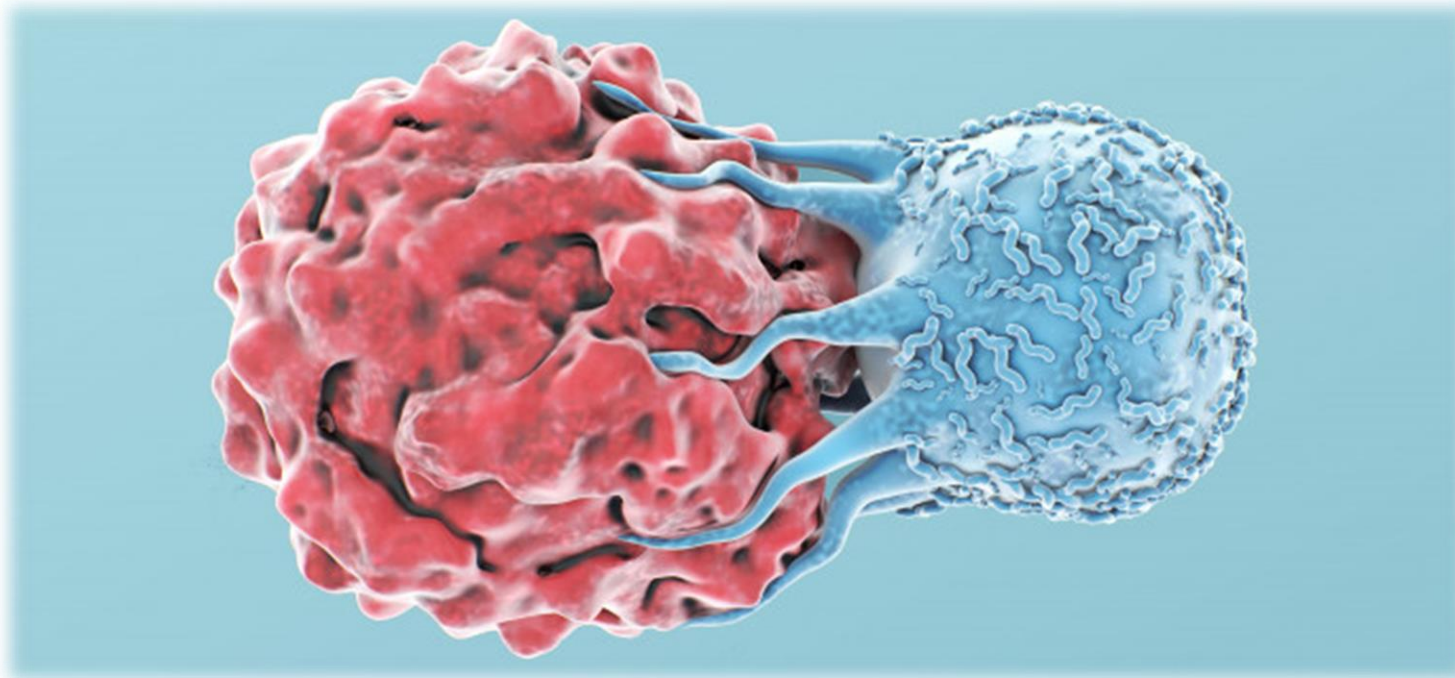


Έξαρση Ψωριασικής Αρθρίτιδας σχετιζόμενη με λήψη Immune Checkpoint Inhibitor



Όλγα Κατσούλη
Ειδικευόμενη Ρευματολογίας, Ρευματολογική Κλινική ΓΝΑ ΚΑΤ

Καμία σύγκρουση συμφερόντων

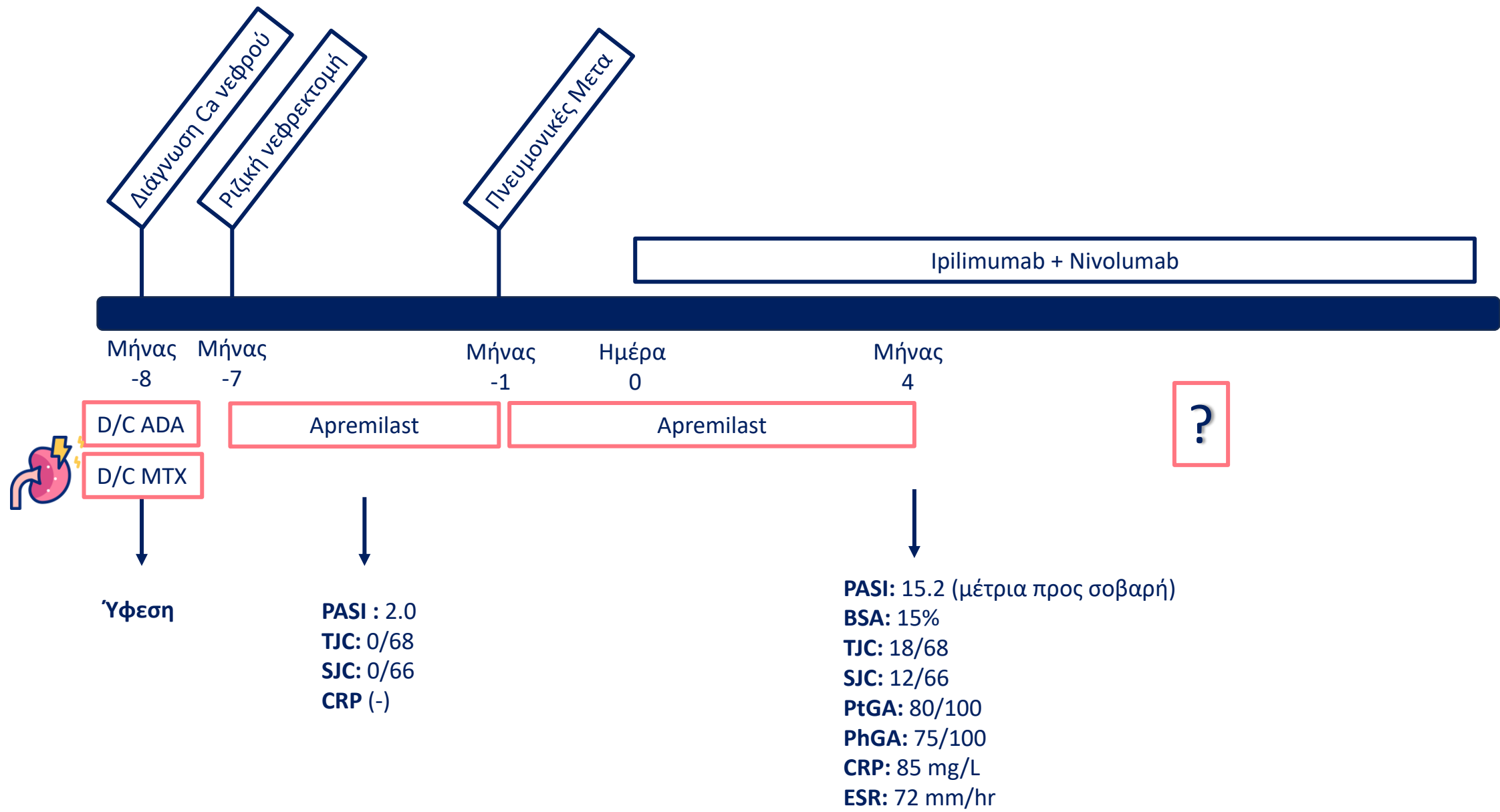
Ιστορικό Ασθενούς



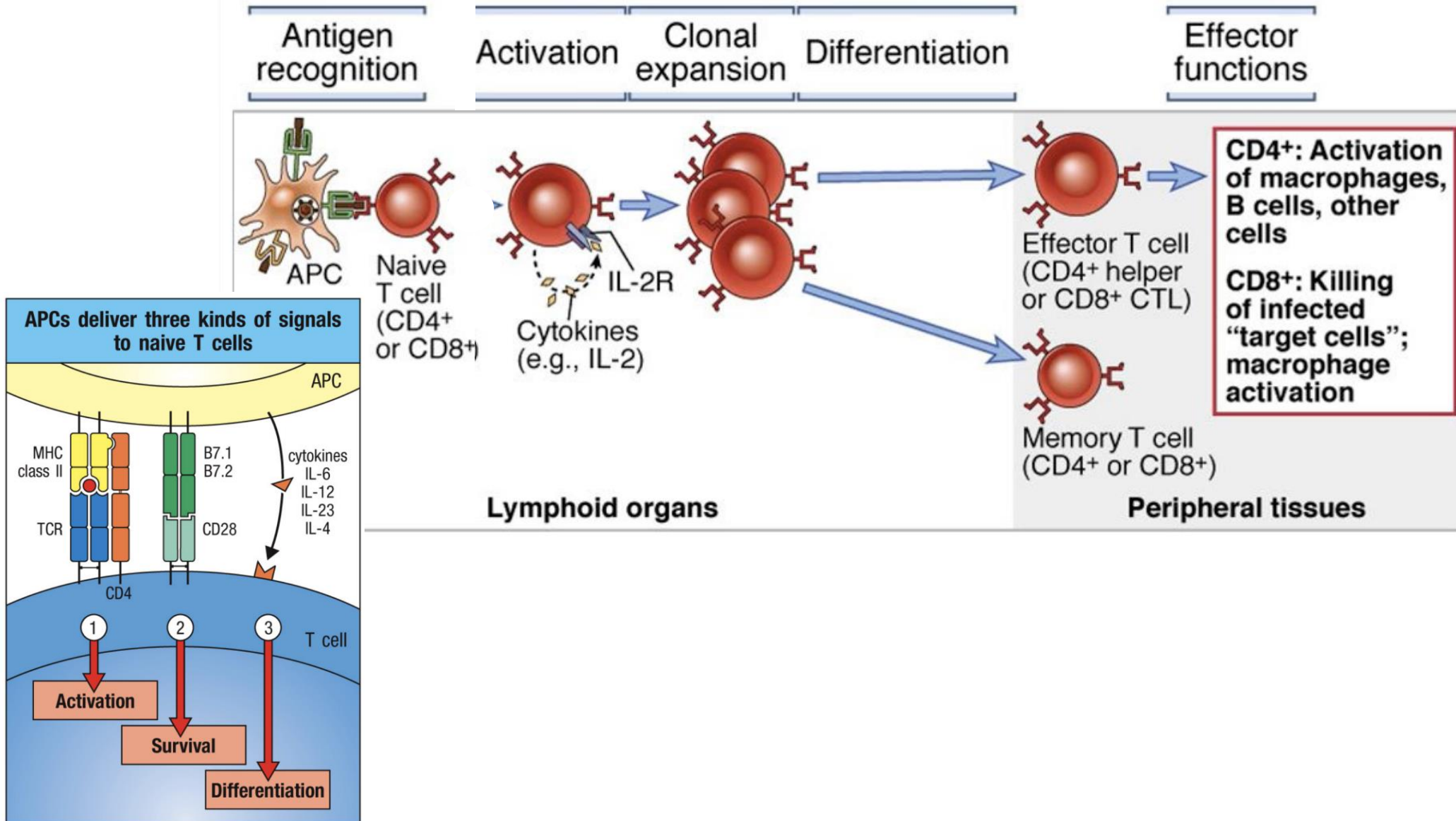
♂ 62 ετών

- Κάπνισμα (50 pack-years)
- Αρτηριακή Υπέρταση υπό αγωγή
- Ψωριασική Αρθρίτιδα από 20ετίας (ψωρίαση κατά πλάκας αγκώνων, τριχωτού + περιφερική αρθρίτιδα)
υπό ADA 40mg/2wks + MTX 12,5mg/wk σε ύφεση
- Διάγνωση διαυγοκυτταρικού νεφροκυτταρικού καρκινώματος AP νεφρού (Μήνας -8)

Πορεία Νόσου



Steps in the activation of T lymphocytes



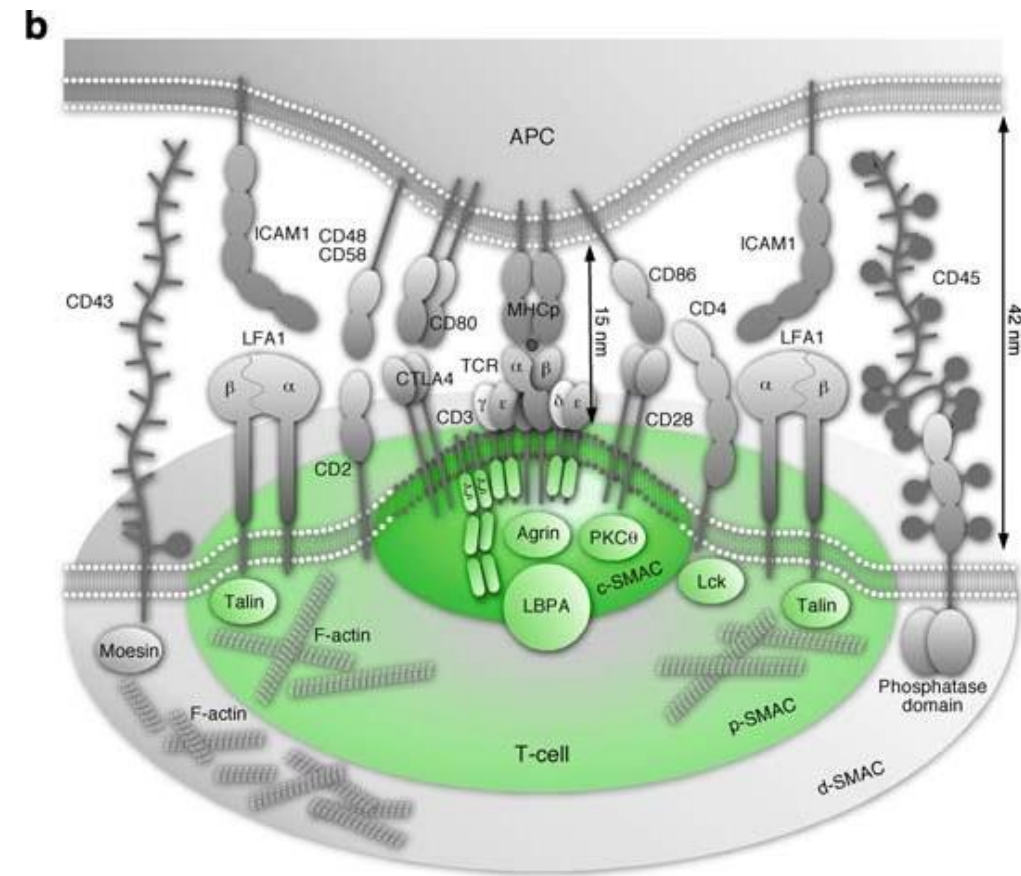


RESEARCH ARTICLE

The Immunological Synapse: A Molecular Machine Controlling T Cell Activation

Arash Grakoui,¹ Shannon K. Bromley,¹ Cenk Sumen,²
Mark M. Davis,² Andrey S. Shaw,¹ Paul M. Allen,¹
Michael L. Dustin^{1*}

The specialized junction between a T lymphocyte and an antigen-presenting cell, the immunological synapse, consists of a central cluster of T cell receptors surrounded by a ring of adhesion molecules. Immunological synapse formation is now shown to be an active and dynamic mechanism that allows T cells to distinguish potential antigenic ligands. Initially, T cell receptor ligands were engaged in an outermost ring of the nascent synapse. Transport of these complexes into the central cluster was dependent on T cell receptor–ligand interaction kinetics. Finally, formation of a stable central cluster at the heart of the synapse was a determinative event for T cell proliferation.



Immune checkpoint molecules: ανασταλτικοί υποδοχείς που εκφράζονται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και ενεργοποιούν ανοσοκατασταλτικά μονοπάτια σηματοδότησης.

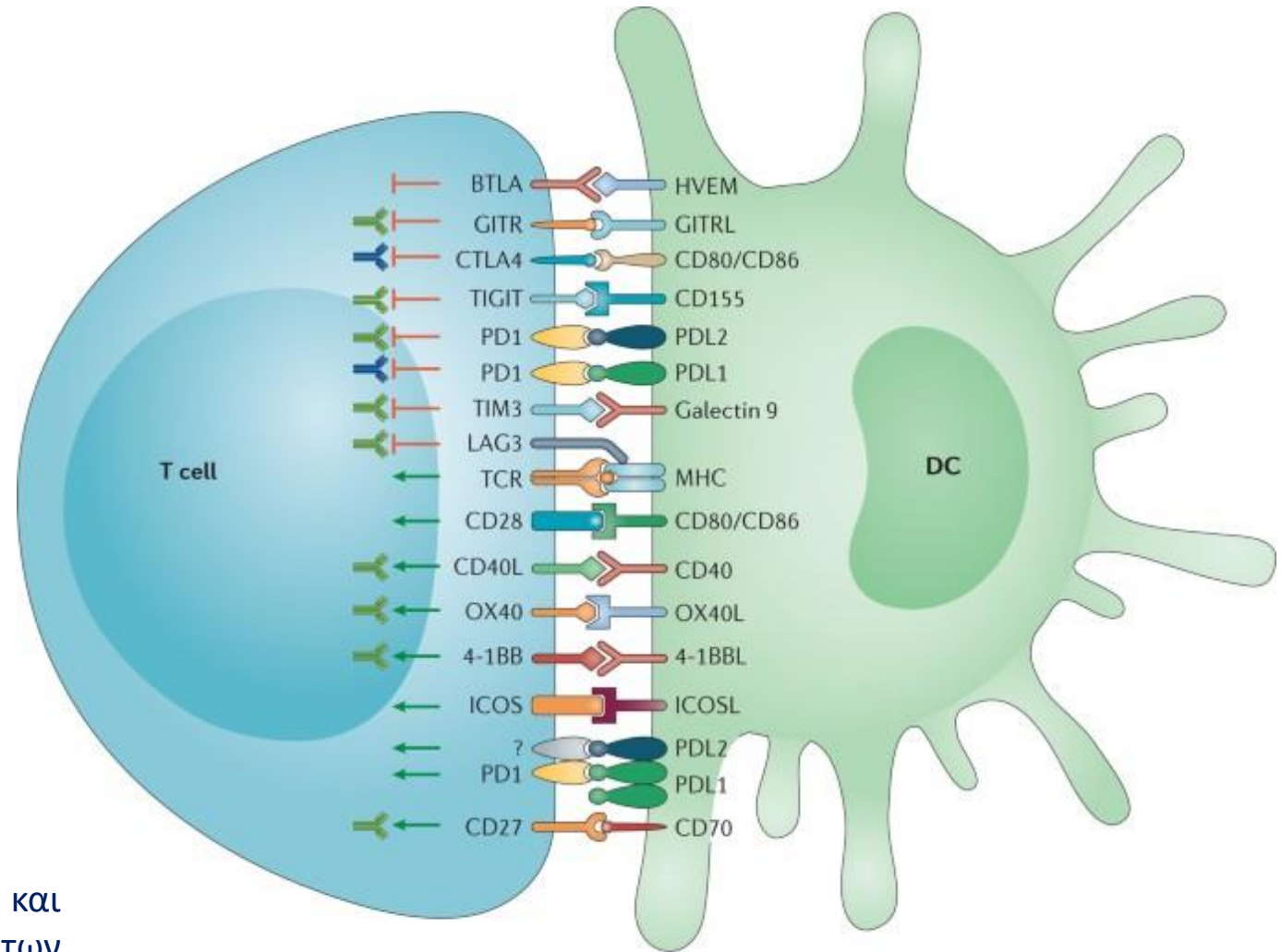
- διατήρηση της αυτοανοχής
- ρύθμιση του μεγέθους των ανοσολογικών αποκρίσεων των T κυττάρων (κυρίως) στους περιφερικούς ιστούς
- ελαχιστοποίηση της παράπλευρης βλάβης του ιστού



«εξάντληση» των T κυττάρων



*Πολλά παθογόνα (Plasmodium, HIV, HBV, M. tuberculosis) και καρκίνοι προάγουν ανασταλτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω των immune checkpoint μορίων για να ξεφύγουν από τον ανοσοποιητικό σύστημα.

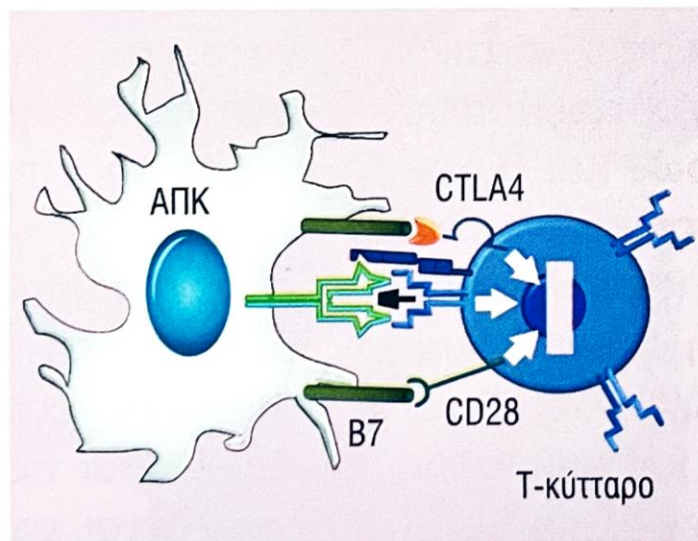


Nature Reviews | Immunology

Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)

- μέλος της υπερικογένειας των ανοσοσφαιρινών
- εκφράζεται από ενεργοποιημένα T κύτταρα μαζί με τη συνδιεγερτική πρωτεΐνη των T κυττάρων CD28
- Και τα δύο μόρια συνδέονται με CD80 και CD86 σε DCs, αλλά το **CTLA4** συνδέεται με **μεγαλύτερη συγγένεια από το CD28**

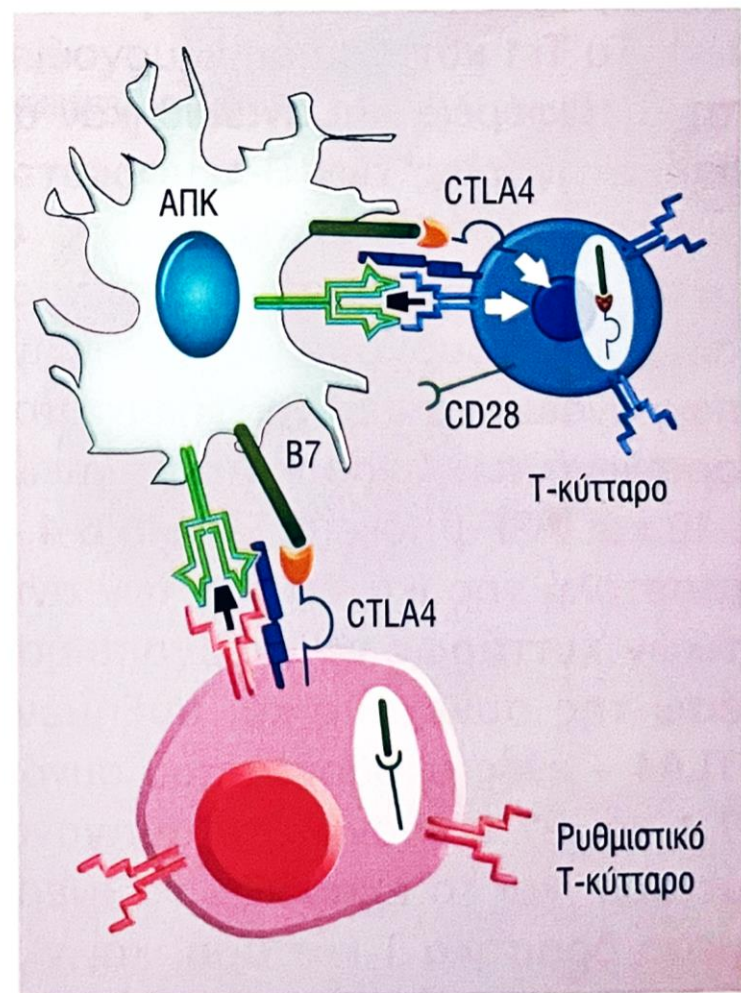
A. Εσωτερικό ανασταλτικό σήμα



Δέσμευση σήματος →
Αναστολή της ενεργοποίησης του T-κυττάρου

ΑΠΚ = Αντιγόνοπαρουσιαστικό κύτταρο

B. Δέσμευση και απομάκρυνση του B7 από το ΑΠΚ



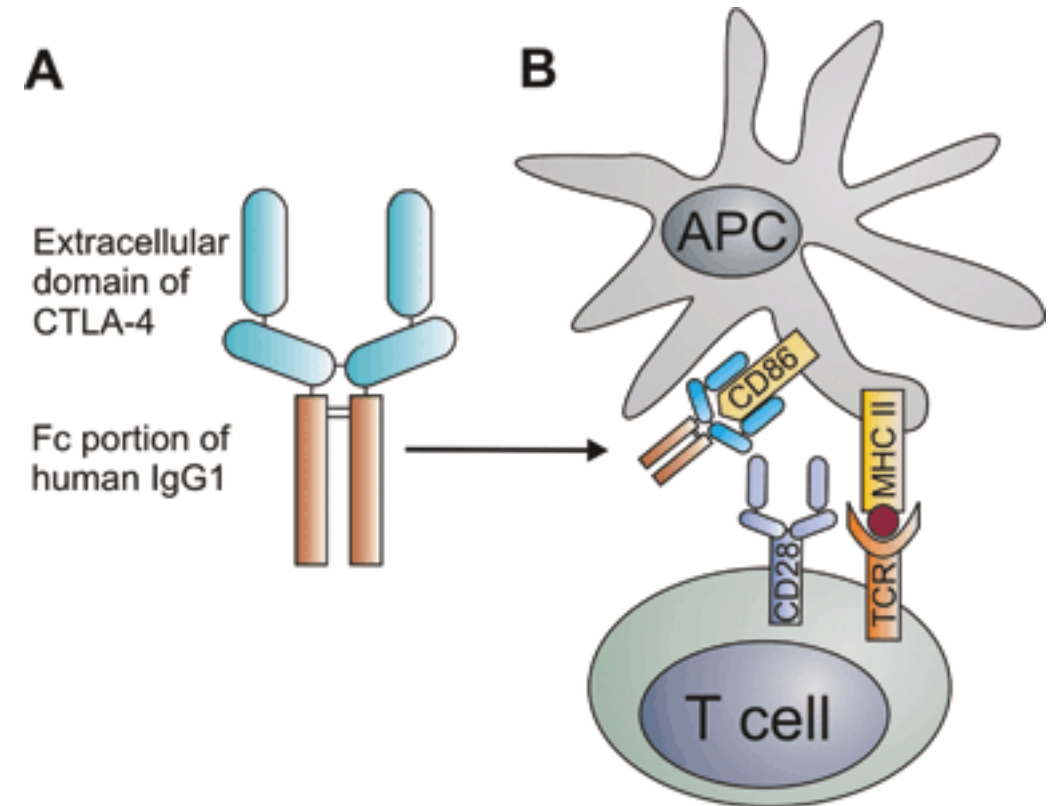
Ελαττωμένη συνδιέγερση μέσω B7 →
Αναστολή ενεργοποίησης του T-κυττάρου

The evolving clinical profile of abatacept (CTLA4–Ig): a novel co-stimulatory modulator for the treatment of rheumatoid arthritis

[Eric M Ruderman](#)^{✉1} and [Richard M Pope](#)¹

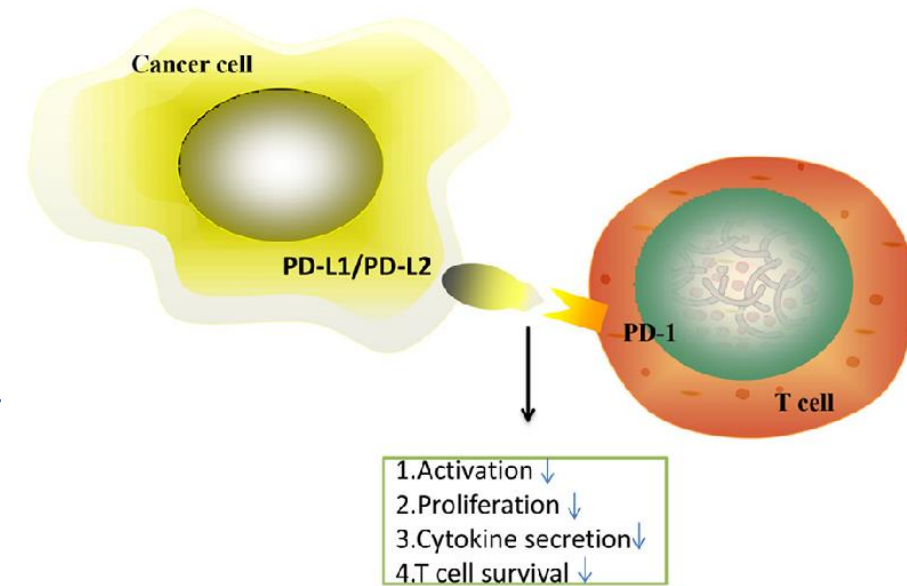
Mechanisms of action that may ameliorate RA:

1. Blocking CD28 costimulation – Suppression of T cell responses
2. Depletion of B7 (CD80/CD86)-expressing cells

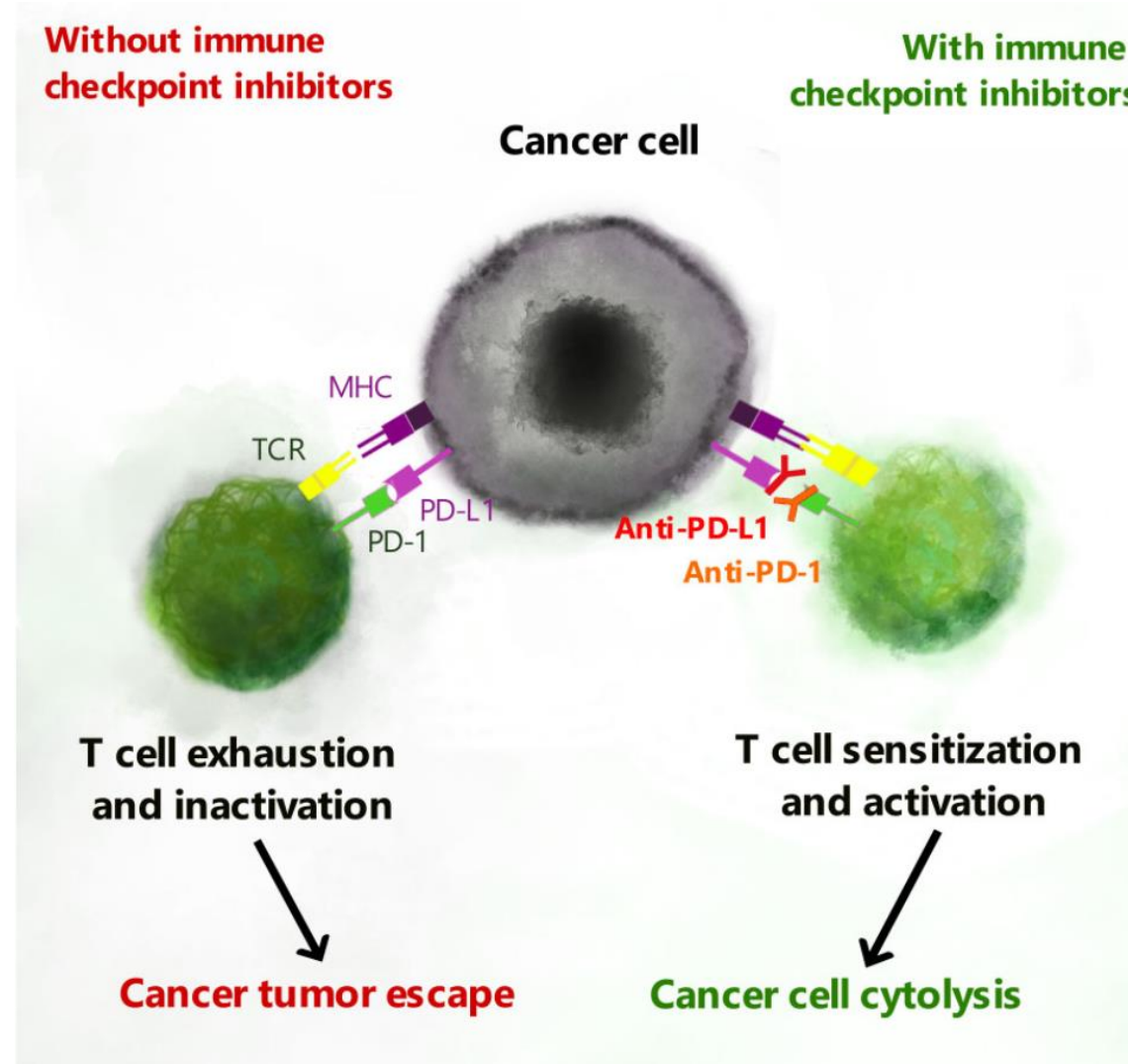


Programmed cell death protein 1 (PD-1)

- Ο υποδοχέας PD-1 εκφράζεται σε T, B κύτταρα, NK κύτταρα, DCs και ενεργοποιημένα μονοκύτταρα
- Αρχικά, θεωρήθηκε ότι είχε σχέση με τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο αλλά σήμερα ξέρουμε ότι δεν έχει σχέση με την απόπτωση των T κυττάρων
- Έχει 2 συνδέτες: PD-L1 (APCs & άλλα κύτταρα) και PD-L2 (μόνο σε APCs)
- Η σύνδεση PD-1 με τους συνδέτες οδηγεί σε :
 1. Εξασθένηση της σηματοδότησης μέσω TCR
 2. Αναστολή της επέκτασης του πληθυσμού των T κυττάρων
 3. T-κυτταρική απενεργοποίηση



Μηχανισμός δράσης immune checkpoint inhibitors



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 was awarded jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo "for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation"



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud
James P. Allison
Prize share: 1/2



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud
Tasuku Honjo
Prize share: 1/2

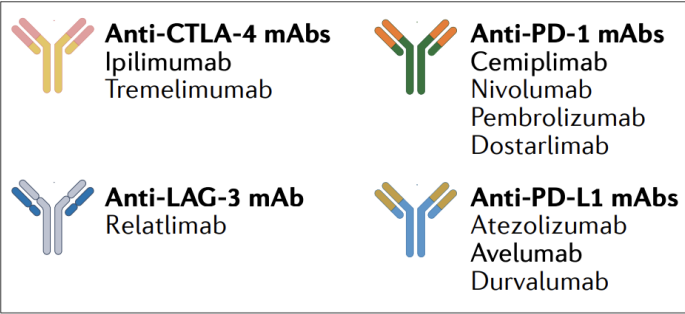


Table 1 Current approval of immune-checkpoint inhibitors				
ICI	Mechanism of action	Indications	EMA approval	FDA approval
Ipilimumab (Yervoy)	Anti-CTLA-4	Melanoma (unresectable or metastatic), monotherapy	07/2011	03/2011
		Melanoma, (unresectable or metastatic) ^a	05/2016	10/2015
		Renal-cell carcinoma ^a	01/2019	04/2018
		Non-small-cell lung carcinoma ^a	11/2020	05/2020
		Unresectable malignant pleural mesothelioma ^a	06/2021	10/2020
		dMMR/MSI-H colorectal cancer ^a	06/2021	07/2018
		Hepatocellular carcinoma ^a	n/a	03/2020
		Oesophageal squamous cell carcinoma ^a	03/2022	05/2022
Nivolumab (Opdivo)	Anti-PD-1	Advanced melanoma	06/2015	12/2014
		Advanced melanoma (adjuvant)	07/2018	12/2017
		Non-small-cell lung carcinoma	10/2015	03/2015
		Renal-cell carcinoma	04/2016	11/2015
		Classic Hodgkin lymphoma	11/2016	05/2016
		Head and neck squamous-cell carcinoma	04/2017	11/2016
		Urothelial cancer	06/2017	02/2017
		Urothelial cancer (adjuvant)	02/2022	08/2021
		Hepatocellular carcinoma	n/a	09/2017
		Squamous-cell carcinoma of oesophagus	11/2020	06/2020
		dMMR/MSI-H colorectal cancer	06/2021	08/2017
		Gastric, oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer	10/2021	04/2021
Pembrolizumab (Keytruda)	Anti-PD-1	Advanced melanoma	07/2015	09/2014
		Advanced melanoma (adjuvant)	12/2018	02/2019
		Non-small-cell lung carcinoma	07/2016	10/2015
		Classic Hodgkin lymphoma	05/2017	03/2017
		Urothelial cancer	08/2017	05/2017
		Head and neck squamous-cell carcinoma	09/2018	08/2016
		Cervical cancer	04/2022	06/2018
		Primary mediastinal large B cell lymphoma	n/a	06/2018
		Hepatocellular carcinoma	n/a	11/2018
		Merkel-cell carcinoma	n/a	12/2018
		Renal-cell carcinoma	08/2019	04/2019
		Squamous-cell carcinoma of oesophagus	n/a	07/2019
		Advanced cutaneous squamous-cell carcinoma	n/a	06/2020
		MMR/MSI-H colorectal cancer	01/2021	06/2020
		Gastric, oesophageal and oesophageal junction cancer	06/2021	09/2017
		Triple-negative breast cancer	10/2021	11/2020
		Endometrial carcinoma	11/2021	09/2019
Cemiplimab (Libtayo)	Anti-PD-1	Advanced cutaneous squamous-cell carcinoma	06/2019	09/2018
		Locally advanced or metastatic basal-cell carcinoma	06/2021	02/2021
		Non-small-cell lung carcinoma	06/2021	02/2021
Dostarlimab (Jemperli)	Anti-PD-1	Recurrent or advanced dMMR endometrial cancer	04/2021	04/2021
		dMMR recurrent or advanced solid tumors	n/a	08/2021
Avelumab (Bavencio)	Anti-PD-L1	Merkel-cell carcinoma	07/2017	03/2017
		Urothelial cancer	n/a	05/2017
		Renal-cell carcinoma	09/2019	05/2019
Atezolizumab (Tecentriq)	Anti-PD-L1	Urothelial cancer	07/2017	05/2016
		Non-small-cell lung carcinoma	07/2017	10/2016
		Advanced bladder cancer	n/a	04/2017
		Triple-negative breast cancer	06/2019	n/a
		Small-cell lung cancer	n/a	03/2019
Durvalumab (Imfinzi)	Anti-PD-L1	Hepatocellular carcinoma	11/2020	05/2020
		Non-small-cell lung carcinoma	09/2018	02/2018
		Small-cell lung cancer	n/a	03/2020
Relatlimab combined with nivolumab (Opdualag)	Anti-LAG-3	Melanoma (unresectable or metastatic)	n/a	03/2022

Smyth MJ, Teng MW. 2018 Nobel Prize in physiology or medicine. Clin Transl Immunology. 2018 Oct 24;7(10):e1041

Tison, A., Garaud, S., Chiche, L., Cornec, D., & Kostine, M. (2022). Immune-checkpoint inhibitor use in patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases. Nature reviews. Rheumatology, 18(11), 641–656.

Immunotherapy : a double-edged sword

Ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού
για να επιτεθούν στα καρκινικά κύτταρα

ΑΛΛΑ

Δημιουργία ή ενεργοποίηση αυτοδραστικών
Τ-κυττάρων, που οδηγούν σε φλεγμονώδεις &
αυτοάνοσες εκδηλώσεις (immune-related AEs-irAEs)

NEUROLOGIC

- Posterior Reversible Encephalopathy
- Neuropathy
- Guillian-Barre Syndrome
- Myelopathy
- Autoimmune Encephalitis
- Aseptic Meningitis
- Myasthenia gravis
- Transverse Myelitis
- Non-specific symptoms: headache, tremor, lethargy, memory disturbance, seizure

RESPIRATORY

- Cough/dyspnea
- Laryngitis
- Pneumonitis
- Bronchitis
- Pleuritis
- Sarcoid-like granulomatosis

RENAL



- Tubulointerstitial nephritis
- Acute renal failure
- Lupus nephritis
- Granulomatous lesions
- Thrombotic microangiopathy

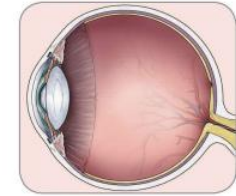
HEMATOLOGIC

- Autoimmune hemolytic anemia
- Red cell aplasia
- Thrombocytopenia
- Leukopenia/Neutropenia
- Acquired hemophilia
- Myelodysplasia

DERMATOLOGIC

- Rash/Pruritis
- Mucositis
- Psoriasis
- Vitiligo
- Bullous pemphigoid
- Steven-Johnson syndrome
- DRESS syndrome

OCULAR



- Uveitis
- Conjunctivitis
- Scleritis, episcleritis
- Optic neuritis
- Blepharitis
- Retinitis
- Peripheral ulcerative keratitis
- Vogt-Koyanagi-Harada

CARDIOVASCULAR

- Myocarditis
- Pericarditis
- Pericardial effusion
- Arrhythmia
- Hypertension
- Congestive heart failure

ENDOCRINE

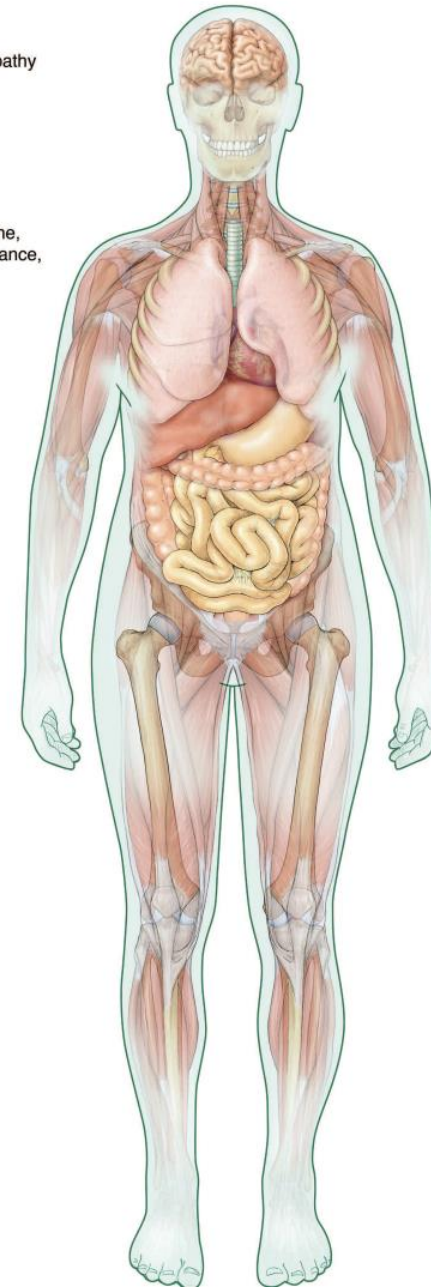
- Hyper or hypothyroidism
- Hypophysitis
- Adrenal insufficiency
- Diabetes

GASTROINTESTINAL

- Diarrhea
- Gastritis
- Colitis
- Ileitis
- Pancreatitis
- Hepatitis

RHEUMATOLOGIC

- Arthralgias/Myalgias
- Inflammatory Polyarthritis
- PMR-like
- Psoriatic Arthritis
- Oligoarthritis
- Vasculitis
- Sicca Syndrome
- Sarcoidosis
- Inflammatory myositis
- Resorptive bone lesions and fractures



Immune checkpoint inhibitors (ICIs) και προϋπάρχουσα αυτοανοσία

Λόγω του θεωρητικού κινδύνου επιδείνωσης των αυτοάνοσων εκδηλώσεων, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα αυτοάνοση νόσο αποκλείονται σε μεγάλο βαθμό από κλινικές δοκιμές των ICIs

- ✓ 95 μελέτες (23.897 ασθενείς με κακοήθειες & προϋπάρχουσα αυτοάνοση νόσο)
- ✓ Πιο συχνές κακοήθειες: πνεύμονα (30,7%), δέρματος (15,7%)
- ✓ Οι ασθενείς με αυτοάνοση νόσο ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν irAEs (RR 1,3)
- ✓ Εξάρσεις: 36% και de novo irAEs: 23%
- ✓ de novo irAEs: κολίτιδα (17%), θυρεοειδική δυσλειτουργία (11%), εξάνθημα (6%), αρθρίτιδα (5%)
- ✓ Ήπιες εξάρσεις στο 50% και συχνότερα σε ασθενείς με PsO/PsA (39%), IBD (37%) και RA (36%)
- ✓ Θεραπεία των irAEs: GCs στο 72% των περιπτώσεων
- ✓ Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ανταπόκριση στα ICIs μεταξύ ασθενών με και χωρίς αυτοάνοσα νοσήματα

Meta-Analysis > Eur J Cancer. 2024 Aug;207:114148. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114148.

Epub 2024 May 31.

A systematic review and meta-analysis of observational studies and uncontrolled trials reporting on the use of checkpoint blockers in patients with cancer and pre-existing autoimmune disease

Maria A Lopez-Olivo ¹, Johncy J Kachira ², Noha Abdel-Wahab ³, Xerxes Pundole ⁴, Jeffrey D Aldrich ⁵, Paul Carey ², Muhammad Khan ⁶, Yimin Geng ⁷, Gregory Pratt ⁷, Maria E Suarez-Almazor ⁸

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) και προϋπάρχουσα PsO/PsA

- Έως και 80% των ασθενών με PsA/PsO & καρκίνο εμφανίζουν έξαρση της προϋπάρχουσας νόσου μετά από θεραπεία με ICI
- Κυρίως έξαρση από το δέρμα με σπάνια σοβαρές εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις
- Τοπική θεραπεία, GCs και DMARDs είναι συχνά επαρκής
Η οριστική διακοπή της ανοσοθεραπείας δεν ήταν απαραίτητη στις περισσότερες περιπτώσεις
- Παθογενετικός ρόλος T κυττάρων σε PsA/PsO (adaptive immunity)
ICIs: μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν Th1 και Th17 κύτταρα (παραγωγή IL-17)

Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung DYM, Moy AP, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Dermatologic Adverse Events. J Am Acad Dermatol (2020) 83(5):1255–68.

Abdel-Wahab, N., Shah, M., Lopez-Olivo, M. A., & Suarez-Almazor, M. E. (2018). Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. Annals of internal medicine, 168(2), 121–130.

Αντιμετώπιση των de novo ρευματολογικών irAEs

1. ΜΣΑΦ και/ή αναλγητικά : αρχική θεραπεία για ήπιες έως μέτριες εκδηλώσεις

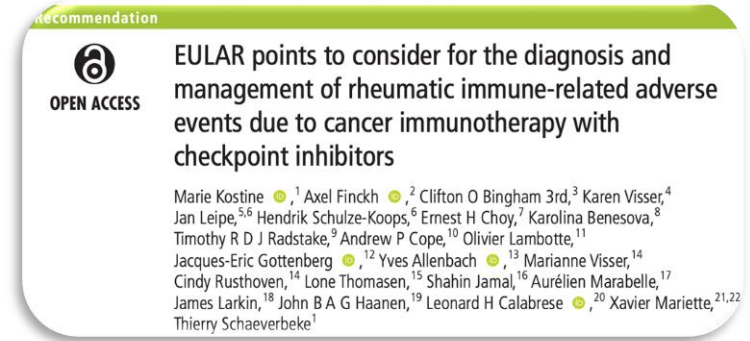
2. Ενδοαρθρικά GCs σε μονοαρθρίτιδα ή ολιγοαρθρίτιδα

3. Σε αποτυχία : συστηματικά GCs (σταδιακή μείωση στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση εντός wks ή μόλις επιτευχθεί βελτίωση, αποδεκτή δόση-στόχος ≤ 10 mg/d)

Ασθενείς που έλαβαν GCs ισοδύναμα με 10 mg/d πρεδνιζολόνης για 6 wks + anti-PD1 είχαν παρόμοια αντικαρκινική απόκριση.

Mitchell EL, Lau PKH, Khoo C, et al. Rheumatic immune-related adverse events secondary to anti-programmed death-1 antibodies and preliminary analysis on the impact of corticosteroids on anti-tumour response: A case series. Eur J Cancer. 2018;105:88-102.

Η ομάδα εργασίας δεν συνέστησε τη χρήση ώσεων μεθυλοπρεδνιζολόνης ή υψηλών δόσεων per os GCs απουσία απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών ή μυοσίτιδας



Αντιμετώπιση των de novo ρευματολογικών irAEs

4. Υπέρ των steroid - sparing agents με csDMARD (MTX, HCQ, Sulfasalazine)

5. Για ασθενείς με σοβαρές irAEs ή με ανεπαρκή ανταπόκριση σε csDMARD, μπορεί να ληφθούν υπόψιν τα bDMARDs, με τους anti-TNF (infliximab > etanercept, adalimumab) ή anti-IL-6 να είναι οι προτιμώμενες επιλογές για τη φλεγμονώδη αρθρίτιδα

6. Η μυοσίτιδα μπορεί να είναι σοβαρή irAE. Σε περίπτωση απειλητικών για τη ζωή εκδηλώσεων (προμηκικά συμπτώματα (δυσφαγία, δυσαρθρία, δυσφωνία), δύσπνοια και μυοκαρδίτιδα): υψηλές δόσεις GCs, IVIG ή/και πλασμαφαίρεση. Η διακοπή της ανοσοθεραπείας είναι πάντα απαραίτητη.

Recommendation

 OPEN ACCESS

EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors

Marie Kostine ¹, Axel Finckh ², Clifton O Bingham 3rd,³ Karen Visser,⁴ Jan Leipe,^{5,6} Hendrik Schulze-Koops,⁶ Ernest H Choy,⁷ Karolina Benesova,⁸ Timothy R D J Radstake,⁹ Andrew P Cope,¹⁰ Olivier Lambotte,¹¹ Jacques-Eric Gottenberg ¹², Yves Allenbach ¹³, Marianne Visser,¹⁴ Cindy Rusthoven,¹⁴ Lone Thomasen,¹⁵ Shahin Jamal,¹⁶ Aurélien Marabelle,¹⁷ James Larkin,¹⁸ John B A G Haanen,¹⁹ Leonard H Calabrese ²⁰, Xavier Mariette,^{21,22} Thierry Schaeferbeke¹

Αντιμετώπιση έξαρσης νόσου υπό immune checkpoint inhibitors

9.	A pre-existing autoimmune rheumatic and/or systemic disease should not preclude the use of cancer immunotherapy. Baseline immunosuppressive regimen should be kept at the lowest dose possible (for glucocorticoids, below 10 mg prednisone per day if possible). However, many patients may have a flare of the underlying condition and/or immune-related adverse events, requiring the use of glucocorticoids and/or DMARDs.	4	C	9 (1.3)
----	---	---	---	---------

Kostine M, Finckh A, Bingham CO, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:36-48.

> Ann Intern Med. 2018 Jan 16;168(2):121-130. doi: 10.7326/M17-2073. Epub 2018 Jan 2.

Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review

Noha Abdel-Wahab ¹, Mohsin Shah ¹, Maria A Lopez-Olivo ¹, Maria E Suarez-Almazor ¹

123 ασθενείς με προϋπάρχοντα
αυτοάνοσα νοσήματα

- ✓ 41% με επιδείνωση υποκείμενης νόσου
- ✓ 25% irAEs (πιο συχνά κολίτιδα & υποφυσίτιδα)
- ✓ 9% είχε και τα δύο
- ✓ Baseline ανοσοτροποποιητική αγωγή σχετίστηκε με λιγότερες irAEs (59% vs 83%)
- ✓ 62% υψηλές δόσεις GCs και 16% + DMARD ή άλλα ανοσοκατασταλτικά

Σε ιστορικό κακοήθειας ?

Στις κατευθυντήριες γραμμές του Ευρωπαϊκού Φόρουμ Δερματολογίας για την PsO:
Anti-TNF, anti-IL12/23, anti-IL17 & anti-IL23 μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με PsO + ιστορικό Ca μετά από συζήτηση με θεράποντα ογκολόγο

Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—part 1: treatment and monitoring recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34(11): 2461–98.

Review > J Dermatolog Treat. 2022 Aug;33(5):2495–2502.
doi: 10.1080/09546634.2021.1970706. Epub 2021 Aug 30.

Biologic treatment for psoriasis in cancer patients: should they still be considered forbidden?

Luca Mastorino ¹, Paolo Dapavo ¹, Gianluca Avallone ¹, Martina Merli ¹, Caterina Cariti ¹, Marco Rubatto ¹, Valentina Pala ¹, Pietro Quaglinò ¹, Simone Ribero ¹

- ✓ Η θεραπεία με bDMARDs ήταν ασφαλής
- ✓ Η πρόοδος νόσου δεν σχετίστηκε με τη θεραπεία
- ✓ Οι συγγραφείς δήλωσαν ότι οι ασθενείς με PsO με κακοήθεια στο παρελθόν σε ύφεση μπορούν να αντιμετωπιστούν με anti-TNF, anti-IL17 και anti-IL23



OPEN ACCESS

Recommendation

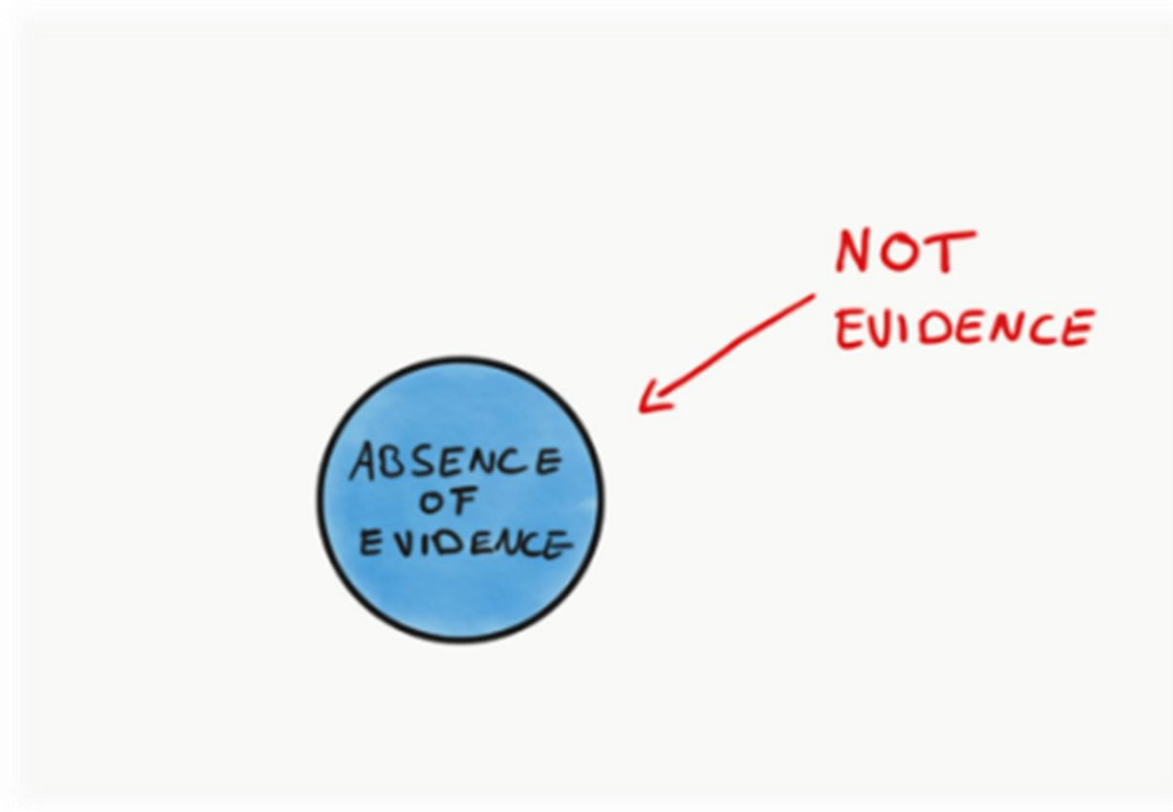
2024 EULAR points to consider on the initiation of targeted therapies in patients with inflammatory arthritis and a history of cancer

6	When targeted antirheumatic therapy is indicated in patients with a history of solid cancer*, TNF inhibitors may be preferred over other treatment options	4	9.2 (1.3)
---	--	---	-----------

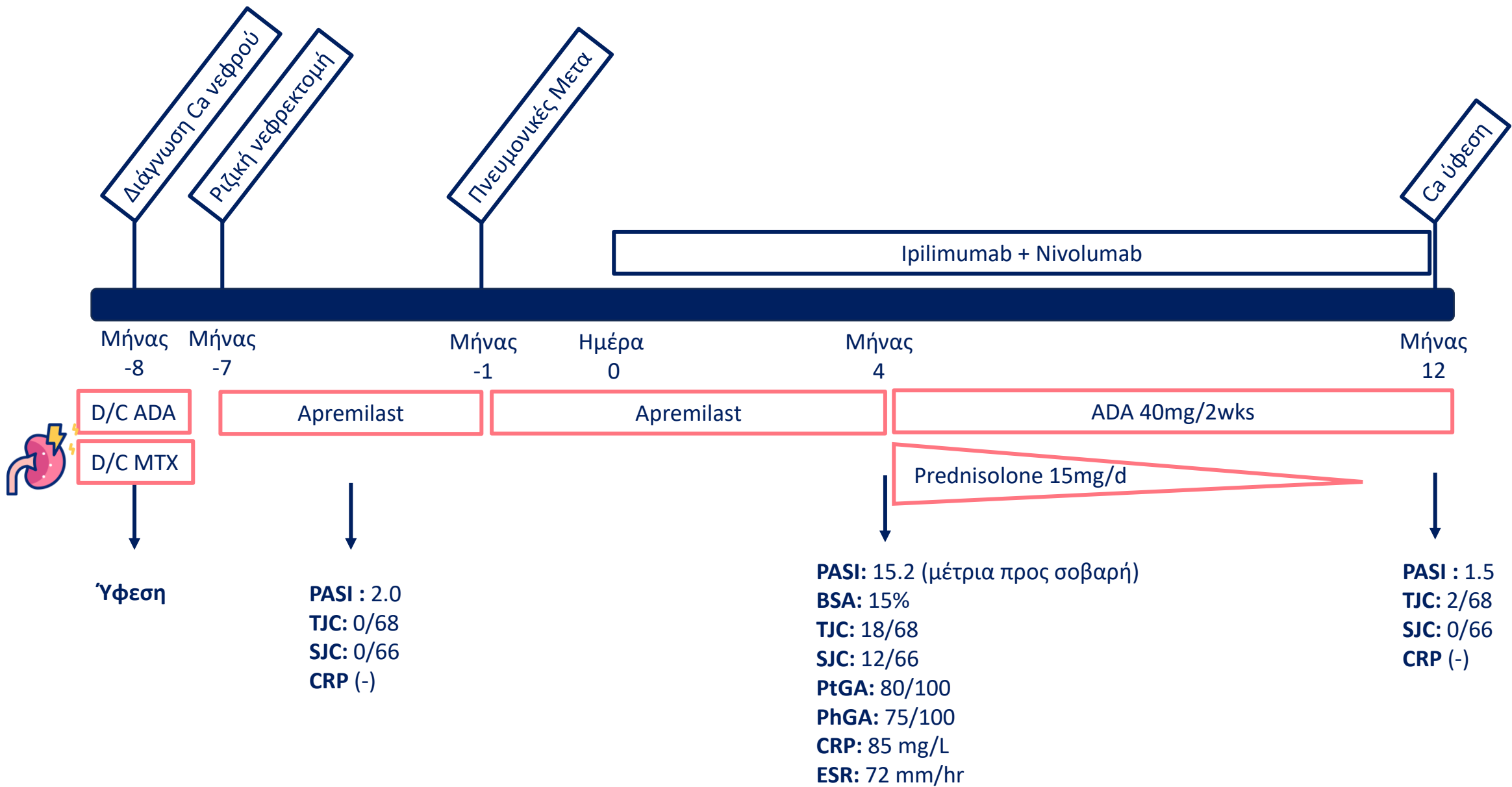
Σε ενεργό κακοήθεια ?



Ελλιπή δεδομένα (expert opinion, case series, retrospective studies)



Πορεία Νόσου



Treatments

**RMD
Open**

Rheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

CLINICAL CASE

Successful management of pre-existing psoriatic arthritis through targeting the IL-23/IL-17 axis in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy: a case series

Yuanteng Jeff Li ¹, Pavlos Msaouel,² Matthew Campbell,² Patrick Hwu,³ Adi Diab,³ Sang T. Kim ^{1,4}



JAAD Case Reports

Volume 56, February 2025, Pages 33-37



Articles from the oncodermatology special issue

IL-23 inhibitor treatment of immune checkpoint inhibitor-associated psoriasis: Case series and review of literature

Natalie Bourand MS ^a, Drew Kuraitis MD, PhD ^{b c}, Bethany Lema MD ^b, Susan Pei MD ^b  

Ο ρόλος του άξονα IL-23/IL-17 στον καρκίνο είναι αμφιλεγόμενος

Η IL-17 υποστηρίζει την ανάπτυξη του όγκου:

- 1) αγγειογένεση του όγκου
- 2) ενεργοποίηση της οδού IL-6/STAT3
(βασική για ανάπτυξη & εξέλιξη των καρκινικών κυττάρων)

Η IL-17 αναλαμβάνει έναν αντικαρκινικό ρόλο:

- 1) στρατολογεί DCs στις θέσεις του όγκου
- 2) διεγείρει την έκφραση CXCL9 και CXCL10 σε καρκινικά κύτταρα, που προσελκύουν CD8+ T και Th1 κύτταρα



Η υπερέκφραση IL-23 από DCs, T κύτταρα ή καρκινικά κύτταρα έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την ανοσία κατά του καρκίνου

Η γενετική ή φαρμακολογική απαλοιφή της IL-23 έχει βρεθεί ότι μετριάζει σημαντικά την ογκογένεση σε πειραματικά μοντέλα καρκινογένεσης αυξάνοντας τη διείσδυση CD8+ T κυττάρων στους όγκους

Checkpoint inhibitors in autoimmune disease: More flares, better cancer outcomes

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York

JAMA Oncology

Association Between Toxic Effects and Survival in Patients With Cancer and Autoimmune Disease Treated With Checkpoint Inhibitor Immunotherapy

Catherine Young Han, BS¹; Conall Fitzgerald, MD, MSc¹; Mark Lee, MD¹; *et al*

Η θεραπεία των εξάρσεων με DMARDs μπορεί να μειώσει τις ανοσολογικές αποκρίσεις του όγκου και να επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητα των ICIs?

Review > Front Oncol. 2022 Aug 23;12:928390. doi: 10.3389/fonc.2022.928390.
eCollection 2022.

The effects of glucocorticoids and immunosuppressants on cancer outcomes in checkpoint inhibitor therapy

Sebastian Bruera¹, Maria E Suarez-Almazor²

Τα GCs έχουν πλειοτροπικές επιδράσεις στα ανοσοκύτταρα:

- Αύξηση παραγωγής και δραστηριότητας των Treg
 - Αναστολή TCR σηματοδότησης
 - Μείωση λειτουργίας των T effector cells
- Immune checkpoint upregulation (CTLA-4, PD-1, TIM-3 και LAG-3)

Όχι μεγάλη αρνητική επίδραση στη συνολική επιβίωση (εξαίρεση υψηλές δόσεις και πρόωπη χρήση τους-εντός 60 d από την έναρξη του ICI)

csDMARDs:

- Ετερογενείς μηχανισμούς δράσης με δύσκολη πρόβλεψη των πιθανών αλληλεπιδράσεών τους με τα ICI
- Χρήσιμα σε irAEs (αρθρώσεις, δέρμα) χωρίς να διακυβεύεται η ανοσολογική απάντηση στους όγκους
- Σημαντικό μειονέκτημα: η καθυστέρηση στην έναρξη της απόκρισης (εβδομάδες ή μήνες)

The effects of glucocorticoids and immunosuppressants on cancer outcomes in checkpoint inhibitor therapy

Sebastian Bruera ¹, Maria E Suarez-Almazor ²

Anti-IL6:

- IL-6: κακός προγνωστικός δείκτης στο μελάνωμα
- Αυξημένα επίπεδα IL-6 σε ασθενείς με Ca, και σε ασθενείς με ανοσολογική τοξικότητα από ανοσοθεραπεία (CAR-T ή ICI)
- Anti-IL6 στη θεραπεία των irAEs: χωρίς επιβλαβείς επιπτώσεις στα ογκολογικά αποτελέσματα

Anti-TNF:

- Προκλινικές μελέτες του TNF και anti-TNF δείχνουν ποικίλες επιδράσεις στα καρκινικά κύτταρα και την ανοσία των όγκων : μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του ICI στη θεραπεία των irAEs ?
- Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η προσθήκη anti-TNF μπορεί να ενισχύσει την ανταπόκριση έναντι των όγκων όταν συνδυάζεται με ανοσοθεραπεία

Το νέο παράδειγμα συνδυασμού bDMARDs με ICIs

Ασθενής με σημαντική ανταπόκριση του όγκου στην ανοσοθεραπεία **ΑΛΛΑ** με μέτριες - σοβαρές irAEs/εξάρσεις προϋπάρχοντος αυτοάνοσου νοσήματος

Review > [Front Med \(Lausanne\)](#). 2022 Jun 30;9:906098. doi: 10.3389/fmed.2022.906098. eCollection 2022.

Co Treatment With Biologic Agents and Immunotherapy in the Setting of irAEs of Difficult Management

Virginia Robles-Alonso ¹, Fernando Martínez-Valle ², Natalia Borruei ^{1 3}

ESMO ANNALS OF ONCOLOGY DRIVING INNOVATION IN ONCOLOGY

ESMO Journals Articles Publish Topics Multimedia About Contact Subscribe

ABSTRACT ONLY • Volume 33, Supplement 7, S936-S937, September 2022 • [Open Archive](#)

846P Triple combination of ipilimumab + nivolumab + anti-TNF in treatment naive melanoma patients: Final analysis of TICIMEL, a phase Ib prospective clinical trial

[N. Meyer](#)¹ • [A. Lusque](#)² • [M. Virazels](#)³ • ... • [C. Colacios](#)³ • [A. Montfort](#)³ • [B. Ségui](#)³ ... [Show more](#)

Η συνδυαστική θεραπεία επιτρέπει:

- ✓ διατήρηση θεραπείας με ICI
- ✓ μικρότερη χρήση GCs,
- ✓ βελτίωση ασφάλειας και ποιότητας ζωής των ασθενών

Συνέχιση επιτυχούς
ανοσοθεραπείας ?



Decoupling αποτελεσματικότητας - τοξικότητας:
επίσης ωφέλιμο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αυτοάνοση νόσο

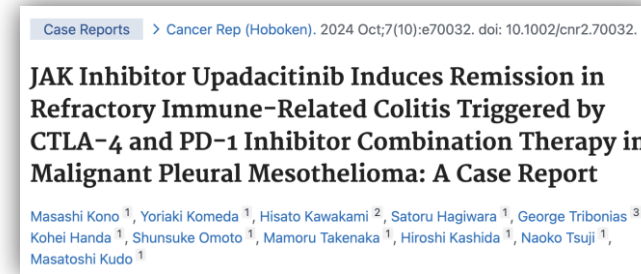
Interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab to reduce immune-related toxicity with ipilimumab and nivolumab in metastatic melanoma.

Authors: [Jeffrey S. Weber](#), [Amrutesh Puranik](#), [Teruyuki Mitzutani](#), [Tomoaki Muramatsu](#), [Judith D. Goldberg](#), [Janice M. Mehnert](#), [Xiaochun Li](#), ... [SHOW ALL ...](#), and [Ryan J. Sullivan](#) | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

Publication: Journal of Clinical Oncology • [Volume 42, Number 16 suppl](#) • https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.9538

Expert opinion

Πιθανός ρόλος των JAKi



Αξιοσημείωτα πλεονεκτήματα των JAKis

iRAEs: δυσλειτουργία πολλαπλών κυτταροκινών

JAKis: στοχεύουν ένα ευρύ φάσμα οδών κυτταροκινών (Tofacitinib: καταστολή σηματοδότησης IL-2, IL-6 και INF)

Περιορισμένες ανησυχίες για την ασφάλεια (μικρή διάρκεια χορήγησης, συχνή συγχορήγηση υψηλών δόσεων GCs)

Συνδυασμός JAKi με ICIs ?

Clinical Trial > Science. 2024 Jun 21;384(6702):eade8520. doi: 10.1126/science.ade8520. Epub 2024 Jun 21.

JAK inhibition enhances checkpoint blockade immunotherapy in patients with Hodgkin lymphoma

Jaroslav Zak ¹, Isaraphorn Pratumchai ^{1 2}, Brett S Marro ¹, Kristi L Marquardt ¹, Reza Beheshti Zavareh ³, Luke L Lairson ³, Michael B A Oldstone ¹, Judith A Varner ⁴, Livia Hegerova ⁵, Qing Cao ⁶, Umar Farooq ⁷, Vaishalee P Kenkre ⁸, Veronika Bachanova ^{# 9}, John R Teijaro ^{# 1}

Φάσης I: Ruxolitinib + nivolumab σε 19 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό HL

- Συνολικό ποσοστό επιβίωσης 87% στα 2 έτη vs 23,8% με μονοθεραπεία !!
- Βελτιωμένες ανοσολογικές αποκρίσεις έναντι του όγκου

Science

Current Issue First release papers Archive About Submit manuscript

HOME > SCIENCE > VOL. 384, NO. 6702 > COMBINED JAK INHIBITION AND PD-1 IMMUNOTHERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

RESEARCH ARTICLE | CLINICAL TRIALS

Combined JAK inhibition and PD-1 immunotherapy for non-small cell lung cancer patients

DIVIJ MATHEW, MELINA E. MARMARELIS, CAITLIN FOLEY, JOSHUA M. BAUMIL, DARWIN YE, REEM GHINNAGOW, SHIN FOONG NGIOW, MAX KLAPHOLZ, SOYEONG JUN, [...] AND ANDY J. MINN +12 authors Authors Info & Affiliations

Φάσης II: Itacitinib + pembrolizumab σε 21 ασθενείς με NSCLC

- Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη σχεδόν 2 ετών, σημαντικά μεγαλύτερη από τους 6,5 - 10,3 μήνες που παρατηρήθηκαν μόνο με pembrolizumab σε άλλες δοκιμές
- Η συνδυαστική θεραπεία οδήγησε σε σημαντική αύξηση CD8+ T-κυττάρων και μειωμένη εξάντληση T-κυττάρων

Συνδυασμός JAKi με ICIs ?

Οι μηχανισμοί που διέπουν την αυξημένη αποτελεσματικότητα JAKi + ICI είναι πολύπλευροι:

- 1) **Αντιστροφή της εξάντλησης των T-κυττάρων** (χρόνια φλεγμονή, επίμονη σηματοδότηση IFN εντός του όγκου)
- 2) **Ρύθμιση μικροπεριβάλλοντος του όγκου** (μείωση δραστηριότητας Tregs, ενίσχυση ενεργοποίησης & πολλαπλασιασμού CD8+ T-κυττάρων)
- 3) **Ενίσχυση της παρουσίασης αντιγόνου**

ICI: ενίσχυση ικανότητας ανοσοποιητικού συστήματος να αναγνωρίζει και να επιτίθεται στα καρκινικά κύτταρα

JAKi: τροποποίηση μικροπεριβάλλοντος για μείωση παραγόντων που περιορίζουν αυτήν την απόκριση

Πολλά υποσχόμενη στρατηγική για ενίσχυση της ανοσίας κατά των όγκων και υπερνίκηση της αντοχής στην ανοσοθεραπεία

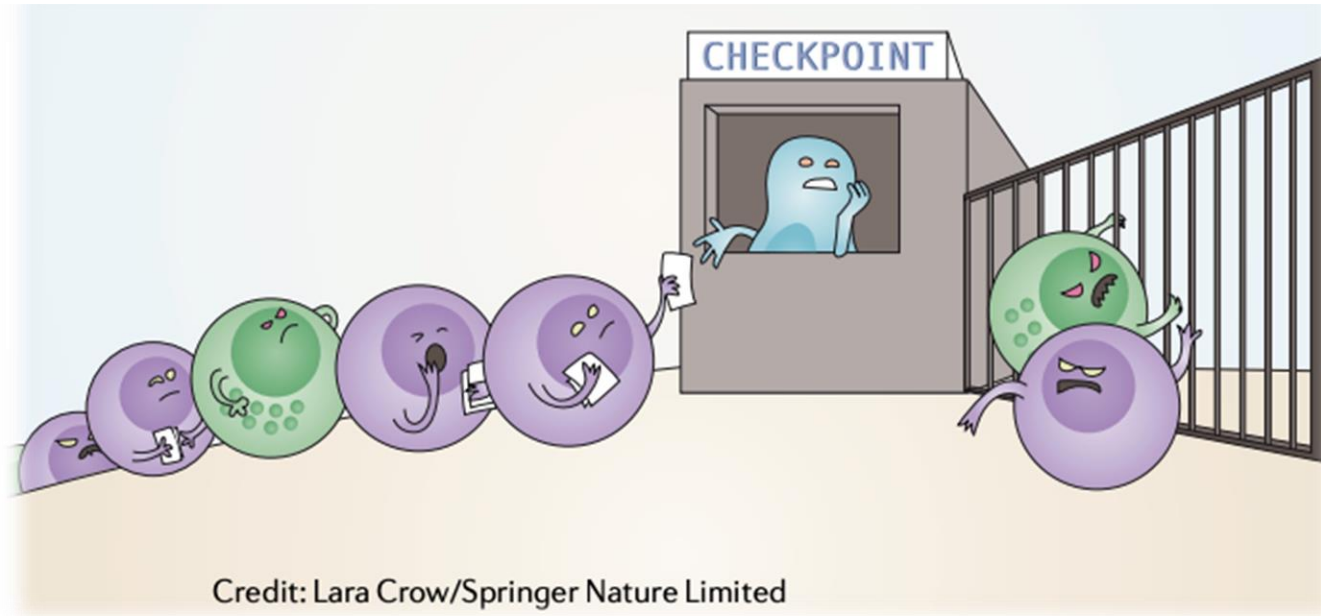
Take-home messages



- Οι **immune checkpoint inhibitors** έχουν αλλάξει την θεραπεία & πρόγνωση πολλών κακοηθειών
- Η χρήση τους σε ασθενείς με **προϋπάρχουσα αυτοανοσία (PsO/PsA)** συνδέεται συχνά με **εξάρσεις ή/και de novo irAEs**
- Σε PsO/PsA, έως και **80% των ασθενών** εμφανίζουν έξαρση, κυρίως από το δέρμα, και σπανιότερα σοβαρή αρθρίτιδα
- Στις περισσότερες περιπτώσεις, η **διακοπή της ανοσοθεραπείας δεν είναι απαραίτητη**· οι εξάρσεις μπορούν να ελεγχθούν με ΜΣΑΦ, GCs, DMARDs ή bDMARDs (TNFi ή IL-6i)
- Η **συνεχιζόμενη ανοσοθεραπεία** με παράλληλη ρύθμιση της αυτοανοσίας βελτιώνει την επιβίωση και την **ποιότητα ζωής (θεραπείες συνδυασμού ICIs+bDMARDs)**
- Νέα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η στόχευση του **άξονα IL-23/IL-17 ή και JAKi**, μπορεί να επιτρέψουν αποτελεσματική και ασφαλή διαχείριση (απαιτούνται περισσότερες μελέτες)
- Χρειάζεται **στενή συνεργασία ρευματολόγου–ογκολόγου** για εξατομικευμένη αντιμετώπιση και βελτίωση της φροντίδας των ασθενών αυτών

IMMUNOTHERAPY

Checkpoint ahead – be prepared to stop!



Σας ευχαριστώ πολύ !