

17^ο

Πανελλήνιο Συνέδριο

ΕΠΕΜΥ

2-5
Οκτωβρίου
2025

Ρέθυμνο
Κρήτης
Ξενοδοχείο
Theartemis
Palace

Με φυσική παρουσία και
διαδικτυακή παρακολούθηση



Πέραν των αναστολέων σημείων ελέγχου

**Νέες ογκολογικές ανοσοθεραπείες
και αναδυόμενες ανεπιθύμητες ανοσολογικές εκδηλώσεις**

Τρόντζας Ιωάννης, MD, MSc, PhDc

Ειδικευόμενος Παθολογικής Ογκολόγίας

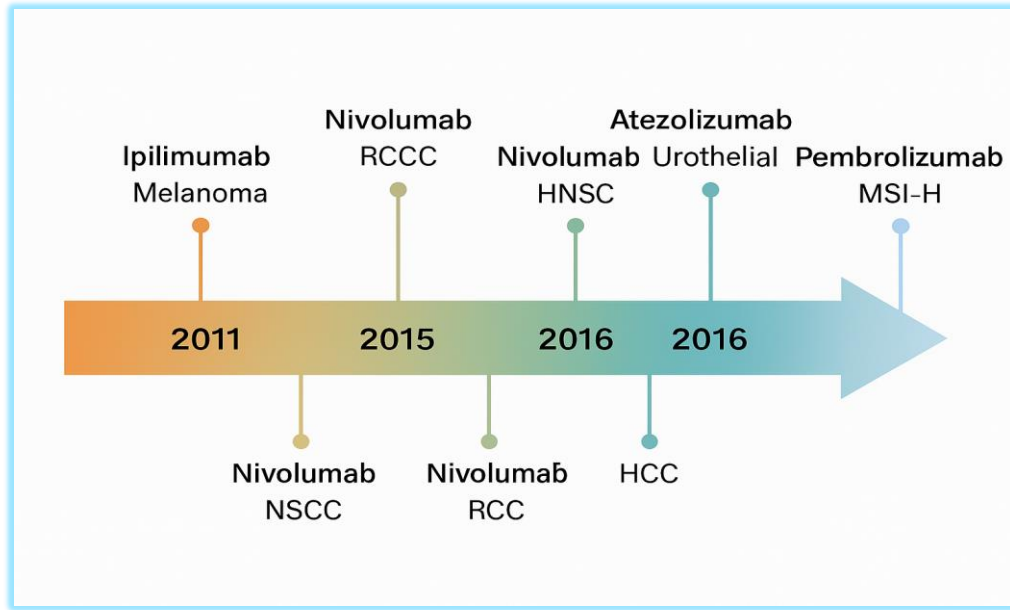
Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο ΕΚΠΑ

ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

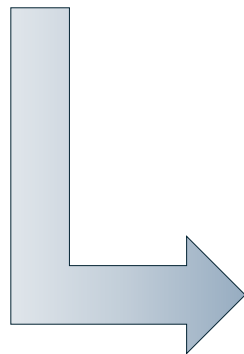
Σύγκρουση συμφερόντων

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων, οικονομικών ή άλλων, του ομιλητή στο πλαίσιο της παρούσας ομιλίας

Από τους ICIs στη νέα εποχή της ανοσοθεραπείας



- Πολλαπλές εγκρίσεις/πολλαπλές ενδείξεις των ICIs
- Επανάσταση στην πρόγνωση
- Συνεχιζόμενη εξέλιξη νέων παραγόντων και νέων ενδείξεων
- Οι περισσότεροι ασθενείς θα εμφανίσουν πρωτοπαθή α
- ή επίκτητη αντίσταση στη θεραπεία



Νέες ανοσοθεραπείες για την βελτίωση της επι

Νέα μοτίβα τοξικότητας

Από τους ICIs στη νέα εποχή της ανοσοθεραπείας

– Εγκεκριμένοι παράγοντες –

Κατηγορία φαρμάκου	Αντιπροσωπευτικά φάρμακα	Ένδειξη	Συμπαγής όγκος	Status έγκρισης
Δι-ειδικά αντισώματα (bispecific antibodies)	-Tebentafusp (T-cell engager, TCE) -Tarlatamab (BiTE)	-HLA-A*02:01-positive -DDL3 × CD3	-Μελάνωμα του ραγοειδούς (uveal melanoma) -Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα	-FDA 2022/EMA 2022 -FDA 2025 (accelerated approval)
Τροποποιημένες κυτταρικές θεραπείες (CAR-T, TCR)	-Afami-cell -Lifileucel	-HLA-A*02 - MAGE-A4-expressing -2 ^η γραμμή σε μεταστατικό μελάνωμα	-Συνοβιακό σάρκωμα -Κακώθες μελάνωμα	-FDA 2024 -FDA 2024
Ογκολυτικές θεραπείες & mRNA εμβόλια	-T-VEC -mRNA-4157 (V940) + pembrolizumab	-Μη εξαιρεσιμο μελάνωμα δέρματος -Επικουρική θεραπεία	Κακώθες μελάνωμα	-FDA 2015/EMA 2015 -FDA 2024 (accelerated approval)
Τροποποιητές κυτταροκινών (cytokine modulators)	N-803 (IL-15 αγωνιστής)	-Υψηλού ρίσκου NMIBC με BCG	Ουροθηλιακό καρκίνωμα	FDA 2024
Συν-διεγερτικοί στόχοι (διπλή στόχευση ICIs)	Relatlimab (LAG3) + Nivolumab	Μεταστατικό μελάνωμα	Κακώθες μελάνωμα	FDA 2022 EMA 2022

Από τους ICIs στη νέα εποχή της ανοσοθεραπείας

– Ωριμα αποτελέσματα σε μελέτες φάσης 3 –

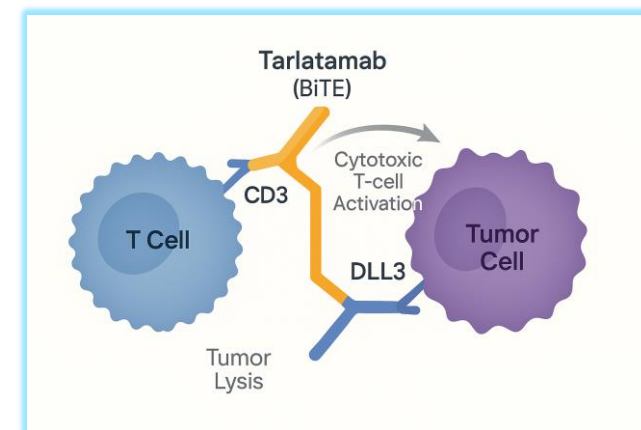
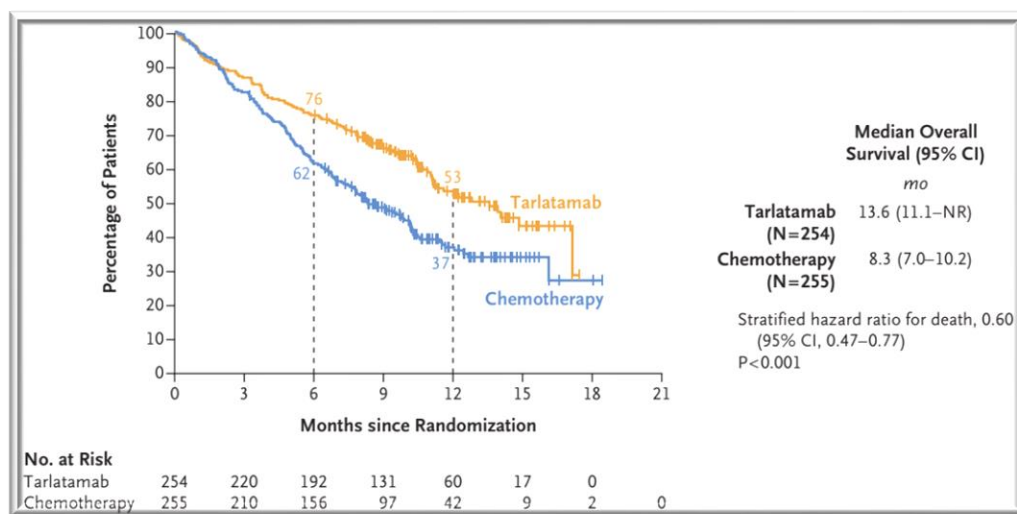
Κατηγορία φαρμάκου	Αντιπροσωπευτικά φάρμακα	Ένδειξη	Συμπαγής όγκος	Status έγκρισης
Δι-ειδικά αντισώματα	-Ivonescimab (PD-1 × VEGF) -Cadonlimab (PD-1 × CTLA-4)	-1ης γραμμής ± χημειοθεραπεία / EGFR+ MMKP μετά από TKI -Προχωρημένος καρκίνος τραχήλου/γαστρικός	-MMKP -Καρκίνος τραχήλου/γαστρικός	-Θετικά Phase III (HARMONi-2) - Έγκριση στην Κίνα (2024) -Έγκριση στην Κίνα
Τροποποιημένες κυτταρικές θεραπείες (CAR-T, TCR)	Claudin-18.2 CAR-T (CT041)	Μεταστατικό/ανθεκτικό γαστρικό ή ΓΟΣ	Γαστρικός / ΓΟΣ καρκίνος	Phase III σε εξέλιξη (αναμένεται 2025)
Ογκολυτικές θεραπείες & mRNA εμβόλια	mRNA-4157 (V940) + pembrolizumab	Επικουρική θεραπεία	MMKP	Θετικά αποτελέσματα Phase III (KEYNOTE-942) – Αναμένεται έγκριση 2025
Τροποποιητές κυτταροκινών (cytokine modulators)	Motixafortide (CXCR4 αναστολέας)	Μεταστατικός παγκρεατικός καρκίνος (σε συνδυασμό με ΧΜΘ και ICIs)	Καρκίνος παγκρέατος	Θετικά αποτελέσματα σε Phase II – Αναμένεται PhIII
Συν-διεγερτικοί στόχοι (διπλή στόχευση ICIs)	Tiragolumab (TIGIT) +	1ης γραμμής PD-L1+ MMKP	MMKP	Αρνητικά αποτελέσματα σε

Δι-ειδικά αντισώματα

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

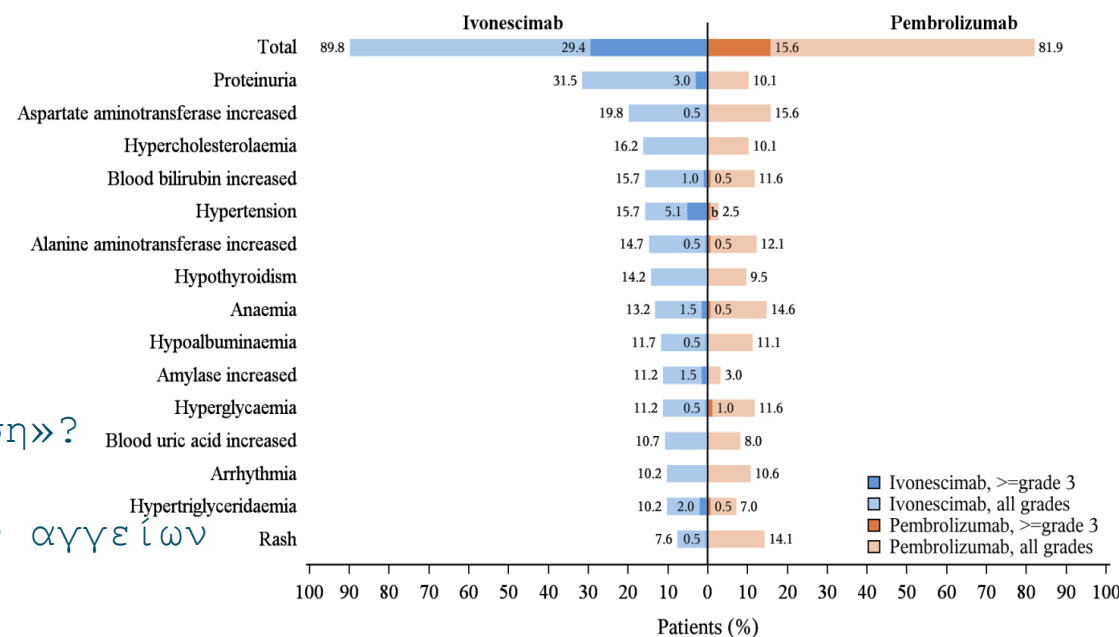
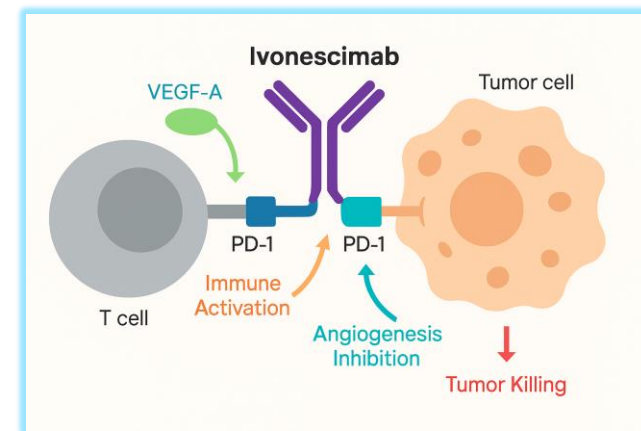
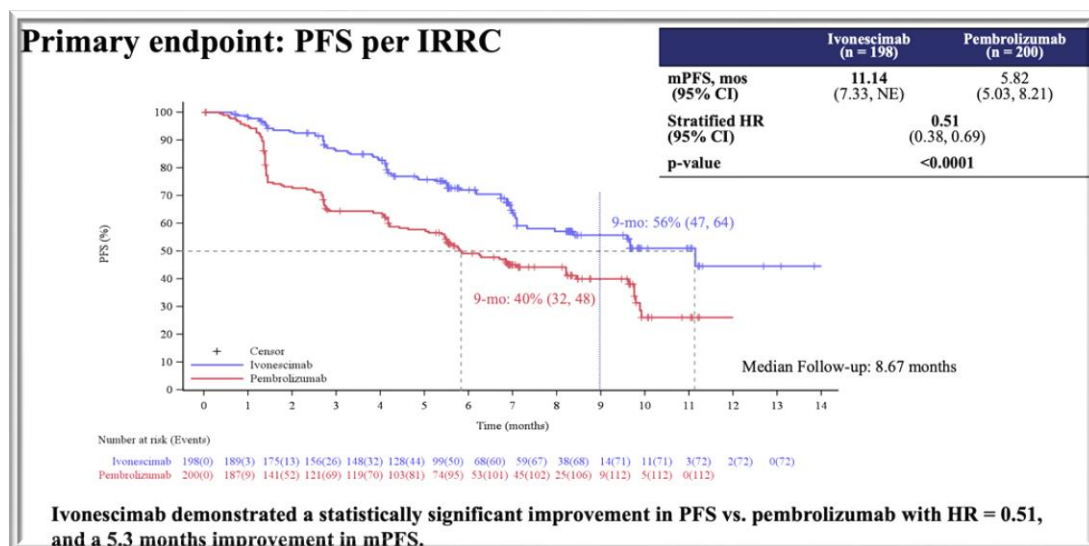
Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy



- Δεν εμφανίζονται οι κλασικές irAEs
 - Αυξημένη επίπτωση δερματολογικών ΑΕs
 - Ανοσολογικού τύπου ΑΕs
- Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών
- Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμεν με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS)

Δι-ειδικά αντισώματα

Phase 3 Study of Ivonescimab (AK112) vs. Pembrolizumab as First-line Treatment for PD-L1-positive Advanced NSCLC: HARMONi-2



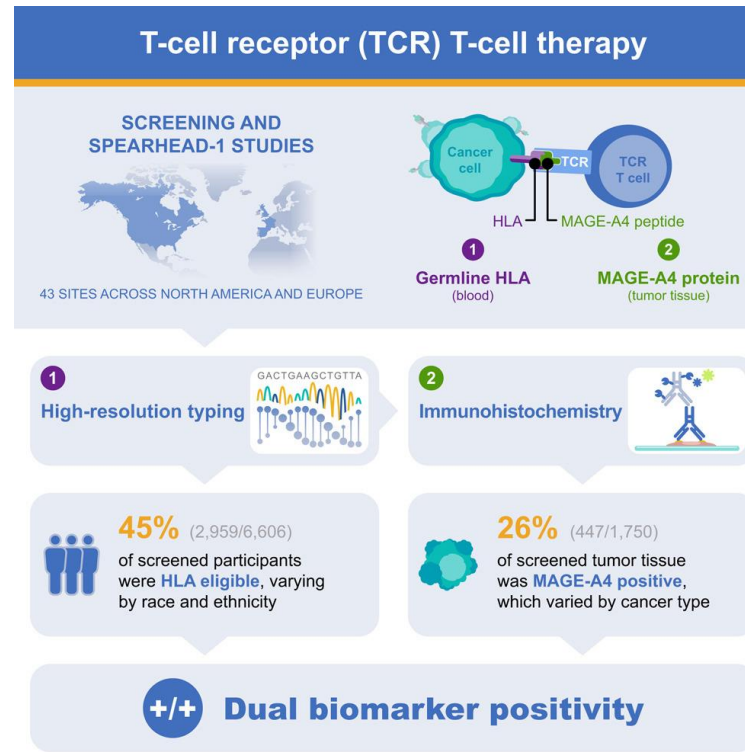
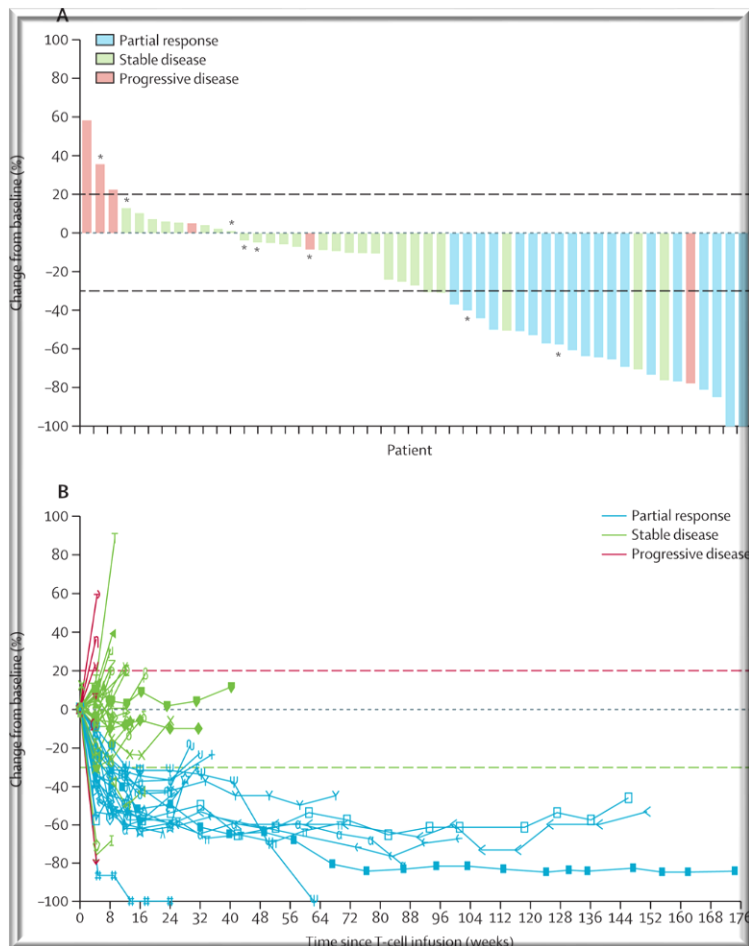
Αγγειΐτιδες και ivonescimab?

- Ενίσχυση της φλεγμονής κατά τη «νέο-αγγείωση»?
- <1% (παρόμοια με ICIs)
- Πιο συχνές οι δερματικές αγγειΐτιδες μικρών αγγείων
- Ίδιας βαρύτητας με κλασικές irVasculitides
- Παρακολούθηση σε real-world χορήγηση

Τροποποιημένες κυτταρικές θεραπείες (adoptive cell therapies)

THE LANCET

Afamitresgene autoleucel for advanced synovial sarcoma and myxoid round cell liposarcoma (SPEARHEAD-1): an international, open-label, phase 2 trial

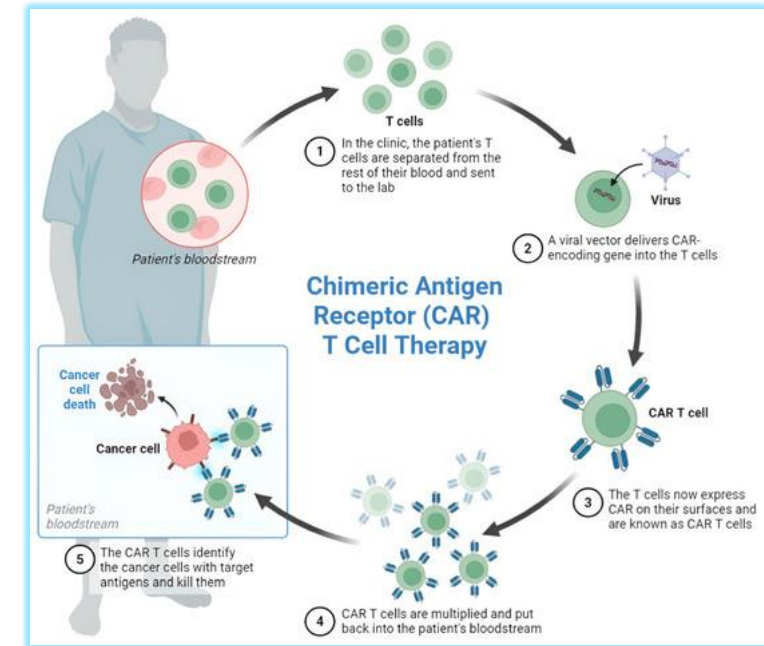
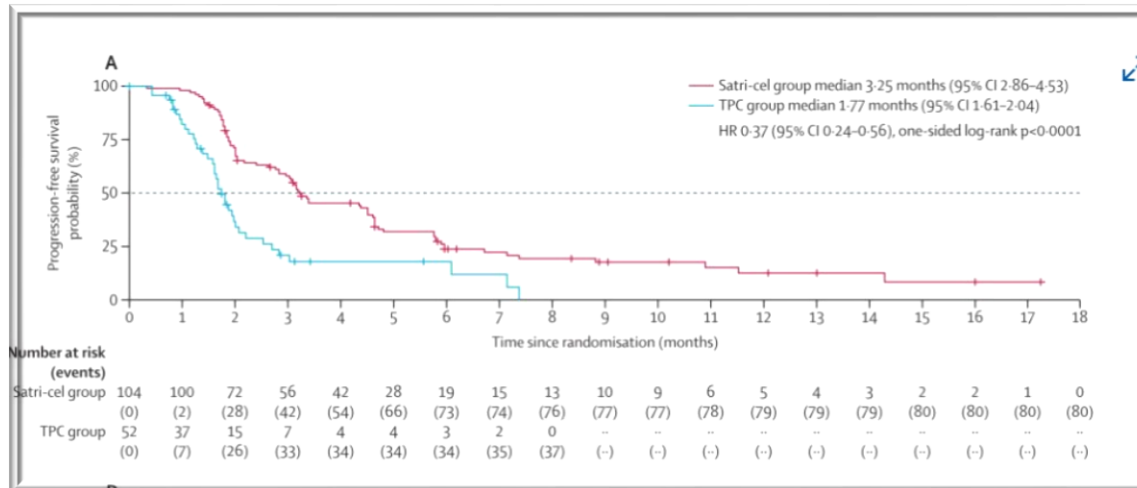


- Δεν εμφανίζονται οι κλασικές irAEs
- Ανοσολογικού τύπου ΑΕς
 - CRS (70–75%, $\geq$ Gr3 3–5%)
 - ICANS (5–7%, $\geq$ Gr3 <2%)

Τροποποιημένες κυτταρικές θεραπείες (adoptive cell therapies)

THE LANCET

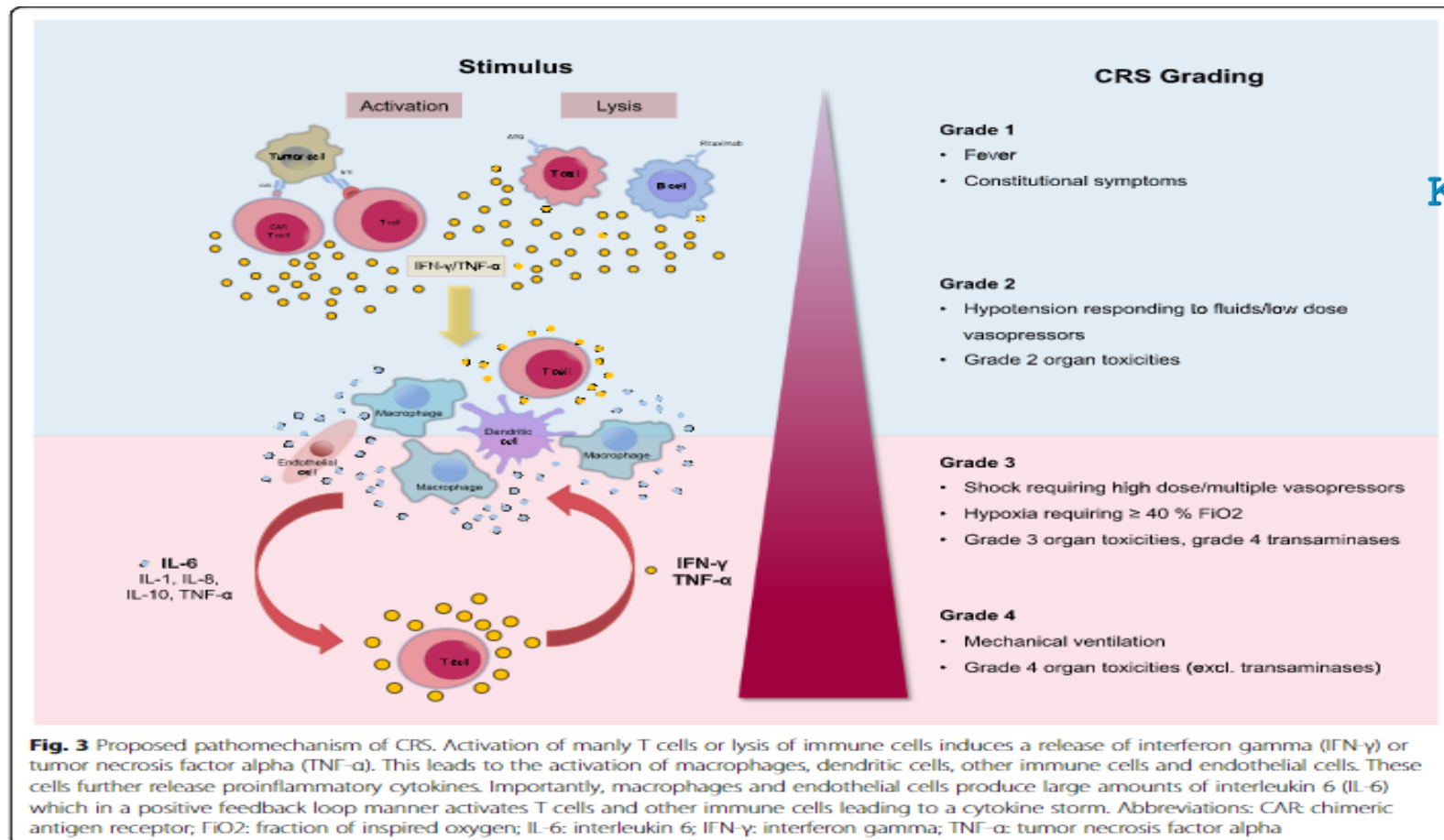
Claudin-18 isoform 2-specific CAR T-cell therapy (satri-cel) versus treatment of physician's choice for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (CT041-ST-01): a randomised, open-label, phase 2 trial



- Δεν εμφανίζονται οι κλασικές irAEs → CRS & ICANS

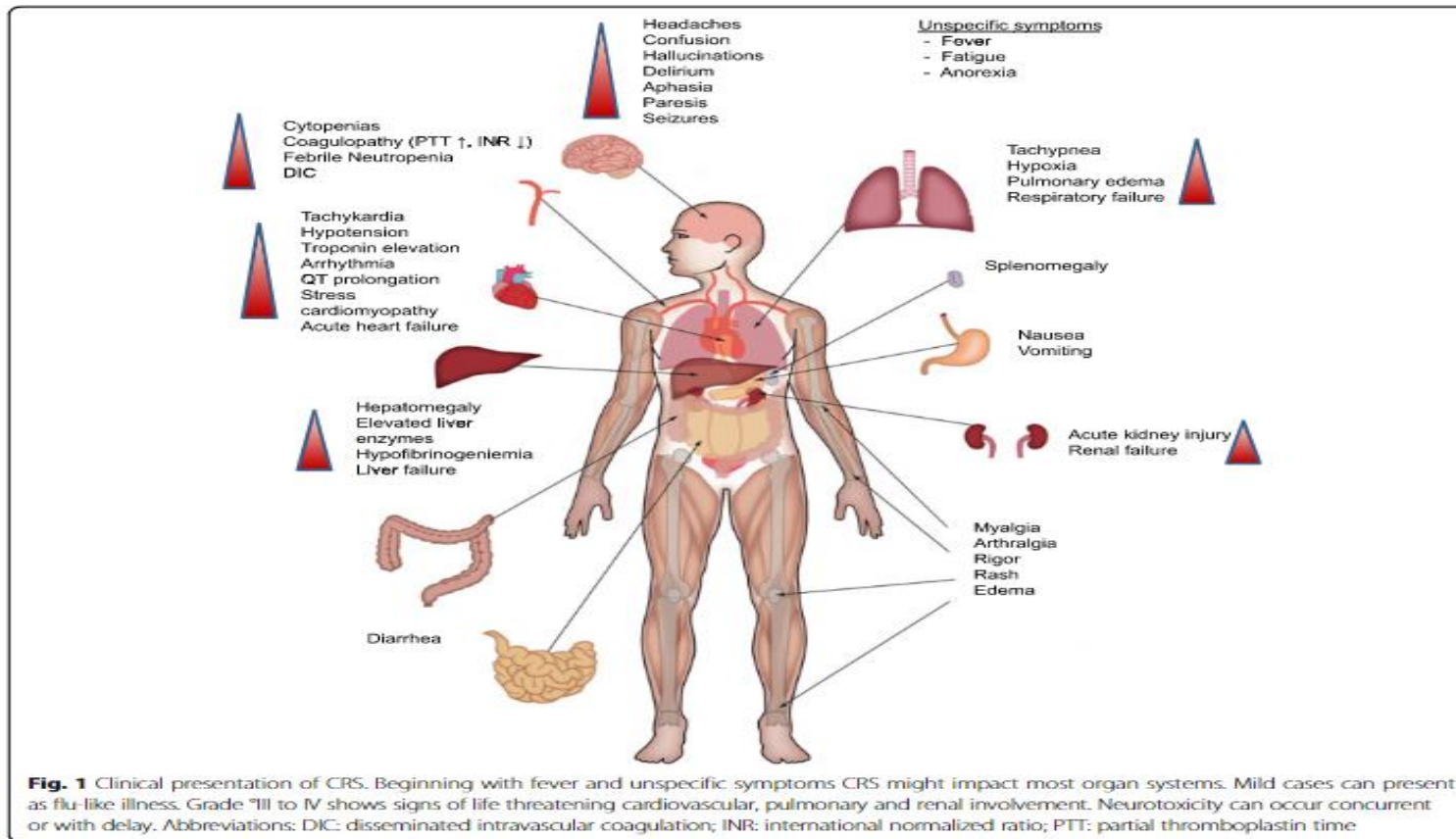
CRS – μηχανισμός

- CRS = Συστηματική φλεγμονώδης απάντηση που μπορεί να προκληθεί από διαφορετικούς παράγοντες (πχ. Φάρμακα, λοιμώξεις – COVID-19 – , κ.α.)



Cytokine storm
Key role: IL-6, IL-10, IFN

CRS - συμπτώματα



- Πότε; → Ώρες, ημέρες
- Προσοχή για νευρολογικά συμπτώματα (ICANS) ή υποκείμενο HLH/MAS

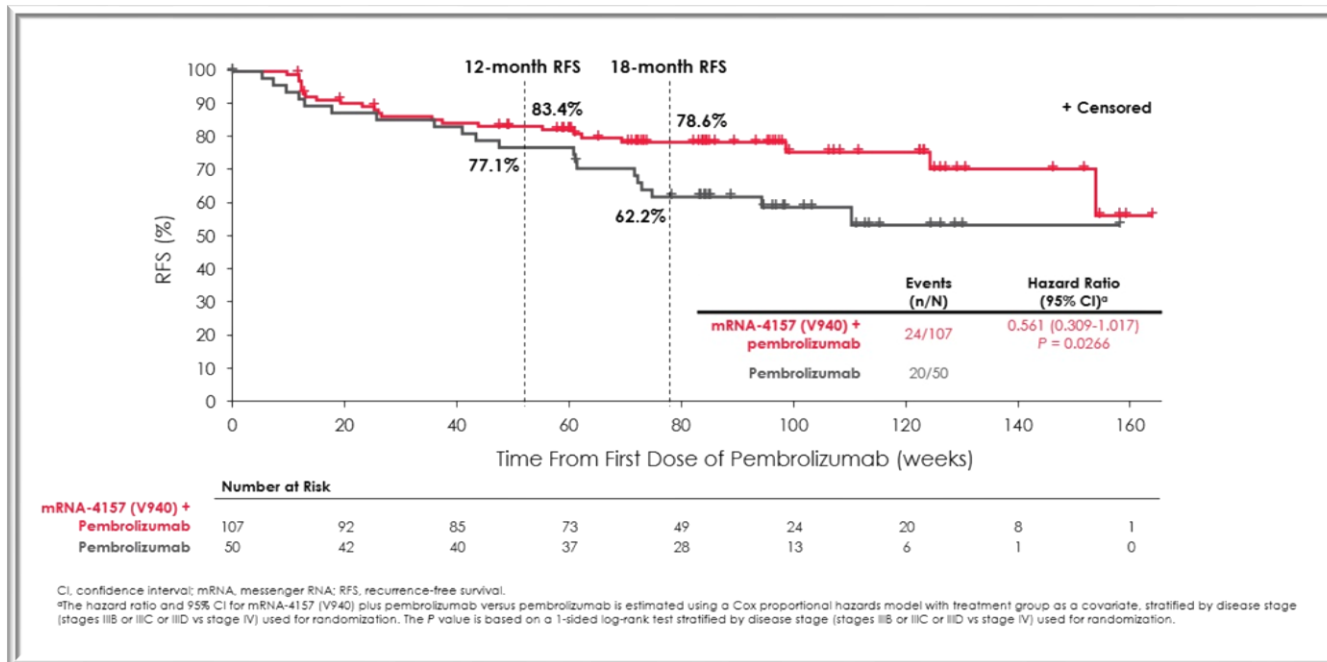
CRS - διαχείριση

- Ο πυρετός είναι πρώιμο σημείο CRS
- Στις πρώτες ενδείξεις → Νοσοκομειακή διαχείριση (ΜΕΘ)
- Low grade CRS: Αντι-ισταμινικά, αντιπυρετικά, IV ενυδάτωση +/- κορτικοστεροειδή
- Severe CRS: Tocilizumab (έγκριση 2017)
- Σε πιο ανθεκτικές περιπτώσεις
→ Anti-TNF (πχ. Etanercept), Siltuximab (αντι-IL-6), cyclophosphamide
- Συμβουλευτική από ειδικότητες εξοικειωμένες σε

mRNA εμβόλια

THE LANCET

Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study



- Τοπικές αντιδράσεις
- Ιογενής συνδρομή
- irAEs συγκρίσιμες με μονοθεραπεία anti-PD-1

Συνδυαστική αναστολή σημείων ελέγχου

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Table 2. Treatment-Related Adverse Events.*						
Event	Nivolumab plus Ipilimumab (N=313)		Nivolumab (N=313)		Ipilimumab (N=311)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	number of patients with event (percent)					
Any treatment-related adverse event	300 (96)	184 (59)	270 (86)	67 (21)	268 (86)	86 (28)
Rash	93 (30)	10 (3)	72 (23)	1 (<1)	68 (22)	5 (2)
Pruritus	112 (35)	6 (2)	67 (21)	1 (<1)	113 (36)	1 (<1)
Vitiligo	28 (9)	0	29 (9)	1 (<1)	16 (5)	0
Maculopapular rash	38 (12)	6 (2)	15 (5)	2 (1)	38 (12)	1 (<1)
Fatigue	119 (38)	13 (4)	114 (36)	3 (1)	89 (29)	3 (1)
Asthenia	30 (10)	1 (<1)	25 (8)	1 (<1)	17 (5)	2 (1)
Pyrexia	60 (19)	2 (1)	21 (7)	0	21 (7)	1 (<1)
Diarrhea	142 (45)	29 (9)	67 (21)	9 (3)	105 (34)	18 (6)
Nausea	88 (28)	7 (2)	41 (13)	0	51 (16)	2 (1)
Vomiting	48 (15)	7 (2)	22 (7)	1 (<1)	24 (8)	1 (<1)
Abdominal pain	26 (8)	1 (<1)	18 (6)	0	28 (9)	2 (1)
Colitis	40 (13)	26 (8)	7 (2)	3 (1)	35 (11)	24 (8)
Headache	35 (11)	2 (1)	24 (8)	0	25 (8)	1 (<1)
Arthralgia	43 (14)	2 (1)	31 (10)	1 (<1)	22 (7)	0
Increased lipase level	44 (14)	34 (11)	27 (9)	14 (4)	18 (6)	12 (4)
Increased amylase level	26 (8)	9 (3)	20 (6)	6 (2)	15 (5)	4 (1)
Increased aspartate aminotransferase level	51 (16)	19 (6)	14 (4)	3 (1)	12 (4)	2 (1)
Increased alanine aminotransferase level	60 (19)	27 (9)	13 (4)	4 (1)	12 (4)	5 (2)
Decreased weight	19 (6)	0	10 (3)	0	4 (1)	1 (<1)
Hypothyroidism	53 (17)	1 (<1)	33 (11)	0	14 (5)	0
Hyperthyroidism	35 (11)	3 (1)	14 (4)	0	3 (1)	0
Hypophysitis	23 (7)	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	12 (4)	5 (2)
Decreased appetite	60 (19)	4 (1)	36 (12)	0	41 (13)	1 (<1)
Cough	25 (8)	0	19 (6)	2 (1)	15 (5)	0
Dyspnea	36 (12)	3 (1)	19 (6)	1 (<1)	12 (4)	0
Pneumonitis	22 (7)	3 (1)	5 (2)	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	123 (39)	95 (30)	37 (12)	24 (8)	49 (16)	43 (14)

Adverse Event	Relatlimab–Nivolumab (N=355)		Nivolumab (N=359)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
	number of events (percent)			
Any adverse event	345 (97.2)	143 (40.3)	339 (94.4)	120 (33.4)
Treatment-related adverse event	288 (81.1)	67 (18.9)	251 (69.9)	35 (9.7)
Led to discontinuation of treatment	52 (14.6)	30 (8.5)	24 (6.7)	11 (3.1)
Treatment-related adverse event in ≥10% of patients in the relatlimab–nivolumab group				
Pruritus	83 (23.4)	0	57 (15.9)	2 (0.6)
Fatigue	82 (23.1)	4 (1.1)	46 (12.8)	1 (0.3)
Rash	55 (15.5)	3 (0.8)	43 (12.0)	2 (0.6)
Arthralgia	51 (14.4)	3 (0.8)	26 (7.2)	1 (0.3)
Hypothyroidism	51 (14.4)	0	43 (12.0)	0
Diarrhea	48 (13.5)	3 (0.8)	33 (9.2)	2 (0.6)
Vitiligo	37 (10.4)	0	35 (9.7)	0
Immune-mediated adverse event*				
Hypothyroidism or thyroiditis	64 (18.0)	0	50 (13.9)	0
Rash	33 (9.3)	2 (0.6)	24 (6.7)	5 (1.4)
Diarrhea or colitis	24 (6.8)	4 (1.1)	11 (3.1)	5 (1.4)
Hyperthyroidism	22 (6.2)	0	24 (6.7)	0
Hepatitis	20 (5.6)	14 (3.9)	9 (2.5)	4 (1.1)
Adrenal insufficiency	15 (4.2)	5 (1.4)	3 (0.8)	0
Pneumonitis	13 (3.7)	2 (0.6)	6 (1.7)	2 (0.6)
Hypophysitis	9 (2.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)
Nephritis and renal dysfunction	7 (2.0)	4 (1.1)	5 (1.4)	4 (1.1)
Hypersensitivity	4 (1.1)	0	4 (1.1)	0

Συμπεράσματα

- Νέες αναδυόμενες ανοσοθεραπείες για να ξεπεραστεί η ανοχή στους ICIs
- Διαφορετικό προφίλ ανοσολογικής τοξικότητας $\neq$ κλασικές irAEs
- Ενεργοποίηση “cytokine storm” $\rightarrow$ Συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση
- Διαφορετικά μοτίβα εμφάνισης irAEs αναμένονται από τα anti-PD-1 δι-ειδικά αντισώματα του αποκλεισμού των σημείων ελέγχου και από νέους συνδυασμούς ICIs
- Σημαντικός ο ρόλος των ειδικοτήτων που διαχειρίζονται ανοσολογικές τοξικότητες και ανοσοκατασταλτικές θεραπείες



Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας
