánů/míst, metastázy mozku, jater)
- akrální a slizniční melanom

ANO

NE

Cílená terapie

Kombinovaná imunoterapie

- starší pacienti
- komorbidity
- méně vážné autoimunity
- nejisté sociální zázemí a spolupráce

Anti-PD-1 protilátka v monoterapii

- vážné komorbidity
- vážná autoimunita na imunosupresivní léčbě, po transplantaci vitálně důležitého orgánu – srdce, plíce, játra

Cílená terapie

Melanom

Měl by se každý pacient před zahájením léčby ICIs testovat na přítomnost autoprotilátek ?

Skupina EULAR nedoporučuje !

Kostine M, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis 2020;80:36–48.

Upraveno podle: Lakomy R, Klinické doporučené postupy pro pacienty s maligním melanomem, Webinář MSD 25. 5. 2023. 1. Modrá kniha České onkologické společnosti. 29. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2023. ISBN 978-80-86793-55-9.

27

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – AI lab.dagnostika

Je pro pacienta léčba imunoterapií ICIs bezpečná ?

Lze chránit pacienta před důsledky případné toxicity ICIs ?

✓ Diferenciální diagnostika irAEs

✓ Predikce vzniku irAEs

- Fáze vnímavosti: genetická predispozice
- Fáze iniciace (jedinec ještě nejeví klinické symptomy)
- Fáze propagace + regulace (poškozením cílových buněk, tkání a orgánů s klinickými projevy, ale zároveň jsou aktivovány regulační mechanismy, které mohou spontánně či s pomocí léčby *rozvoj onemocnění zastavit*)
- Fáze progrese až ireverzibilního poškození.

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – praktický význam ↓

- poškození NÚ (vratné x nevratné)
- poškození novou terapií (KS)
- přerušeni až ukončení léčby ICIs

Měl by se každý pacient před zahájením léčby ICIs testovat na přítomnost autoprotilátek ?

Skupina EULAR nedoporučuje !

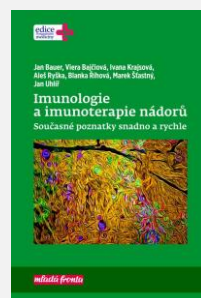
Kostine M, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis 2020;80:36–48.

28

14

Osnova

- **Nádorová imunoterapie ICIs:**
 - Úvod, mechanismus efektu
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - obecná část:**
 - Úvod
 - Rozsah, vznik a řešení
 - Praktický význam
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – diagnostické (laboratorní) hledisko**
 - Přínos laboratorních metod autoimunitní diagnostiky ?
 - **Možnosti použití laboratorních metod autoimunitní diagnostiky**
 - Studie CPIAM a její interim výsledky



ke stažení: www.upira.cz, složka Pro lékaře

29

29

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – AI lab.diagnostika

- ✓ **Běžná lab.diagnostika: biochemie, hormony, ..**
- ✓ **Autoimunitní lab.diagnostika rutinní: humorální mechanismy - autoprotilátky**
- ✓ **Autoimunitní lab.diagnostika nerutinní: buněčné mechanismy**

30

30

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Kožní

- **Výskyt:** nejčastější typ IrAEs - až 50 % pacientů
.. nejčastěji jako makulopapulózní exantém s postižením do 30 % povrchu (grade 1) _ cca 10 % u monoterapie anti-PD-1 vs. až 40% u kombinace anti-PD-1/anti-CTLA-4.
- **Nástup:** nejrychleji se projevující toxicita, již od 3. týdne - max incidence v 6. týdnu
.. x naopak kožní irAE granulomatózního, lichenoidního, psoriaziformního, ekzematózního a imunobulózního charakteru a vitiligo vznikají až později v průběhu terapie ICIs
- **Diagnostika:** obvykle jen klinická (x **AI laboratorní – pemfigoidy**)
- **Prognóza:** kožní irAE stupně ≥ 3 se vyskytují pouze u 1–3 % případů (typicky při kombinaci anti-PD-1 + anti-CTLA-4)



Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W, et al. Cutaneous Immune-Related Adverse Events (irAEs) to Immune Checkpoint Inhibitors: A Dermatology Perspective on Management. J Cutan Med Surg 2021;25:59–76.

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Kožní (vybrané stavy)

Vitiligo:

AI lab. diagnostika ↓

- po delší době terapie. **Prognóza:** depigmentace v postižených místech obvykle přetrvává. Při terapii antiPD-1 příznivý prognostický znak.
- **Diagnostika:** klinická

Pruritus:

- vůči makulopapulóznímu exantému – autonomně / předchází vzniku / současně
- **Diagnostika:** klinická

Treatment-related skin select adverse events (% ≥ grade 3)	Pembrolizumab, anti-PD-1	Nivolumab, anti-PD-1	Ipilimumab, anti-CTLA-4	Nivolumab + ipilimumab
All	Data missing	34–42% (≤ 2%)	43.5–58.5% (≤ 3%)	58.5–71.5% (4–9.5%)
Rash (not otherwise specified)	13–21% (≤ 2%)	13–21.5% (≤ 1%)	14.5–26% (≤ 2%)	28.5–55% (3–5%)
Pruritus	14–21% (≤ 1%)	17–19% (≤ 1%)	24.5–35.5% (≤ 1%)	33–47% (≤ 2%)
Vitiligo	9–11%	7.5–10.5%	1.5–8.5%	6.5–11%

Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors Skin Toxicities and Immunotherapy. Am J Clin Dermatol, published online: 18 dec. 2017.

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Kožní (vybrané stavy)

AI lab. diagnostika ↓

Makulopapulózní exantém (nespecifický, svědivý):

- **Nástup:** vzniká většinou velmi krátce od zahájení imunoterapie, cca po 2–5 týdnech (někdy však již po 1. aplikaci, časněji při kombinaci antiPD-1 + antiCTLA-4)
- **Diagnostika:** klinická, histopatologie a imunohistochemie (**dfdg. lichenoidní reakce/erupce**), **elevace eozinofilů** (4).
- **Prognóza:** grade ≥ 3 (postiženo > 30 % těl.povrchu = > 30 BSA) u až 3 % pacientů v monoterapii.

Závažnost irAE	Management irAE dle NCI-CTCAE criteria ver. 4.02
Grade 1 – makuly/papuly pokrývající < 10 % tělesné povrchu se symptomy/bez symptomů (pruritus, pálení, napětí)	Symptomatická léčba: indiferentní emolencia aplikovat na celé tělo, středně silné–silné lokální kortikoidy 2× denně, orální antihistaminika (bílástin 20 mg tbl. 1-1-1) + POKRAČOVAT v imunoterapii bez přerušení + HODNOCENÍ za 2 týdny a ev. změně terapie dle efektu (pravidelný monitoring závažnosti)
Grade 2 – makuly/papuly pokrývající 10–30 % tělesné povrchu se symptomy/bez symptomů (pruritus, pálení, napětí) omezující běžné denní aktivity	Symptomatická léčba: indiferentní emolencia aplikovat na celé tělo (dle tolerance), silné–velmi silné lokální kortikoidy 2× denně, orální antihistaminika (bílástin 20 mg tbl. 1-1-1) + POKRAČOVAT v imunoterapii bez přerušení + HODNOCENÍ za 2 týdny (pravidelný monitoring závažnosti); 1) při zhoršení, persistující nebo reálnový grade 2 nebo vyšší: celotělová kompletní výměna dermatologem + kůže biopsie; 2) přerušit imunoterapii a nasadit systémové kortikoidy – prednison 0,5–1,0 mg/kg/den – při zlepšení, snížení dávek kortikoidů během jednoho měsíce a poté zahájení imunoterapie při dávce kortikoidů 10 mg/den; 3) při zhoršení management jako při grade 3
Grade 3 – makuly/papuly pokrývající > 30 % tělesné povrchu se symptomy/bez symptomů (pruritus, pálení, napětí) omezující běžné denní aktivity + schopnost se o sebe postarat	Symptomatická léčba: indiferentní emolencia aplikovat na celé tělo (dle tolerance), silné–velmi silné lokální kortikoidy 2× denně, orální antihistaminika (bílástin 20 mg tbl. 1-1-1), přerušit imunoterapii a nasadit systémové kortikoidy – prednison v dávce 1,0 mg/kg/den + HODNOCENÍ za několik dní/tydne (pravidelný monitoring závažnosti); 1) při zhoršení nebo persistenci: trvalé přerušení imunoterapie + režimová a podpůrná opatření; 2) při zlepšení na grade 1 pomalu snižovat dávky kortikoidů v průběhu jednoho měsíce na dávku prednison 10 mg/den a méně, poté opětovné nasazení imunoterapie, pravidelný follow-up
Grade 4 – život ohrožující reakce – puchýře, exfoliace, horečka, slizniční ulcerace, edém obličeje, nízkotělný fenomén	Trvalé přerušení imunoterapie, podpůrná a režimová opatření



1.Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors Skin Toxicities and Immunotherapy. Am J Clin Dermatol, published online: 18 dec. 2017. 2. Haanen JBA, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28:iv119–142. 3. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. Eur J Cancer 2016;60:12–25. 4. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. J Am Acad Dermatol 2014;71:161–169.

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Endokrinní 1

AI lab. diagnostika ?

Postižení štítné žlázy

- **Nástup a výskyt:**
 - ✓ **Hypothyreóza primární:** cca 4 % monoterapie anti-CTLA-4 vs. až 16% u komb. anti-PD-1/anti-CTLA-4. Nástup obvykle do 3 měsíců.
 - ✓ **Hyperthyreóza primární:** cca až 5 % monoterapie anti-PD-1 vs. cca 10% u komb. anti-PD-1/anti-CTLA-4. Nástup obvykle do 3 měsíců.
- **Diagnostika:** klinická + laboratoř běžná (TSH, fT4) + zobrazovací metody (sono) + **AI lab.diagnostika: antiTPO, antiTG vs. antiTSH**
- **Možnosti predikce ?:** pravidelné TSH/fT4 **x AI lab. diagnostika?**
- **Prognóza: dobrá** - i při grade 3 nebývá nutné trvalé ukončení terapie ICIs, nutné obvykle vysoké dávky KS x deficit obvykle přetrvává.



AITD	Analyt	Test EIIA test
Gravesova nemoc ⁽²⁾	Anti-TSH-R	Test EIIA anti-TSH-R
Hashimotova tyreoiditida ²	Anti-TPO	Test EIIA anti-TPO
	Anti-TG	Test EIIA anti-TG



ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Endokrinní 1

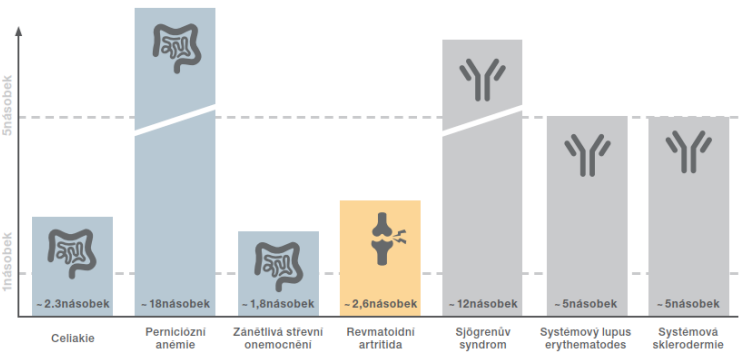
Autoimunitní onemocnění štítné žlázy (AITD): Co je dobré vědět

~5 %
ze všech lidí po celém světě
trpí AITD s Gravesovou nemocí
a Hashimotovou tyreoiditidou,
které představují hlavní příčiny
hypertyreózy a hypotyreózy.^{1,2}

~13.5 %
pacientů s AITD trpí souběžným
autoimunitním onemocněním,
stavem nazývaným polyautoimunita
(PolyA)³

AITD může být spojena
s gastrointestinálními
onemocněními (GID),
onemocněními pojivové
tkáně (CTD) a revmatoidní
artritidou (RA).¹

Ve srovnání s celosvětovou populací má mnoho autoimunitních onemocnění vyšší prevalenci u pacientů s AITD.



Obrázek 1 Relativní prevalence autoimunitních onemocnění u pacientů s AITD ve srovnání s celosvětovou populací (vypočteno z údajů v tabulce 1).

AI lab. diagnostika ?

Postižení štítné žlázy
Možnosti predikce
pro jiná/další AI postižení ?

AITD	Analyt	Test EIA test
Gravesova nemoc ⁽²⁾	Anti-TSH-R	Test EIA anti-TSH-R
Hashimotova tyreoiditida ²	Anti-TPO	Test EIA anti-TPO
	Anti-TG	Test EIA anti-TG

1. Botello A et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2020;93(4):375-389.
2. Franco JS et al. THYROID DISEASE AND AUTOIMMUNE DISEASES. In AUTOIMMUNITY Bogota, Columbia: El Rosario University Press, 2013:537-561.

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Endokrinní 2

Jiná postižení endokrinní

AI lab. diagnostika ?

- ✓ **Hypofyzitida:** cca 1 % monoterapie anti-PD-1 vs. až 6% u komb. anti-PD-1/anti-CTLA-4.
Nástup v mediánu 3-4 měsíce u anti-CTLA-4 vs. 3 měsíců u anti-PD-1.
.. většina výpadek hned v několika osách (kortikotropní ACTH, tyreotropní a gonadotropní), resp. izolovaně nejčastěji výpadek kortikotropní osy – většinou ireverzibilní
- ✓ **Adrenální insuficience primární:** cca až 2 % monoterapie anti-PD-1 vs. cca 8% u komb. anti-PD-1/ anti-CTLA-4. Nástup v mediánu 4 měsíce (rozsah po prvním pulsu až nad jeden rok).
- ✓ **Další:** mimo hypofyzitidu vzácně (hypoparathyreoiditida, Cushing, Diabetes insipidus, DM)
- **Diagnostika:** klinická (hypofyzitida cefalea, vertigo, únava, ..) + **laboratoř běžná** (biochemie, glykemie, TSH, fT4, ranní kortisol, ACTH, další hormony, infekce) + **obrazovací metody** (MRI hypofýzy, CT/MRI nadledvin) + **AI lab.diagnostika: raritní irAEs** (anti-CASR, anti-GAD65/anti-ICA)
- **Prognóza: většinou permanentní hypopituitarismus** (přes léčbu vysokodávkovanými kortikoidy, proto tyto doporučeny jen při adrenální krizi, těžké cefalee a poruchách vizu)
x návratnost funkce tyreotropní osy 6–64 , gonadotropní 12–57 týdnů
x akutní fatální případy Addisonské krize s hypovolemickým šokem



ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Jaterní

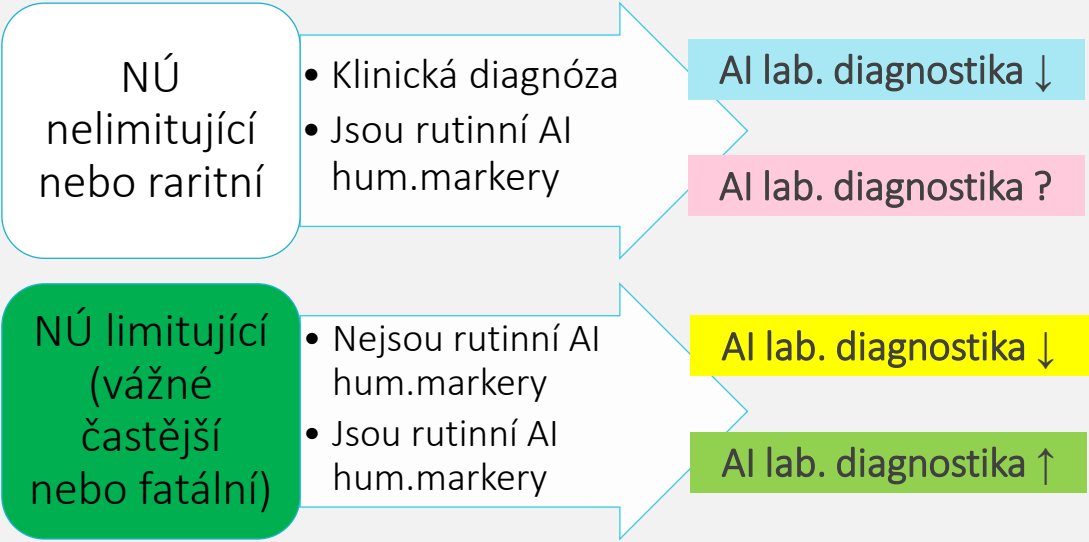
Autoimunitní hepatitida (AIH)

AI lab. diagnostika ?

- **Výskyt:** cca 0.7-1.8% u monoterapie anti-PD-1 vs. cca 3-9% u monoterapie anti-CTLA-4 vs. 25-30% u kombinace anti-PD-1/anti-CTLA-4.
- **Nástup:** medián 5.-6. týden (u kombinace i dříve x někdy i opožděně po mnoha měsících)
- **Diagnostika:** klinická (často asymptomatická x břišní dyskomfort, žloutenka, malátnost, teplota a anorexie) + **laboratoř běžná** (JT, bili a další biochemie, bíkoviny, koagulace) **a dfg.** (inf. hepatitidy, další infekce - CMV,EBV,HSV, metabolické poruchy - Fe, poškození poléková / alkohol /otravy, ..) + **obrazovací metody** (sono, CT) + **biopsie/histologie**
+ AI laboratorní diagnostika: ANA, ASMA, LKM, SLA/LP, ..
- **Možnosti predikce ?:** pravidelné odběry JT x AI lab. diagnostika?
- **Prognóza:** grade ≥ 3 se vyskytuje v 1-2%
.. resp. u kombinace anti-PD-1/CTLA-4 cca 15%



ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – AI lab.diagnostika



ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Kožní AI lab. diagnostika ↓

Stevensův–Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN)

- **Výskyt:** vzácné, avšak extrémně nebezpečné kožní irAE
- **Nástup:** relativně časný – u SJS průměrně 8.9 týdne vs. u TEN průměrně 5.38 týdne
.. typické spouštěče: allopurinol, trimethoprim-sulfamethoxazol, karbamazepin, lamotrigin, nevirapin, NSAID, fenobarbital a fenytoin
- **Diagnostika: klinická** - rozsáhlé poškození integumenta s tvorbou plytkých puchýřů až bul, rychlá progresse s rozsáhlou nekrózou a odloučením epidermis + u většiny pacientů poškození i sliznic, běžná laboratoř (eozinofilie a atypické lymfocyty u vzácných závažných **polékových reakcí DRESS a DIHS**)
- **Prognóza: vysoká mortalita:**
.. SJS cca 10 % .. přechod mezi SJS/TEN cca 30 % .. TEN až > 50 %
.. riziko dlouhodobého poškození kůže, očí, sliznice genitálu, HCD i plic
.. okamžité a trvalé ukončení terapie ICIs



1. Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W. et al. Cutaneous Immune-Related Adverse Events (irAEs) to Immune Checkpoint Inhibitors: A Dermatology Perspective on Management. J Cutan Med Surg 2021;25:59–76. 2. Vivar KL, Deschaine M, Messina J, et al. Epidermal programmed cell death-ligand 1 expression in TEN associated with nivolumab therapy. J Cutan Pathol 2017;44:381–384. 3. Saw S, Lee HY, Ng QS. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome in non-melanoma patients. Eur J Cancer 2017;81:237–239. 4. Haratake N, Tagawa T, Hirai F, et al. Stevens-Johnson Syndrome Induced by Pembrolizumab in a Lung Cancer Patient. J Thorac Oncol 2018;13:1798–1799.

39

39

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Střevní

AI lab. diagnostika ↓

- **Výskyt:**
 - ✓ **Průjem:** cca 11 % u monoterapie anti-PD-1 vs. cca 44% u kombinace anti-PD-1/anti-CTLA-4.
 - ✓ **Kolitida:** cca 1 % u monoterapie anti-PD-1 vs. cca 16% u kombinace anti-PD-1/anti-CTLA
- **Nástup: medián 5.-10. týden** (anti-CTLA-4 k dolní mezi vs. anti-PD-1 k horní mezi)
- **Diagnostika: klinická + laboratoř běžná** (CRP, biochemie, KO+diff.) **a dfdg.** (inf. hepatitidy, klostridiová kolitida /antigen + toxin/, CMV kolitida,..) **+ střevní kalprotektin** (k hodnocení intenzity střevního zánětu) **+ koloskopie / histologie**
- **Prognóza: grade ≥ 3 se vyskytuje**
 - Průjmy: 1-10% pacientů (cca až 20% z poolu průjmu)
 - Kolitida: 1-11% pacientů (cca až 90% z poolu kolitid)
 - .. komplikace: krvácení, ischemie, nekróza, toxické megakolon, perforace.



40

40

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – **Plicní**

AI lab. diagnostika ↓

Pneumonitida:

- **Výskyt:** pod 1% u monoterapie anti-CTLA-4 vs. cca 2% u monoterapie anti-PD-L1 vs. cca 4% u monoterapie anti-PD-1 vs. 10% u kombinace anti-PD-1/anti-CTLA-4.
- **Nástup:** Medián nástupu je okolo tří měsíců od zahájení léčby – velmi variabilní.
- **Diagnostika: klinická** (dušnost, snížená tolerance námahy, suchý kašel, febrilie, bolesti na hrudi) + **Per exclusionem** – vyloučení ostatních příčin (RTG, HRCT, plicní funkce, laboratoř běžná a infekční, BSK, ..)
- **Prognóza:** grade ≥ 3 se vyskytuje v cca 1% (anti-CTLA-4 1,1 % vs. anti-PD-L1 0,4 %).
.. u těžších stavů častokrát fatální průběh - pokud pacienti vyléčení, imunoterapii nelze znovu podávat. Nemá pozitivní prognostický význam (PFS, OS).



Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. Chest 2017;152:271–281.

41

41

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – **Ledviny**

AI lab. diagnostika ↓

Akutní intersticiální nefritida:

- **Výskyt:** cca 2% u monoterapie anti-PD-L1 vs. cca 5% u kombinace anti-PD-1/anti-CTLA-4.
- **Nástup:** Medián nástupu je 6-12 týdnů.
- **Diagnostika: klinická + běžná laboratoř** (biochemie, N-látky, bílkoviny, proteinurie, infekce, ..) + **zobrazovací metody** (Echo, ..) + **biopsie**
- **Prognóza:** grade ≥ 3 s obvykle efektem i.v. KS (a zlepšením v 5-7 dnech a převedením na p.o. KS) – riziko návratu toxicity



42

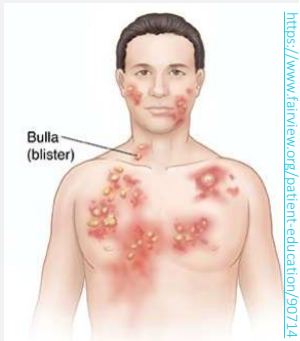
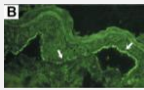
42

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Kožní

Bulózní pemfigoid (BP)

AI lab. diagnostika ↑

- patofyziologie BP indukovaného ICIs není zcela objasněna
- zhoršení preexistujícího BP i vznik de novo
- **Nástup a výskyt:** časně nebo v průběhu několika měsíců od zahájení terapie ICIs, cca 1 % pacientů během 2 let terapie
- **Diagnostika:** klinika (erupce puchýřů je většinou předcházena/provázena intenzivním pruritem a nespecifickým makulopapulózním exantémem x postižení sliznic bývá spíše výjimečné) + histologie (DIF) + laboratoř speciální:
 - lineární depozita IgG protilátek a C3 komplementu v oblasti bazální zóny
 - **detekce cirkulujících autoprotilátek proti hemidesmosomálním antigenům BP230 (↓) a BP180 (↑)**



- **Prognóza:** až grade 3 průběh vs. asociace s lepší léčebnou odpovědí

1. Hwang SJ, Carlos G, Wakade D, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: a single-institution cohort. J Am Acad Dermatol 2016;74:455–461. 2. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, et al. Autoimmune bullous skin disorders with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and PD-L1. Cancer Immunol Res 2016;4:383–389. 3. Kwon CW, Land AS, Smoller BR, et al. Bullous pemphigoid associated with nivolumab, a programmed cell death 1 protein inhibitor. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:e349–e350. 4. Rofe O, Bar-Sela G, Keidar Z, et al. Severe bullous pemphigoid associated with pembrolizumab therapy for metastatic melanoma with complete regression. Clin Exp Dermatol 2017;42:309–312

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – REVmatologická

Revmatické irAEs

Časté	Méně časté
1. Artralgie, myalgie	6. Vaskulitida
2. Periferní artritida	7. Lupus-like syndrom
3. Revmatická polymyalgie (+/- obrovskobuněčná arteriitida)	8. Antifosfolipidový syndrom
4. Myozitida (+/- myasthenia gravis, myokarditida)	9. Skleroderma-like syndrom
5. Sicca syndrom	10. Kostní abnormality
	11. Sarkoidóze podobné léze

RHEUMATOLOGY



Autor: vectorwin, Informace: Getty Images/Stockphoto

- **obecná prevalence 1,5–22 %** (široké spektrum příznaků, heterogenní definice revmatických irAEs → nedostatečné reportování ve studiích)
- **v porovnání s jinými irAEs často přetrvávají déle, i po ukončení terapie ICI**

1. Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. Rheumatology 2019;58:vii–40–vii48. 2. Kostine M, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis 2020;80:36–48.

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – REVmatologická

Artralgie, myalgie

AI lab. diagnostika ↓

- **Výskyt:** prevalence v klinických studiích u artralgií 1–43 %, myalgií 2–21 %
- **Prognóza:** často nespecifický syndrom, které není revmatoidní IrAEs a v léčbě postačují paracetamol/NSA

Artritida periferní

AI lab. diagnostika ↑

- **Výskyt:** prevalence v klinických studiích 1-7% (vyšší riziko při kombinované léčbě)
- **Diagnostika: klinická** (otok a tuhnutí kloubů + event. (tendo)synovitida, variabilní - polyartritida velkých, středních i malých kloubů x oligoartritida x monoartritida x psoriatická artritida .. vzácně: reaktivní artritida, remitující séronegativní symetrická synovitida s edémem,..) + **běžná laboratoř** (CRP, FW pozitivní u cca 2/3 případů) + **zobrazovací metody** (RTG, sono/MRI na /tendo/synovitidy kloubů) + **kloubní výpotek** (zánětlivý s převahou polymorfonukleárů > 70%) + **AI laboratorní diagnostika: RF, citrulin.peptidy (anti-CCP,..), ANA** (obvykle IF lehce pozitivní do 1:320)
- **Prognóza:** až 50% je spojeno s jiným orgánovým IrAE.

 Rheumatoidní artritida [®]	RA	Analyt	Test EIA
		ACPA/anti-CCP	Test EIA CCP
		RF IgM	Test EIA CCP IgA
		RF IgA	Test EIA RF IgM
		RF IgG	Test EIA RF IgA
		RF IgG	Test EIA RF IgG

45

45

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – REVmatologická

Periferní postižení

AI lab. diagnostika ↑

✓ **Neuropatie** (akutní / chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie, kraniální neuropatie, GBS, ..)

- **Výskyt:** 1.16 % (asociované zejména s anti-CTLA-4)
- **Diagnostika: klinická** (postižení motorické i senzitivní) + EMG + **běžná laboratoř** (CRP, FW, infekce, bílkoviny /GBS/, ..) + **zobrazovací metody** (MRI) + lumbální punkce (liquor) + **funkce plicní** + **AI laboratorní diagnostika:** „gangliosidové“_anti-GM (GBS) + „myelinové“_anti-MAG + „paraneoplastické“_anti-Hu, anti-CV2, ..

✓ **Myopatie / Myositidy** (dermatomyositida, nekrotizující autoimunní myositida, ..)

- **Výskyt a nástup:** 0.8 %, medián nástupu už cca 4 týdny
- **Diagnostika: klinická** (proximální svalová slabost, myalgie, nejčastěji pletencové postižení) + **EKG, EMG** + **běžná laboratoř** (CRP, FW, CK, Myoglobin, infekce, ..) + **zobrazovací metody** (MRI) + biopsie svalová + **funkce plicní** + **AI labor. diagnostika:** anti-AChR, anti-MuSK (dfdg.MG) x s myositidou asociované autoAb (v rámci irAEs jsou většinou negativní)
- **Prognóza:** riziko respirační krize (slabost dechových svalů), asociace s myokarditidou (↑ mortalita v porovnání s idiopatickými zánětlivými myopatiemi - 20 vs. < 10 %), autonomní dysfunkce – cave bulbární symptomy (dysfagie, dysfonie, dysartrie)

46

46

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – REVmatologická

AI lab. diagnostika ↓

Revmatická polymyalgie

- Diagnostika: klinická (bolest a ranní ztuhlost šíje, ramenních a pánevních pletenců) + běžná laboratoř (CRP, FW – mohou být i v normě, CK, ..) + zobrazovací metody (sono ramen / kyčlí, PET-CZ) + AI laboratorní diagnostika v dfdg.: ANA, RF, anti-CCP - negativní

Obrovskobuněčná arteriitida

- Diagnostika: klinická (bolesti hlavy, bolesti kůže hlavy, čelistní klaudikace, diplopie, amaurosis fugax, PMR symptomy +/-) + běžná laboratoř (CRP, FW, CK, ..) + zobrazovací metody (sono temporálních arterií, MRI kraniálních arterií x extrakraniální PET-CT) + biopsie temporální arterie + AI laboratorní diagnostika v dfdg.: ANA, RF, anti-CCP - negativní

47

47

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – REVmatologická

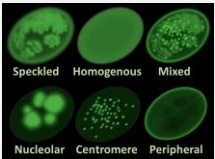
AI lab. diagnostika ?

Sicca syndrom (x NE Sjögrenův syndrom)

- Diagnostika: klinická (typicky akutně sucho v ústech, méně očí, někdy parotitida, ..) + objektivizace sicca (schirmerův test, sialometrie) + zobrazovací metody (sono slinných žláz) + biopsie slinných žláz (fokální periduktální sialadenitida připomínající Sjögrenův syndrom x obraz atrofie, fibróza a destrukce acinů odlišné od Sjögrenova syndromu, predominantně T buněčný CD4+ infiltrát /u Sjögrenova syndromu převaha B lymfocytů/)
.. x AI lab.diagnostika: při IrAEs negativní (ANA, SS-A, SS-B)

Lupus-like syndrom (x NE SLE)

- vzácně se vyskytující, data pouze z kazuistických sdělení (reportovány subakutní kožní LE + lupusová nefritida x zatím nepopsán případ podobný SLE /systémový LE/)
- Diagnostika: AI laboratorní diagnostika:
 - ✓ pozitivní ANA a SS-A cca v polovině případů SCLE
 - ✓ pozitivní ANA a anti-dsDNA v případě LN



CTD	Analyt	Test EIA
Sjögrenův syndrom TM	Anti-SS-A/Ro*	Test EIA Ro
	Anti-SS-A/Ro52*	Test EIA Ro52
	Anti-SS-A/Ro60*	Test EIA Ro60
	Anti-SS-B/La*	Test EIA La test
	Anti-dsDNA*	Test EIA dsDNA
Systémový lupus erythematos TM	Anti-Sm*	Test EIA SmD*-S
	Anti-ribosomal protein*	Test EIA Rib-P
	Anti-PCNA*	Test EIA PCNA
	Anti-cardiolipin**	Test EIA Cardiolipin IgA
		Test EIA Cardiolipin IgG
		Test EIA Cardiolipin IgM
	Anti-β2-glycoprotein I**	Test EIA β2-Glycoprotein I IgA
		Test EIA β2-Glycoprotein I IgG
		Test EIA β2-Glycoprotein I IgM

48

48

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – REVmatologická

Vaskulitidy

AI lab. diagnostika ?

- **častější asociace s anti-PD1** (v případě vaskulitidy velkých a středních cév je zvažována role snížené exprese anti-PD1/PDL1 v cévní stěně)
- **nejčastější klinicko-patologické jednotky**
 - ✓ velké cévy: OBA, aortitida
 - ✓ střední a malé cévy: primární angiitida CNS
- **Diagnostika: klinická + zobrazovací metody** (v dfdg. a rozsahu postižení) + **biopsie + běžná laboratoř + AI lab.diagnostika: ANA, ENA, ANCA, ..**

Antifosfolipidový syndrom

- pouze kazuistická sdělení + 1 případ ze studie
- **Diagnostika: AI laboratorní diagnostika:**
 - ✓ opakovaně pozitivní anti-B2GP1 IgM

1. Crout TM, et. al. Systemic Vasculitis Associated With Immune Check Point Inhibition: Analysis and Review. Curr Rheumatol Rep 2019;21:28.2. Gupta A, et al. Antiphospholipid syndrome associated with combined immune checkpoint inhibitor therapy. Melanoma Res 2017;27:171–173. 3. Tjarks BJ, et al. Scleroderma-like skin changes induced by checkpoint inhibitor therapy.

49

49

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – NEurologické

Neurologická postižení:

- **Výskyt:** celkově do 5% pacientů léčených ICIs
- **Nástup:** doba nástupu typicky 6-13 týdnů
- **Klinické spektrum a speciální incidence:**
 - ✓ **Periferní neuropatie:** 1.16 % (asociované zejména s anti-CTLA-4)
 - ✓ **Myopatie:** 0.8 %
 - ✓ **Centrální encefalitida/myelitida:** 0.51 % (asociované zejména s anti-PD-1)
 - ✓ **Myasthenia gravis:** 0.47 % (asociované zejména s anti-PD-1)
 - ✓ **GBS (Guillainův–Barréův syndrom):** 0.25 %
 - ✓ **Aseptická meningitida:** 0.15 %
 - ✓ **Vaskulitidy postihující CNS:** < 0.1%
 - ✓ reaktivace RS
 - ✓ **PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome)**

Johnson DB. Analýza registru VigiBase, 2019.



50

50

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – NEUrologické

Periferní postižení

AI lab. diagnostika ↑

✓ Neuropatie (akutní / chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie, kraniální neuropatie, GBS, ..)

- **Výskyt:** 1.16 % (asociované zejména s anti-CTLA-4)
- **Diagnostika: klinická** (postižení motorické i senzitivní) + EMG + **běžná laboratoř** (CRP, FW, infekce, bílkoviny /GBS/, ..) + **zobrazovací metody** (MRI) + **lumbální punkce** (liquor) + **funkce plicní** + **AI laboratorní diagnostika:** „gangliosidové“_anti-GM (GBS) + „myelinové“_anti-MAG + „paraneoplastické“_anti-Hu, anti-CV2, ..

✓ Myopatie / Myositidy (dermatomyositida, nekrotizující autoimunní myositida, ..)

- **Výskyt a nástup:** 0.8 %, medián nástupu už cca 4 týdny
- **Diagnostika: klinická** (proximální svalová slabost, myalgie, nejčastěji pletencové postižení) + **EKG, EMG** + **běžná laboratoř** (CRP, FW, CK, Myoglobin, infekce, ..) + **zobrazovací metody** (MRI) + **biopsie svalová** + **funkce plicní** + **AI labor. diagnostika:** anti-AChR, anti-MuSK (dfdg.MG) x s **myositidou asociované autoAb** (v rámci irAEs jsou většinou negativní)
- **Prognóza: riziko respirační krize** (slabost dechových svalů), **asociace s myokarditidou** (↑ mortalita v porovnání s idiopatickými zánětlivými myopatiemi - 20 vs. < 10 %), **autonomní dysfunkce** – cave bulbární symptomy (dysfagie, dysfonie, dysartrie)

51

51

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – NEUrologické

Centrální postižení

AI lab. diagnostika ↑

.. Autoimunitní (limbická) encefalitida

- **Výskyt:** 0.51 % (asociované zejména s anti-PD-1)
- **Diagnostika: klinická** (delirium, agitovanost, afázie, EPI paroxysmy, ložiskové příznaky, rhombencefalitida /ataxie, dysartrie, internukleární oftalmoparéza/) + **EEG** + **běžná laboratoř** (CRP, FW, KO+diff., TSH/ft4, infekce, ..) + **lumbální punkce** (likvor) + **zobrazovací metody** (MRI mozku /míchy) + **funkce plicní** + **AI laboratorní diagnostika:** anti-NMDAR, anti-AQP-4, anti-CASPR-2, „paraneoplastické“ antiAB (anti-Hu, ..), ANCA (dfdg. CNS vaskulity)
- **Možnosti predikce ?:** AI lab. diagnostika?
- **Prognóza:** vážná, okamžitá a trvalé ukončení terapie ICIs

52

52

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – NEUrologické

Poruchy nervosvalového přenosu

AI lab. diagnostika ↑

.. Myasthenia gravis, resp. Lambertův–Eatonův sy

- postižení ACH receptorů na postsynaptické membráně, resp. postižení presynapt. membrány
- **Výskyt:** 0.47 % léčených (asociované obvykle s anti-PD-1), v 1/4 případů relaps preexistující nemoci x 15% hlášených NÚ dle ICSR (Individual Case Safety Reports Dase)
- **Nástup:** časný – často už po 1. či 2. pulsu
- **Diagnostika: klinická** (kolísající proximální svalová slabost závislá na fyzické aktivitě, iniciálně typicky okulární – asymetrická ptóza či diplopie a/nebo bulbární příznaky – dysfagie, dysartrie) + **EMG** + běžná laboratoř (CRP, FW, CK, infekce, ..) + zobrazovací metody (MRI mozku / míchy) funkce plicní + **AI laboratorní diagnostika: anti-AChR** (pozitivní u 2/3 případů), **anti-MuSK**, resp. **anti-VGCC**
- **Možnosti predikce ?:** AI lab. diagnostika?
- **Prognóza:** riziko myastenické krize s respirační insuficiencí = **fatální až ve 20%**
.. okamžité a trvalé ukončení terapie ICIs

53

53

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Srdce

AI lab. diagnostika ↑

Postižení srdce:

- ✓ **Primární:** arytmie, selhávání .. **myokarditida, perikarditida, vaskulitidy**
- ✓ **Sekundární:** při jiných autoimunitách nebo overlap (myositidy, myastenien gravis)

- **Výskyt:** do 5% pacientů léčených ICIs
- **Nástup:** primární postižení obvykle v prvních 4 cyklech
- **Diagnostika: klinická** (dušnost, palpitace, bolesti na hrudi, synkopa) + **běžná laboratoř** (biochemie, CK-MB, troponin, NT-proBNP, myoglobin, ..) + **EKG /EMG** + **plicní funkce** + **zobrazovací metody** (Echo srdce, RTG hrudníku / HRCT plic, MRI srdce, PET srdce) + biopsie + **AI lab.diagnostika: anti-ACh-R, s myositidami asociované protilátky**
.. u více než 1/2 irAEs myokarditid není nález patologie v sono srdce a troponinu !
- **Prognóza: přerušení terapie ICIs x u myokarditidy trvalé ukončení**
.. častý fulminantní průběh myokarditidy

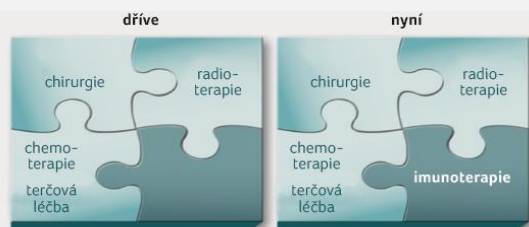
1. Solimando AG, et al. Checkpoint Inhibitor-Related Myositis: From Biology to Bedside. Int J Mol Sci 2020;21:3054. 2. Kostine M, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis 2020; 80:36–48.



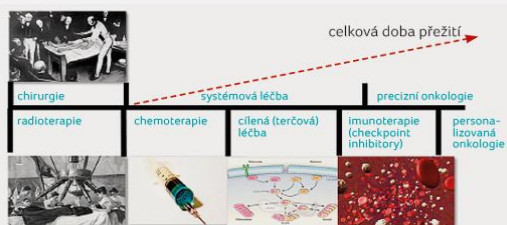
54

54

Nádorová imunoterapie ICI a irAEs - **závěr**



OBR. 2 Evoluce léčebných modalit v onkologii.



OBR. 1 Vývoj onkologie za posledních dvacet let – kontinuální inovace onkologického armamentária.

Petruželka L. Precizní imunoterapie solidních nádorů – současný stav a pohled do budoucnosti. Remedia 2020; 30: 396–401.

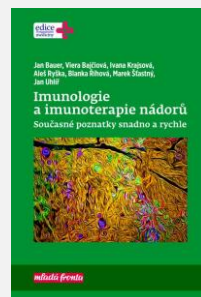
- Se stále častější indikací imunoterapie check point inhibitory (ICIs) v onkologii musíme znát a být připraveni na výskyt jejich typických nežádoucích účinků (irAEs)
- Management irAEs má svá jasná pravidla - odvíjí se od typu orgánového poškození a stupně nežádoucích příhody
- V diferenciální diagnostice irAEs mohou (jen) v některých případech pomoci i speciální laboratorní metody (vyšetření autoprotilátek)
- Je otázkou, zda v některých případech by vyšetření autoprotilátek nemohlo pomoci v predikci výskytu a tíže některých typů irAEs (anti-ACHr ?).

55

55

Osnova

- **Nádorová imunoterapie ICIs:**
 - Úvod, mechanismus efektu
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - obecná část:**
 - Úvod
 - Rozsah, vznik a řešení
 - Praktický význam
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – diagnostické (laboratorní) hledisko**
 - Přínos laboratorních metod autoimunitní diagnostiky ?
 - Možnosti použití laboratorních metod autoimunitní diagnostiky
 - **Studie CPIAM a její interim výsledky**



ke stažení: www.upira.cz, složka Pro lékaře

56

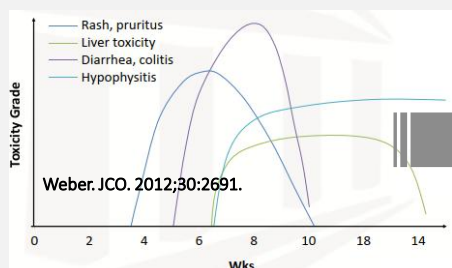
56

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – projekt CPIAM

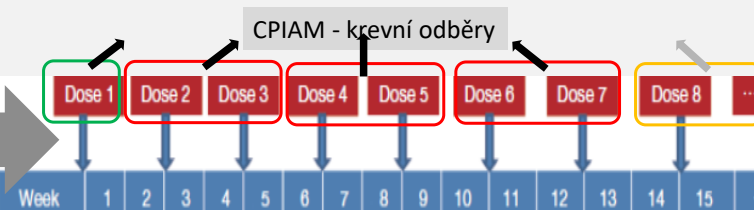
CPIAM = Check Point Inhibitors and Autoimmunity Markers

AI lab. diagnostika ?

- Vaskulitidy: **ANCA** (NIF → verifikace)
- SLE a pojivové postižení: **ANA** (NIF), **ENA screen** (CLIA → roztest.)
- Celiakie: **anti-tTG IgA/IgG** (CLIA)



AI lab. diagnostika ↑



- Myasthenia gravis: **anti-ACHr** (ELISA) → **anti-MUSK** (NIF)
- AIEncefalitida: **anti-NMDAR** (NIF), **anti-AQP-4** (NIF), **anti-MOG** (NIF), **paraneoAutoAb** (NIF → roztestování blott), **ANCA** (NIF),
- Bulózní pemfigoid: **anti-ICS/BM** (SSS NIF → verifikace)
- Myositidy, neuritidy: **blotty**, Revmatoidní artritida: **četné práce**
- AIHepatitida: **anti-LKM** (NIF), **ASMA** (NIF), **AMA** (NIF) vs. JT

57

Osnova

- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - obecná část:**
 - Úvod
 - Praktický význam
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – diagnostické (laboratorní) hledisko**
 - Přínos laboratorních metod autoimunitní diagnostiky ?
 - Projekt CPIAM - možnosti predikce irAEs vyšetřením autoprotilátek ?
- **Projekt CPIAM – zatímni výsledky**
 - Markery nepřínosné
 - Markery k dalšímu posouzení

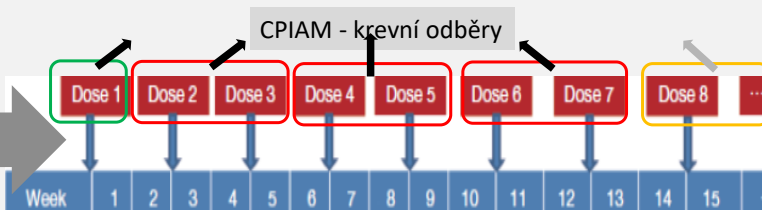
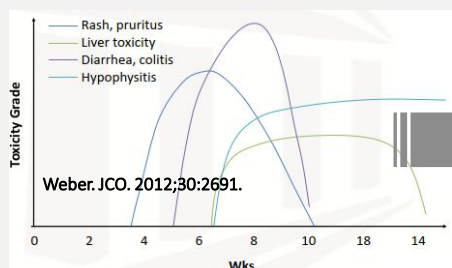
58

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – projekt CPIAM

Počet hodnotitelných pacientů obecně: 69 + .. + (10)

A. Plný kurz (min. 4 odběry, resp. 6 dávek ICIs): 42 pacientů

B. Předčasně ukončeno „hodnotitelné“ (min. 3 odběry, resp. 3 dávky ICIs): 27 pacientů



C. Brzké ukončení „irAEs/+AI“ (min. 2 odběry, resp. 1 dávka ICIs): 15 pacientů

D. Zatím v běhu: 10 pacientů

59

59

Osnova

- ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - obecná část:

- Úvod
- Praktický význam

- ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – diagnostické (laboratorní) hledisko

- Přínos laboratorních metod autoimunitní diagnostiky ?
- Projekt CPIAM - možnosti predikce irAEs vyšetřením autoprotilátek ?

- Projekt CPIAM – zatímní výsledky

- Markery nepřínosné
- Markery k dalšímu posouzení

60

60

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – REVmatologická

Vaskulitidy

AI lab. diagnostika ?

- častější asociace s anti-PD1 (v případě vaskulitidy velkých a středních cév je zvažována role snížené exprese anti-PD1/PDL1 v cévní stěně)
- nejčastější klinická příčina: vaskulitida střední a malé cévy: primární angiitida **ANCA: 69 + (10) pacientů → 0 záchytů**
- Diagnostika: klinická + zobrazovací metody (v dfg. a rozsahu postižení) + biopsie + běžná laboratoř + AI lab.diagnostika: ANA, ENA, ANCA, ..

Lupus-like syndrom (x NE SLE)

ANA-01 (titry opak. nad 1:800): 69 + (10) pacientů → 1 „v běhu“ (zatím bez kliniky)

ENA screen: 67 + (10) pacientů → 2 záchyty + 2 „v běhu“

.. ↑ ENA-Ro-52 _ *preEND P2 pro jaterní IrAEs, bez dalších AI – vztah k AIH ?*

.. + ENA-Ro-52 _ *preEND P4 pro progres Ca, bez dalších AI, bez zřejmé kliniky*

1. Crout TM, et. al. Systemic Vasculitis Associated With Immune Check Point Inhibition: Analysis and Review. Curr Rheumatol Rep 2019;21:28.2. Gupta A, et al. Antiphospholipid syndrome associated with combined immune checkpoint inhibitor therapy. Melanoma Res 2017;27:171–173. 3. Tjarks BJ, et al. Scleroderma-like skin changes induced by checkpoint inhibitor therapy.

61

61

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – NEUrologické

Centrální postižení

AI lab. diagnostika ↑

.. Autoimunitní (limbická) encefalitida

- **Anti-NMDAR IF: 69 + (10) pacientů → 0 záchytů (+1x izolovaně, bez kliniky)**
- **Anti-AQP-4 IF: 69 + (10) pacientů → 0 záchytů**
- **Anti-MOG IF: 69 + (10) pacientů → 0 záchytů (+2x izolovaně, bez kliniky)**

ParaNEO IF→blott: 69 + (10) pacientů → 2 záchyty (+2x izolovaně, bez kliniky) + 2 „v běhu“

.. + SOX-1 _ *bez dalších AI, negativní NEU klinika (pouze kožní irAEs)*

.. + Zic-4 _ *preEND P7 pro jaterní IrAEs, bez dalších AI, negativní NEU klinika*

ANCA: 69 + (10) pacientů → 0 záchytů

62

62

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Kožní

Bulózní pemfigoid (BP)

AI lab. diagnostika ↑

- patofyziologie BP indukovaného ICIs není zcela objasněna
- zhoršení preexistujícího BP i vznik de novo

Nástup a výskyt časně nebo v průběhu několika měsíců od zahájení

Anti-BM IF: 70 + (10) pacientů → 0 záchytů

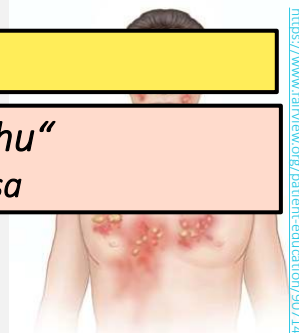
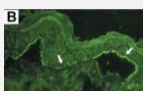
Diagnostika klinika

Anti-ICS IF: 70 + (10) pacientů → 2 záchyty + 1 „v běhu“

.. oba záchyty bez klinické odezvy, negativní anti-DES1 i 3 Elisa

– imunitní depozita IgG protilátek a C3 komplementu v oblasti bazální zóny

- detekce cirkulujících autoprotilátek proti hemidesmosomálním antigenům BP230 (↓) a BP180 (↑)



- Prognóza: až grade 3 průběh vs. asociace s lepší léčebnou odpovědí

1. Hwang SJ, Carlos G, Wakade D, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: a single-institution cohort. J Am Acad Dermatol 2016;74:455–461. 2. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, et al. Autoimmune bullous skin disorders with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and PD-L1. Cancer Immunol Res 2016;4:383–389. 3. Kwon CW, Land AS, Smoller BR, et al. Bullous pemphigoid associated with nivolumab, a programmed cell death 1 protein inhibitor. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:e349–e350. 4. Rofe O, Bar-Sela G, Keidar Z, et al. Severe bullous pemphigoid associated with pembrolizumab therapy for metastatic melanoma with complete regression. Clin Exp Dermatol 2017;42:309–312

63

63

Osnova

- ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - obecná část:

- Úvod
- Praktický význam

- ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – diagnostické (laboratorní) hledisko

- Přínos laboratorních metod autoimunitní diagnostiky ?
- Projekt CPIAM - možnosti predikce irAEs vyšetřením autoprotilátek ?

- Projekt CPIAM – zatímní výsledky

- Markery nepřínosné
- Markery k dalšímu posouzení

64

64

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – Jaterní

Autoimunitní hepatitida (AIH)

AI lab. diagnostika ?

- **Výskyt:** cca 0.7-1.8% u monoterapie anti-PD-1 vs. cca 3-9% u monoterapie anti-CTLA-4 vs. 25-30% u kombinace anti-PD-1/anti-CTLA-4.

Jaterní irAEs (AIH?) = elevace JT: 73 + (9) pacientů → 9 pacientů

- **Diagnostika:** klinická (často asymptomatické, dyskomfort, žloutenka, malátnost, teplota a anorexie) + **laboratoř běžná** (JT, bilirubin, transaminázy, biochemie, bíkoviny, koagulace) a dfg.

Anti-ASMA IF: 73 + (9) pacientů → 1 záchyt /AI při P5 → JT při P7/ (+ 1x záchyt izolovaně + 1x dtto společně s AC-20/21 a blott anti-Sp100+)

Anti-LKM-1 IF: 73 + (9) pacientů → 0 záchytů

Anti-AMA IF (ANA AC-21): 73 + (9) pacientů → 1 záchyt /AI při P1 → JT při P3/

ENA/Ro-52 Elisa: 73 + (9) pacientů → 1 záchyt /AI při P1 → JT při P2/ (+ 1x záchyt bez jaterních irAEs)

65

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – NEUrologické

Poruchy nervosvalového přenosu

AI lab. diagnostika ↑

.. **Myasthenia gravis**, resp. Lambertův–Eatonův sy

Anti-ACHr Elisa: 70 + (10) pacientů → 9 záchytů + 2 „v běhu“ + 13 izolovaně (bez kliniky, titr do 1.5 nmol/l)

A. Plný kurz (min. 4 odběry, resp. 6 dávek ICIs): 4 pacienti, bez kliniky, 3 pac. titry do 1.5 nmol/l vs. 1 pac. titry 6.0 nmol/l

B. Předčasně ukončeno „hodnotitelné“ (min. 3 odběry, resp. 3 dávky ICIs): 2 pacienti, bez kliniky, titry do 1.5 nmol/l

C. Brzké ukončení „irAEs+AI“ (min. 2 odběry, resp. 1 dávka ICIs): 3 pacienti

- 1. pac. titr 3.15 nmol/l k pulsu 2 → bez kliniky x do 1měs. + progrese CNS (meta mozku)
- 2. pac. titr 5.73 nmol/l k pulsu 3 → bez kliniky x do 1měs. + progrese CNS (meta mozečku)
- 3. pac. titr 1.37 nmol/l k pulsu 2 → jaterní irAEs s ukončením léčby x 3 měs. + (dysfagie)

66

Nádorová imunoterapie ICIs a irAEs - **závěr**

- Se stále častější indikací imunoterapie check point inhibitory (ICIs) v onkologii musíme znát a být připraveni na výskyt jejich typických nežádoucích účinků (irAEs)
- Je otázkou, zda v některých případech by vyšetření autoprotilátek nemohlo pomoci v predikci výskytu a tíže některých typů irAEs.
- Jako perspektivní pro další výzkum se jeví zejména markery **anti-ACHr** v predikci irAEs typu myastenia gravis a **anti-ASMA a anti-AMA** v predikci irAEs typu AIHepatitid.



XLIII. sjezd
českých
a slovenských
alergologů
a klinických
imunologů

XIX. kongres
českých
a slovenských
imunologů



21.–24. 10. 2026

Veletřhy Brno

67

67

Nádorová imunoterapie ICIs a irAEs – **otázka 1**

- Vůči jakým cílovým receptorům je namířena aktuálně aplikovaná nádorová imunoterapie ICIs (check point inhibitory) ?
 - kontrolní body CTLA-4 (systém CD28/CTLA-4) a PD-1, resp. PD-L1 (systém PD-1)
 - Kontrolní body LAG-3, TIM-3 a CD134/OX40
 - Kontrolní body CD-137 a CD278/ICOS

68

Nádorová imunoterapie ICIs a irAEs – otázka 2

- V jaké rozsahu se vyskytují irAEs (imunitně podmíněné nežádoucí účinky) při léčbě nádorovou imunoterapií ICIs (check point inhibitory) ?
 - v podstatě vždy, protože vyplívají z mechanismu účinku této terapie. Ostatně jsou známkou jejího dobrého efektu na samotný nádor.
 - Až u více než 20 % pacientů se při imunoterapii ICIs (cca anti-PD/PD-L1 10 % .. anti-CTLA-4 45 % a kombinační léčba anti-CTLA4 + antiPD/PD-L1 až 70 %)
 - Až u více než 60 % pacientů se při imunoterapii ICIs (cca anti-PD/PD-L1 30 % .. anti-CTLA-4 75 % a kombinační léčba anti-CTLA4 + antiPD/PD-L1 až 95 %)

69

Nádorová imunoterapie ICIs a irAEs – otázka 3

- Mohou být irAEs (imunitně podmíněné nežádoucí účinky) při léčbě nádorovou imunoterapií ICIs (check point inhibitory) nějak limitující ?
 - v podstatě nikoli, naopak jsou známkou jejího dobrého kurativního efektu na nádor.
 - ano, v případě rizikových typů a těžšího průběhu je nutno ICIs přerušit / ukončit, ale to nežádoucí příhodu samo osobě vyřeší
 - ano, v případě rizikových typů a těžšího průběhu je nutno ICIs přerušit / ukončit, rozhodně léčebně zakročit (obvykle kortikosteroidy bez ohledu na jejich NÚ), ale i tak může někdy dojít k poškození zdraví pacienta až výjimečně smrti. Vzhledem k závažnosti onkologické diagnózy, ověřenému přínosu ICIs a limitovanému výskytu těchto příhod je však výhodné toto riziko podstoupit.

70

Nádorová imunoterapie ICIs a irAEs – otázka 4

- Kdy obvykle (vzhledem k irAEs) provádíme speciální laboratorní diagnostiku – stanovení specifických autoprotilátek ?
- vyšetřujeme paušálně (screeningově) dostupné typy autoAb před zavedením léčby a posléze každé 3 měsíce
- u některých zvláště rizikových irAEs jako bulozní pemfigoid, autoimunitní hepatitida, myasthenia gravis, neuropatie a myopatie - myositidy, encefalitidy a artritidy.
- vyšetřujeme je u všech těžších irAEs (stupně 3 a 4), typ zvolíme podle cílového orgánu.

71

Nádorová imunoterapie ICIs a irAEs – otázka 5

U kterých závažných irAEs postrádáme možnost vyšetření specifických autoprotilátek (pozn. uvedeny příkladné, nikoli kompletní výčty) ?

- irAEs plicní, střevní, renální
- irAEs kožní a endokrinní
- IrAEs neurologické a revmatologické

72