



„konflikt zájmů“

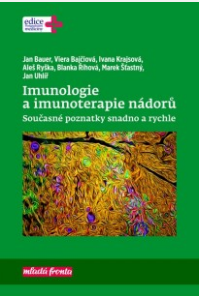
MUDr. Mgr. Jiří Nevrlka

- 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.

Prezentace byla podpořena společností Thermo Fisher Scientific, Phadia s.r.o.

Osnova

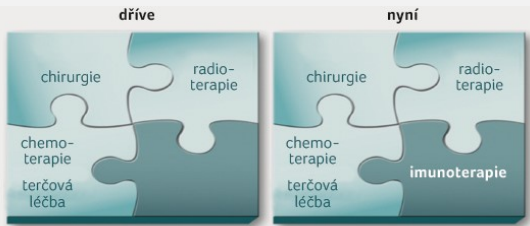
- **Nádorová imunoterapie ICIs:**
 - úvod
 - mechanismus efektu
 - indikace
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - obecná část:**
 - Úvod
 - Rozsah, vznik a řešení
 - Praktický význam
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – diagnostické (laboratorní) hledisko**
 - Přínos laboratorních metod autoimunitní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



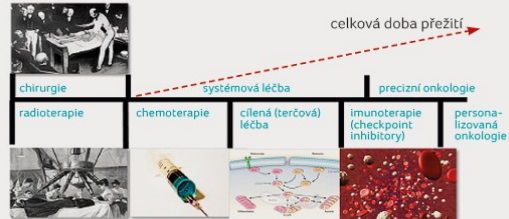
ke stažení: www.upira.cz, složka Pro lékaře

3

Nádorová imunoterapie - úvod

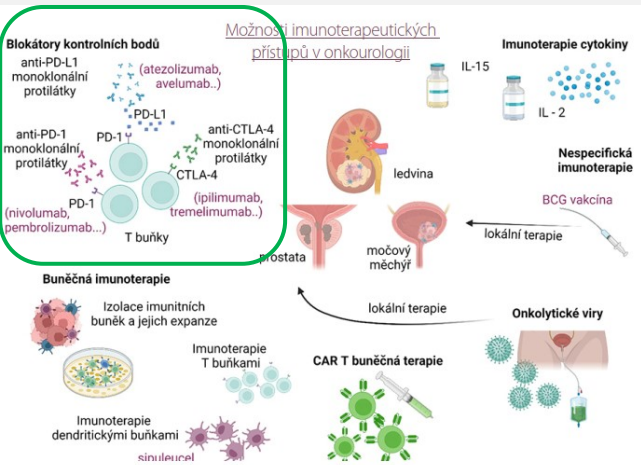


OBR. 2 Evoluce léčebných modalit v onkologii.



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

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)

Obrázek vytvořen autory článku za využití softwaru BioRender, č. licence XO23N3EHl6.

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

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**

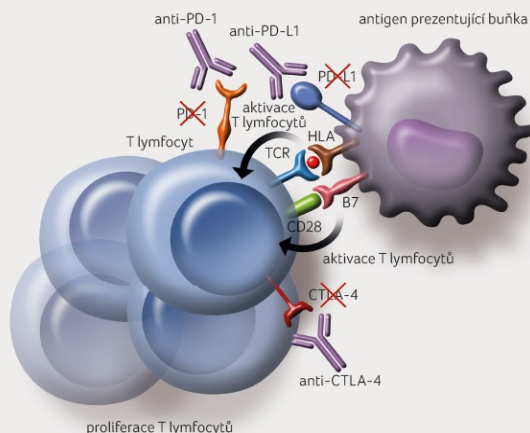
Kostine M, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis 2020;80:36–48.

5

Nádorová imunoterapie ICIs – mechanismus efektu

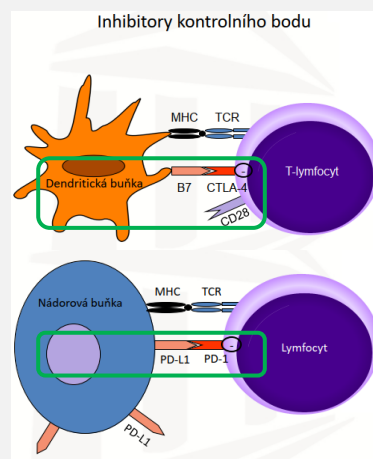
Inhibitory kontrolních bodů imunitních reakcí (immune checkpoint inhibitors – ICIs) mají dnes své pevné místo v léčbě nádorových onemocnění

- 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

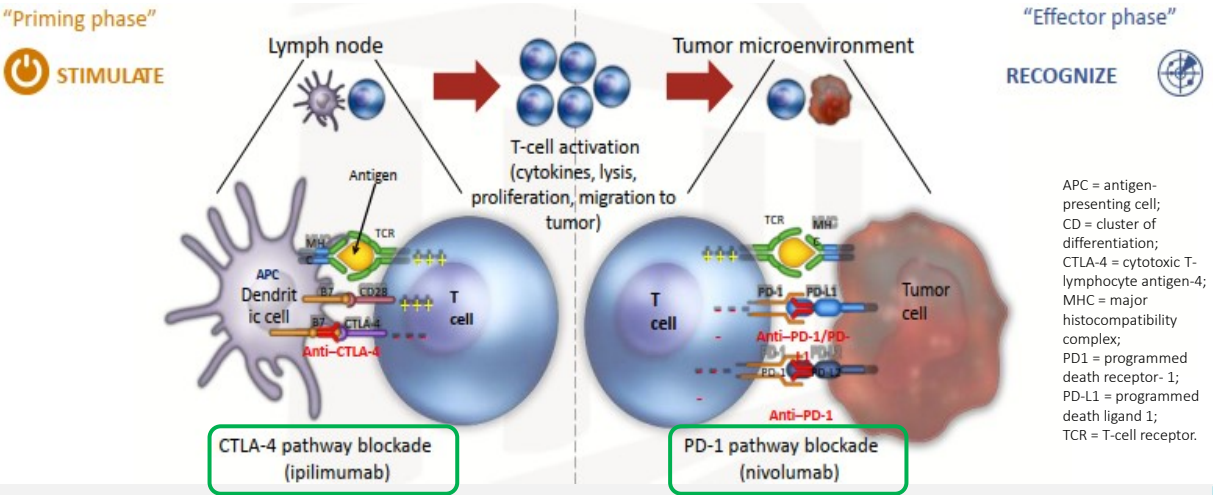


6

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

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

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

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

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

Pneumoonkologie praxe 2024:

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

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

8

Osnova

- Nádorová imunoterapie ICIs:

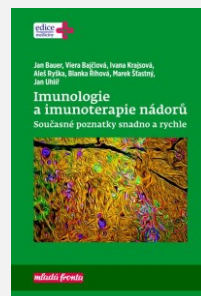
- úvod
- mechanismus efektu
- indikace

- 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

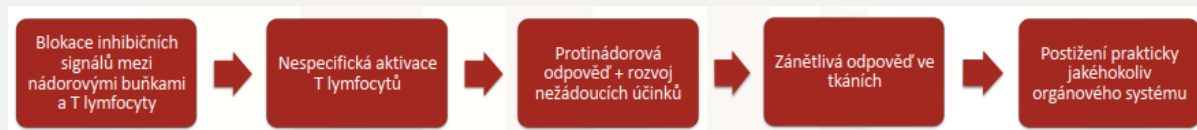


ke stažení: www.upira.cz, složka Pro lékaře

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.

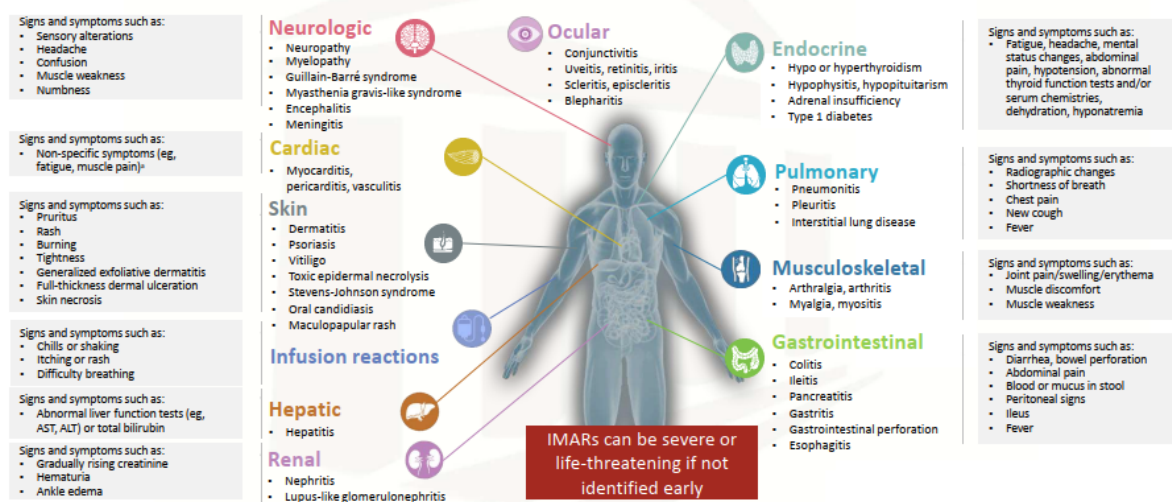
ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – úvod

- 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 Inflammation^{1–5}



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, Shuangli Cai¹, Yan Wang² 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

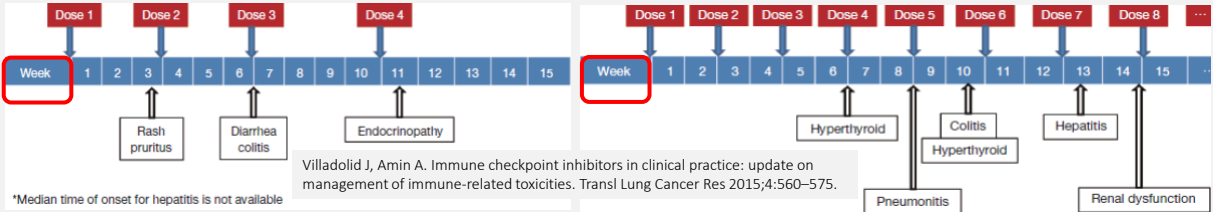
13

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – vznik

Medián doby vzniku irAEs

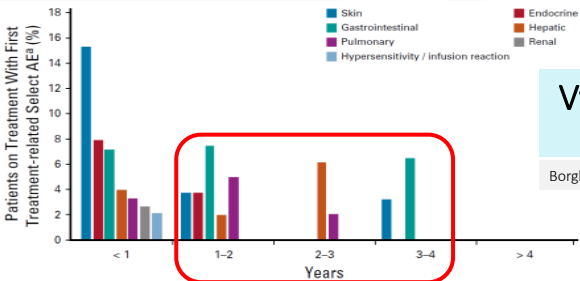
při léčbě ipilimumabem (anti-CTLA-4)

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.



No. of patients on study 418
No. of patients on treatment 418
No. of patients with new onset 141

205
80
8

113
49
4

70
31
2

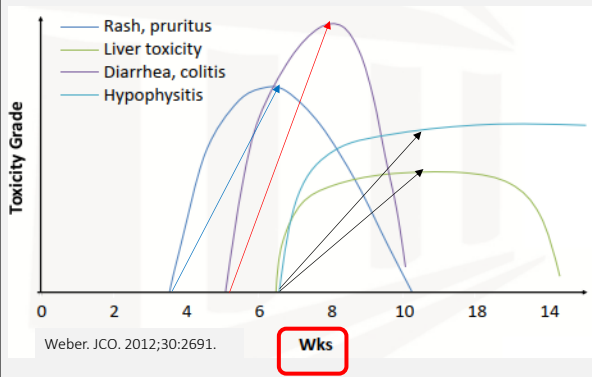
55
23
0

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

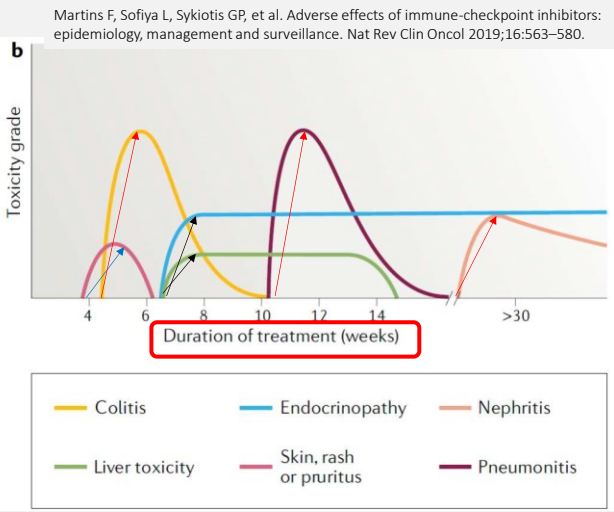
Borghaei H, et al. J Clin Oncol 2021;39:723-7335; JCO2001605. doi: 10.1200/JCO.20.01605.

14

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – vznik vs. grade



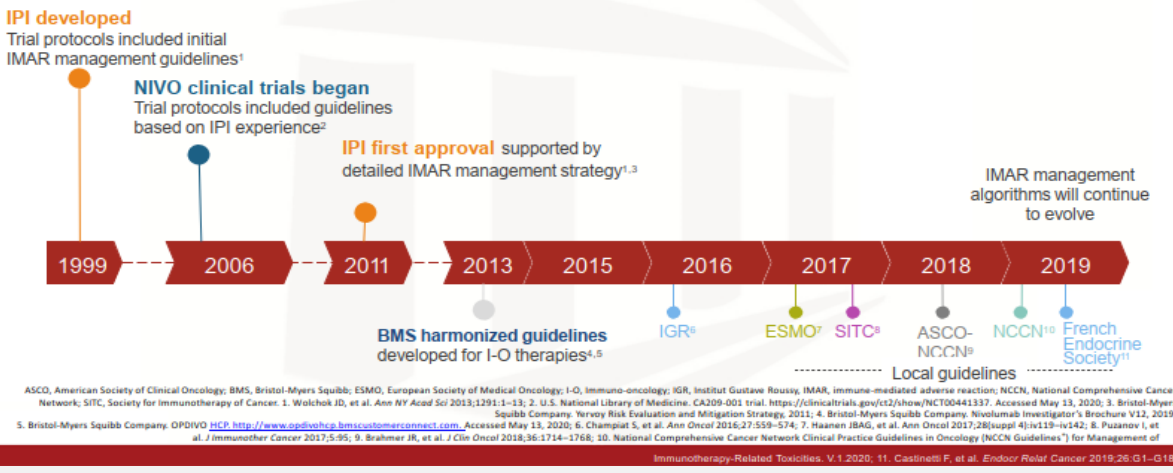
EUNI | ELEKTRONICKÁ UNIVERZITA



ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – řešení

EUNI | ELEKTRONICKÁ UNIVERZITA

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



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	hospitalizac/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

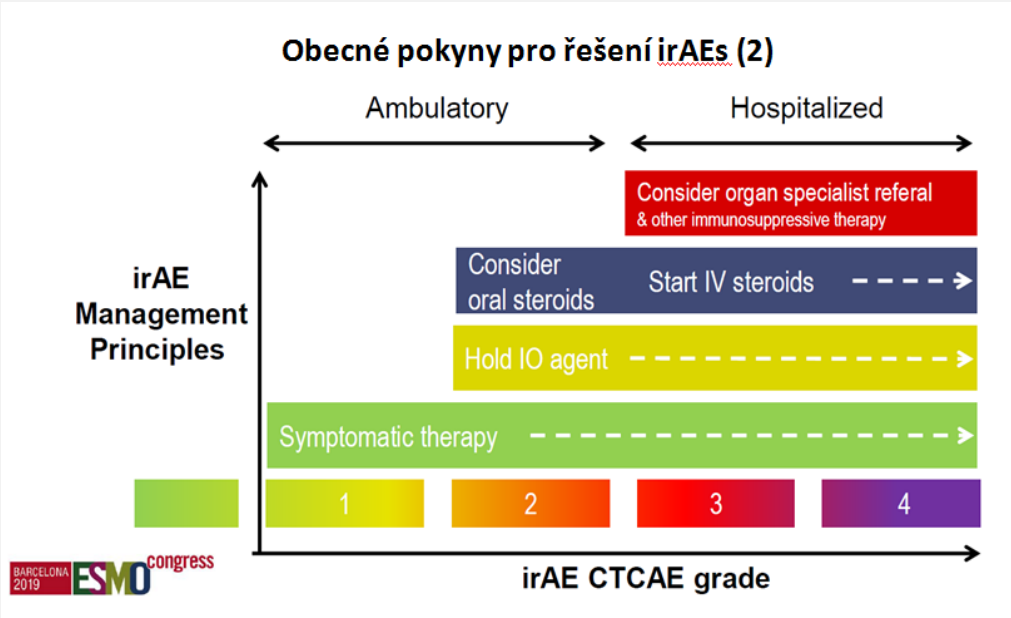
Multidisciplinární tým pro řešení irAEs FN Brno

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

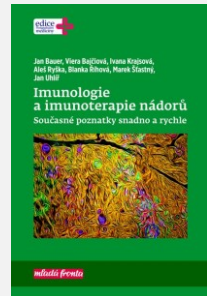
Kopecký J., Kubeček O. Jak zvládnout nežádoucí účinky imunoterapie. Onkologie 2020; 14(Suppl. C): 6–12

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – řešení



Osnova

- **Nádorová imunoterapie ICIs:**
 - úvod
 - mechanismus efektu
 - indikace
- **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



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

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 on long-term outcomes from a multi-institutional retrospective study

Biagio Ricciuti^{1,4} · Carlo Genova² · Andrea De Giglio¹ · Matteo Giuliano¹ · Giuseppe Di Lorenzo¹ · ...

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 Nakamura, Tomonori Abe, Shiro Koichiro Takahashi, Shinya Kimura & Naoko Sueoka-Aragan

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

doi: 10.1111/1346-8138.13520

ORIGINAL ARTICLE

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

VITILIGO

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

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

Association 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, Tetsuhiro Takahashi, M.D.^b, Hiroyuki Fukuda, M.D.^a, ...

ORIGINAL ARTICLE

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

Correlate with improved survival in immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma

Giuseppe Giannelli¹ · Michele Prisciandaro¹ · Giovanni Randoni¹ · ...

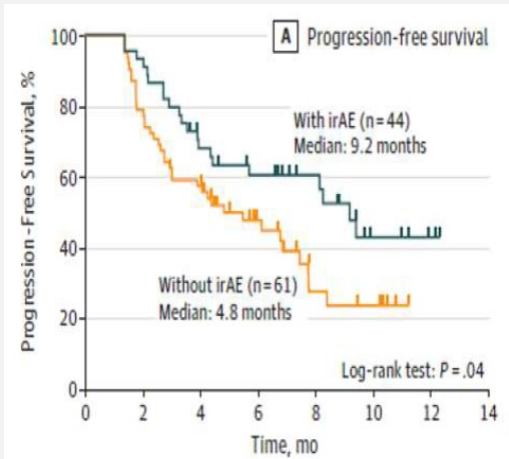
With Tumor Response in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Pembrolizumab

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

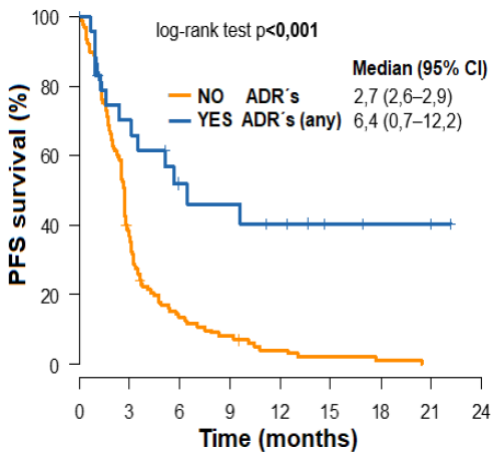
20

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↓

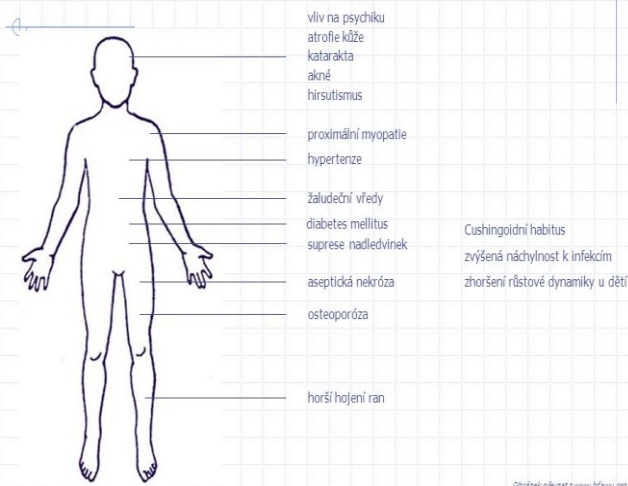
Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v4.0	Vstupní vyšetření a léčba	Další postup a follow-up
stupeň 1	• pokračování v léčbě s imunoterapií • vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresse onemocnění) • symptomatická léčba	• častější monitorace • při zhoršení: viz stupeň 2–4
stupeň 2	• přerušení léčby 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

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

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

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - praktický význam↓

REVIEW

Open Access

Check for updates

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

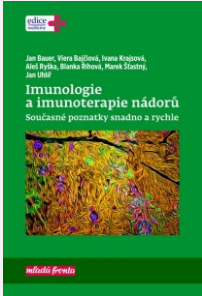
Peiyuan Xing¹, Fan Zhang², Guoliang Wang³, Yu Xu⁴, Chengcheng U¹, Shouzheng Wang⁵, Yinying Guo², Shangli Cai¹, Yan Wang⁶ and Junling U¹

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

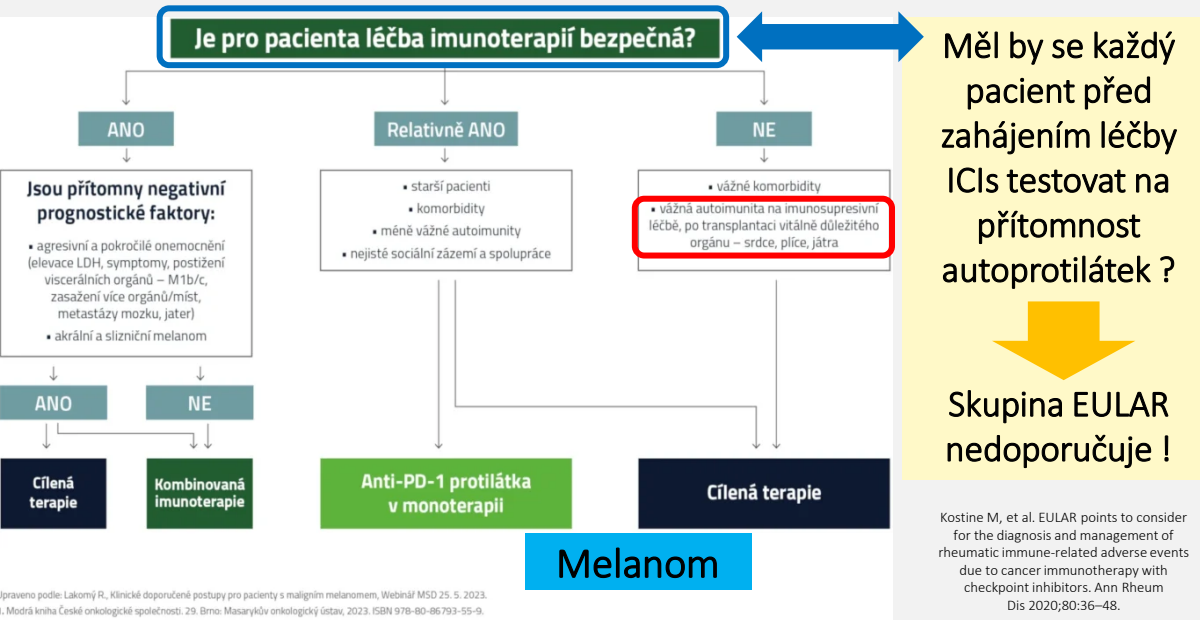
Osnova

- **Nádorová imunoterapie ICIs:**
 - úvod
 - mechanismus efektu
 - indikace
- **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

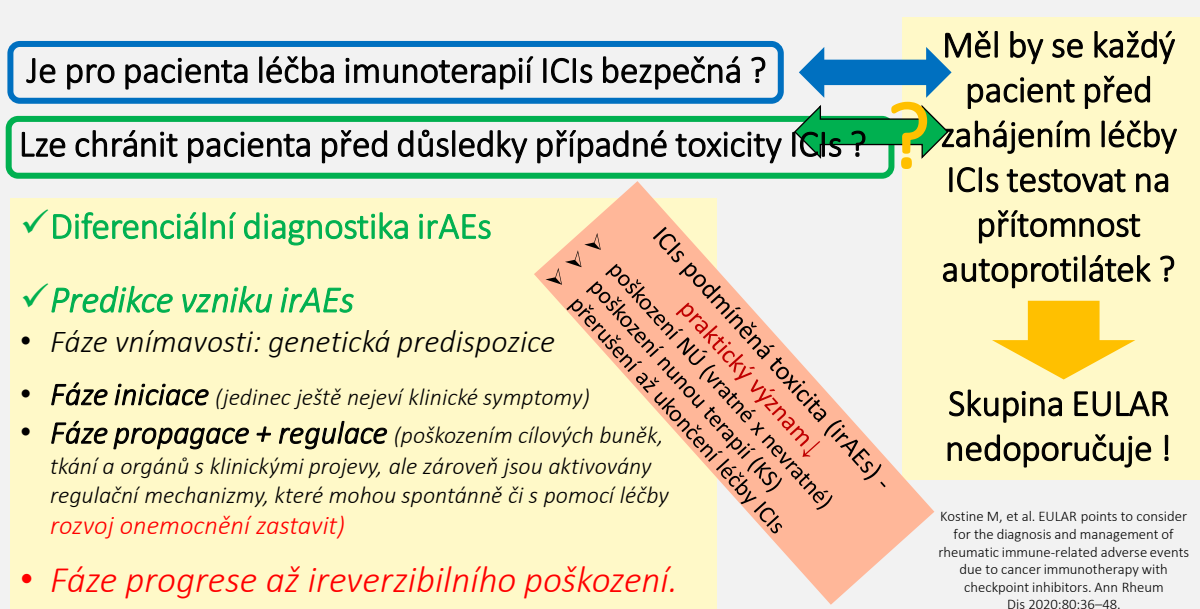


ke stažení: www.upira.cz, složka Pro lékaře

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – AI lab.dagnostika

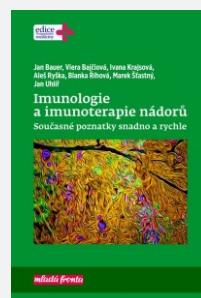


ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – AI lab.dagnostika



Osnova

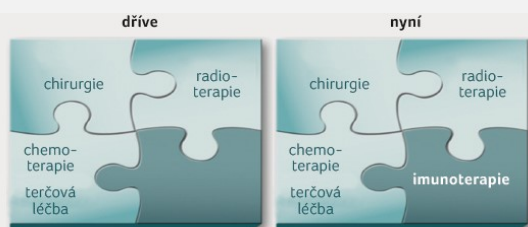
- **Nádorová imunoterapie ICIs:**
 - úvod
 - mechanismus efektu
 - indikace
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) - obecná část:**
 - Úvod
 - Rozsah, vznik a řešení
 - Praktický význam
- **ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – diagnostické (laboratorní) hledisko**
 - Přínos laboratorních metod autoimunitní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



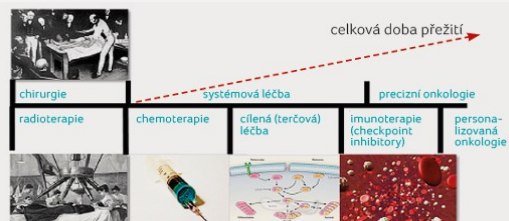
ke stažení: www.upira.cz, složka Pro lékaře

29

Nádorová imunoterapie ICIs a irAEs - závěr



OBR. 2 Evoluce léčebných modalit v onkologii.



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

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

- Se stále častější indikací imunoterapie checkpoint 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 postižení 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.

30

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

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 %)

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.

Nádorová imunoterapie ICIs a irAEs – otázka 4

- Kdy obvykle (vzhledem k irAEs) provádíme speciální laboratorní diagnostiku – stanovení specifických autoantilátů ?
- vyšetřujeme paušálně (screeningově) dostupné typy autoAb před zavedením léčby a poté každé 3 měsíce
- u některých zvláště rizikových irAEs jako bulózní 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.

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

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – projekt CPIAM

CPIAM = Check Point Inhibitors and Autoimmunity Markers

NÚ
nelimitující
nebo raritní

- Klinická diagnóza
- Jsou rutinní AI hum.markery

AI lab. diagnostika ↓

AI lab. diagnostika ?

projekt CPIAM

NÚ limitující
(vážné
častější
nebo fatální)

- Nejsou rutinní AI hum.markery
- Jsou rutinní AI hum.markery

AI lab. diagnostika ↓

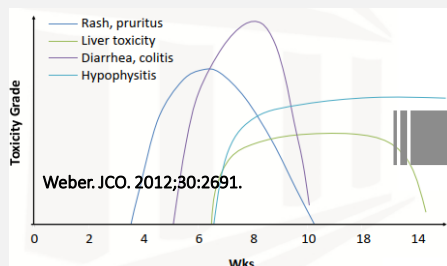
AI lab. diagnostika ↑

projekt CPIAM

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – projekt CPIAM

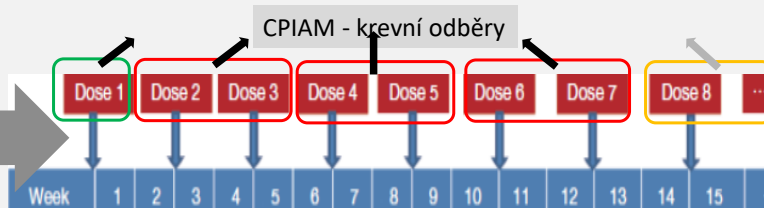
CPIAM = Check Point Inhibitors and Autoimmunity Markers

AI lab. diagnostika ?



AI lab. diagnostika ↑

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



- Myasthenia gravis: **anti-ACHr** (ELISA) → **anti-MUSK** (NIF)
- AlEncefalitida: **anti-NMDAR** (NIF), **anti-AQP-4** (NIF), **paraneoAutoAb** (NIF → roztestování blott)
- Bulózní pemfigoid: **anti-ICS/BM** (SSS NIF → verifikace)
- Myositidy, neuritidy: blotty, Revmatoidní artritida: četné práce

37

PEM							
PEM							
PEM							
NIV+PI							
NIV							
NIV							
PEM	BM, ENA						
PEM							
NIV	ACHr, ANA						
ATE							
NIV+PI	ENA						
PEM							
ATE							
PEM	ICS						
NIV	ACHr						
IPH+NIV	ACHr						
NIV+PI							
ATE	tTG						
PEM							
PEM							
DUR							
NIV+PI	ACHr						
PEM	ACHr						
CEM							
ATE							
DUR							
DUR	ACHr						
NIV							
DUR	ACHr, ENA						
PEM							
NIV +PI	ASMA						
DUR							
PEM	ACHr, ANA						
DUR							
DUR	ANA DSF						
NIV+ATE							
ATE							
PEM							
PEM							
PEM							
PEM							
ATE							
typ ICI	pozit. Al	Base (P1)	P2-3	P4-5	P6-7	? post	

ICIs podmíněná toxicita (irAEs) – projekt CPIAM

- **Na vstupu (41) zaznamenáno:** 12 záchytů pozitivních AI markerů → 1x progrese (ENA/SS-A)
- **Záchyt de novo positivity AI markeru v průběhu léčby:** 3x anti-ACHr, 1x anti-ASMA, 1x anti-ICS → vše časně (odběr v pulsu 2 nebo 3)
- **Léčba pozastavena:**
 - 9x (z toho ve 3 případech varovné AIMarkery)
 - nikoli na základě AIM lab.nálezů, ale na základě kliniky (+ běžných lab.) → důvody nutno pečlivě posoudit

CPIAM – interim výsledky (popisná statistika)

PEM						
PEM						
PEM						
NIV+IPI						
NIV						
NIV						
PEM	BM, ENA					
PEM						
NIV	ACHr, ANA					
ATE						
PEM						
NIV+IPI	ENA					
PEM						
ATE						
PEM						
NIV	ICS					
IPI+NIV	ACHr					
NIV+IPI	ACHr					
ATE	tTG					
PEM						
PEM						
DUR						
NIV+IPI	ACHr					
PEM	ACHr					
CEM						
ATE						
DUR						
DUR	ACHr					
NIV						
DUR	ACHr, ENA					
PEM						
NIV+IPI	ASMA					
DUR						
PEM	ACHr, ANA					
DUR						
DUR	ANA DSF					
NIV+ATE						
ATE						
PEM						
PEM						
PEM						
PEM						
ATE						
typ ICI	pozit. AI	Base (P1)	P2-3	P4-5	P6-7	? post

	nesignifikantní (hraniční)
	signifikantní (varující)
	studie ukončena (NÚ, ..)
	studie pokračuje
	studie ukončena (úmrtí)
	plán post-odběrů

ICIs podmíněná toxicita (irAEs)

— projekt CPIAM

- Na vstupu (41) zaznamenáno: 5 záchytů pozitivních anti-ACHr → (zatím) bez progrese
- Záchyt de novo positivity anti-ACHr v průběhu léčby: 3x anti-ACHr (2x signifikantně + 1x nesignif.) → vše časně (odběr v pulsu 2 nebo 3)
- Léčba pozastavena:
 - 3x u pacientů s nálezem pozitivních anti-ACHr
 - nikoli na základě AIM lab.nálezu, ale na základě kliniky (+ běžných lab.) → důvody nutno pečlivě posoudit

CPIAM – interim výsledky
(popisná statistika
marker anti-ACHr)