

GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ con il Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

ATS Pavia

Aula Magna "C. Golgi"
& WEBINAR

24 maggio 2023

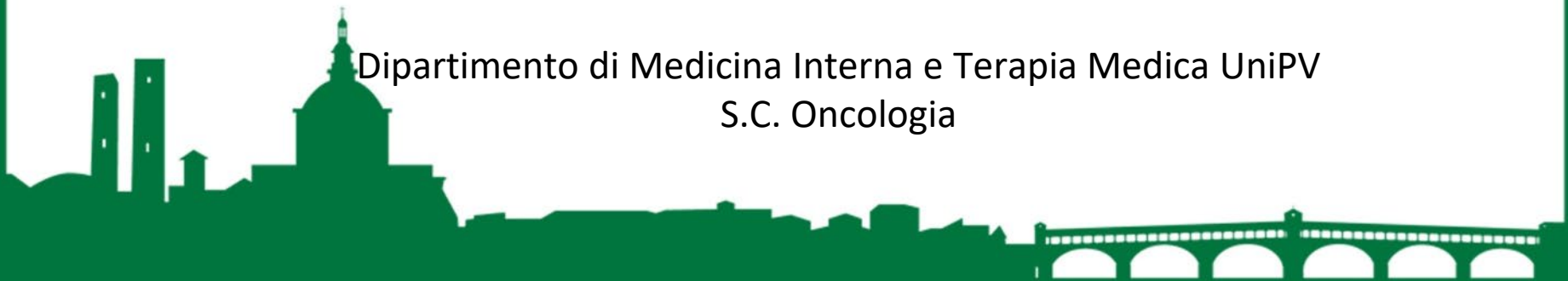
Caso di neoplasia polmonare

Francesco Agustoni

Giulia Galli

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica UniPV

S.C. Oncologia



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

- Fattori di rischio:
 - Pregresso tabagismo (20 pack-year, stop nel 2011)
- Anamnesi patologica remota:
 - osteoporosi
 - dislipidemia
 - sindrome depressiva
- Terapia domiciliare:
 - ezetimibe/simvastatina
 - venlafaxina
 - calcio/colecalciferolo

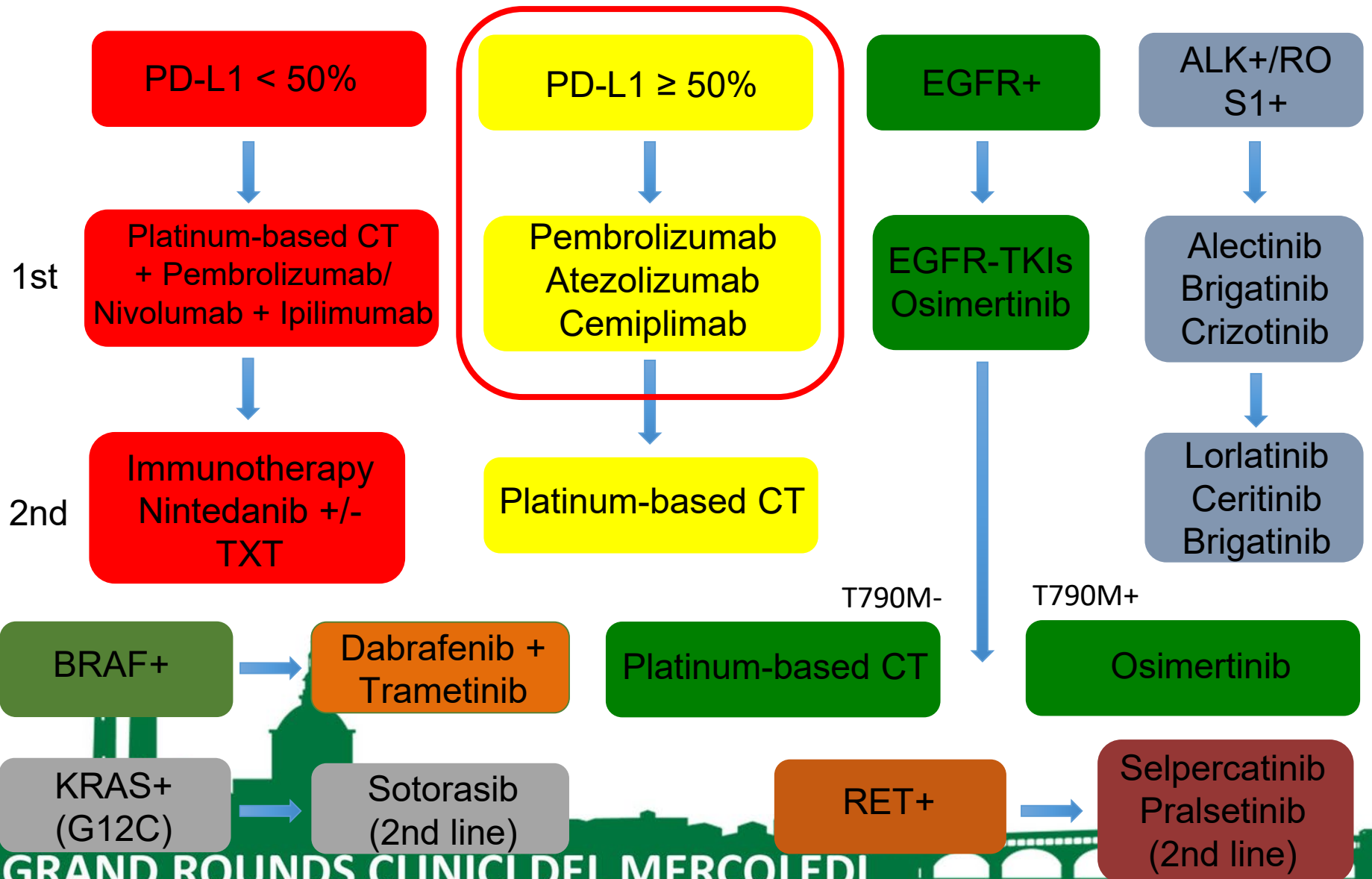


Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

- **08/2021** Riscontro **TC e PET** di lesione del LSD con localizzazioni linfonodali ilo-mediastiniche e scheletrica all'emibacino sinistro. Stadio cT3 cN2 cM1 (IV).
- **10/08/2021** Agobiopsia percutanea polmonare TC-guidata. El: adenocarcinoma TTF1+. EGFR, ALK, ROS-1, BRAF WT; PD-L1 TPS>50%.



Metastatic NSCLC in 2023



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

- **15/09/2021** Avvio di terapia di prima linea con **pembrolizumab 200 mg d1 q21**.
- **23/11/2021** TC **tb** di rivalutazione dopo 4 cicli: RP polmonare e linfonodale, stabile la lesione ossea.



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

Agosto 2021



Novembre 2021



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

- **06/12/2021** Switch a schedula **pembrolizumab 400 mg q6w.**
- **18/01/2022** Avvio di terapia ricalcificante ossea con denosumab.
- **15/02/2022 TC tb** di rivalutazione dopo 6 cicli di pembrolizumab: RP mantenuta; comparsa di addensamenti polmonari in parte a vetro smerigliato, peribroncovasali o periferici, in alcuni casi con aspetto «ad atollo» o circondate da ispessimento settale interlobulare, in prima ipotesi riferibili a polmonite organizzativa.
- **02/2022 Visita oncologica:** paziente sintomatica per tosse stizzosa e dispnea per sforzi moderati. sO₂ 95% in AA. Prescritto prednisone p.o. 1 mg/kg (50 mg tot) a scalare nell'arco di 3 settimane. **Sospesa terapia con pembrolizumab.**



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

Febbraio 2022



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

- **15/03/2022 TC torace s/mdc** di controllo: pressoché risolte le componenti a vetro smerigliato e «ad atollo», persiste modica componente solida. Malattia stabile.
- **03/2022 Visita oncologica:** quadro clinico risolto, paziente asintomatica. sO₂ 98% in AA. Sospeso steroide. Riavvia pembrolizumab con schedula q21.
- **06/04/2022** 7° ciclo di **pembrolizumab 200 mg d1 q21.**
- **14/04/2022** Comparsa di febbre e tosse secca refrattarie a levofloxacina. Agli esami ematici, non leucocitosi, PCR 7 mg/dL, PCT negativa. All'**Rx torace**, aspetto più consolidato ed esteso degli addensamenti a destra.



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

Marzo 2022



Aprile 2022



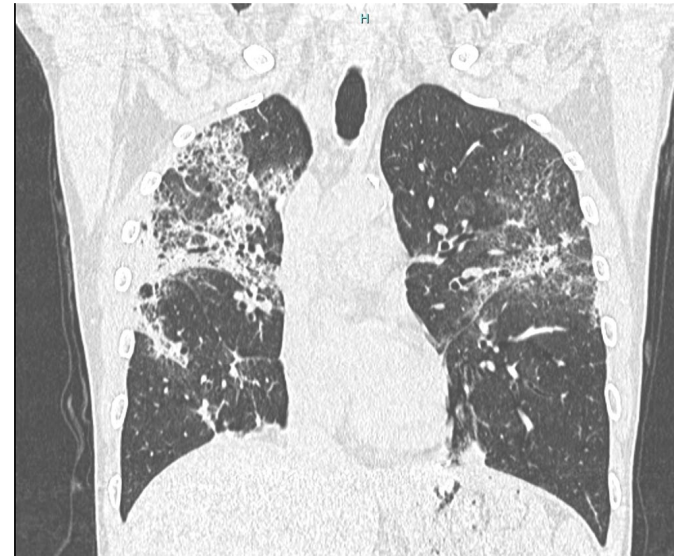
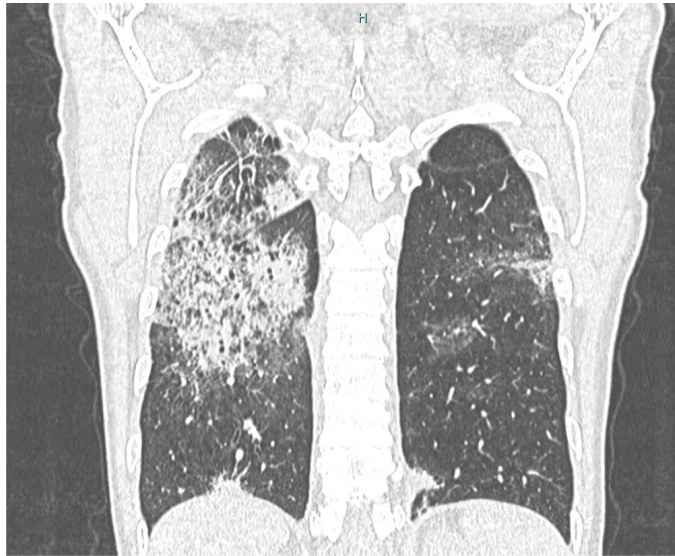
Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

- **14/04/2022** TC torace s/mdc: comparsa di addensamenti simil-polmonitici con broncogramma aereo distorto e immagini simil-cistiche, associate a vetro smerigliato, più evidenti a destra, talora con aspetti «ad atollo». Aspetto compatibile con una tossicità polmonare nettamente più severa che nella sua precedente manifestazione. Malattia stabile.
- **16-21/04/2022** Ricovero in Oncologia medica. Impostata terapia steroidea con metilprednisolone 1 mg/kg, scalato nel corso di 4 settimane. Al termine, remissione della sintomatologia respiratoria, lieve rischiaramento dei campi polmonari all'Rx torace.



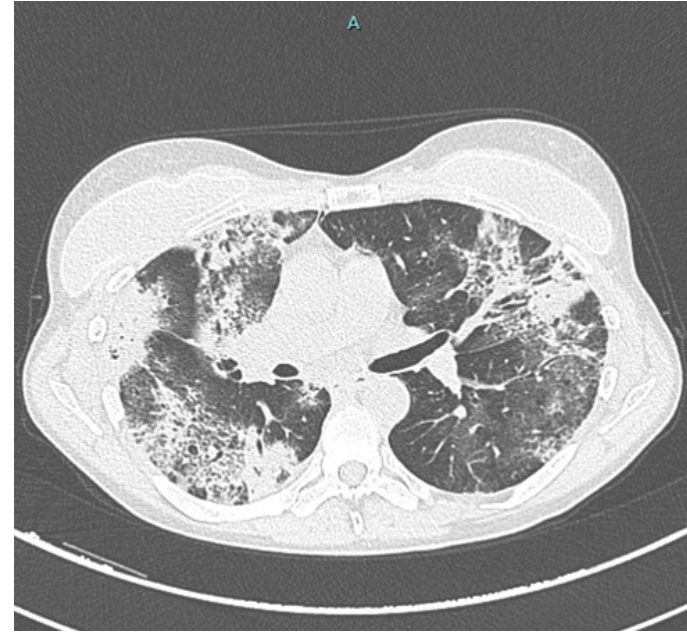
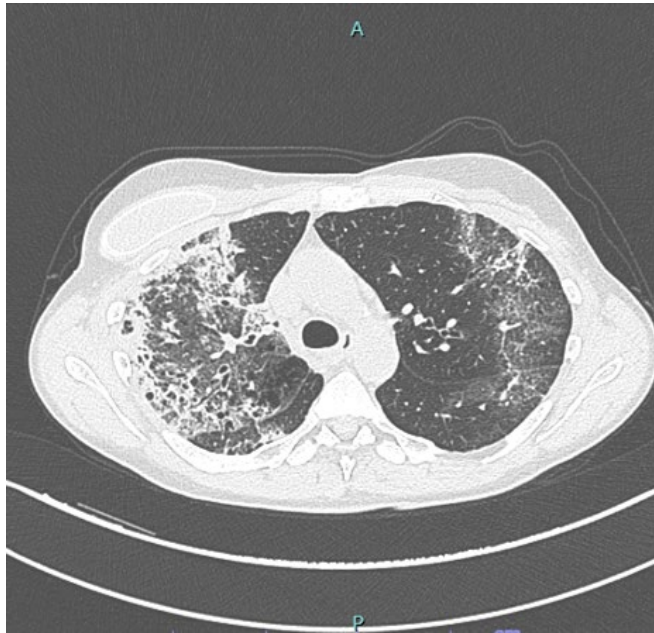
Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

Aprile 2022



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

Aprile 2022



Grading CTCAE della polmonite

| Grado | Definizione |
|-------|---|
| 0 | Nessuna |
| 1 | Asintomatica; solo reperti radiologici |
| 2 | Sintomatica ma non interferente con le ADL |
| 3 | Sintomatica, interferente con le ADL, necessario O2 |
| 4 | Pericolosa per la vita; insufficienza respiratoria |
| 5 | Fatale |

ADL: Activities of Daily Living



Grading CTCAE della polmonite

| Grado | Definizione |
|-------|---|
| 0 | Nessuna |
| 1 | Asintomatica; solo reperti radiologici |
| 2 | Sintomatica ma non interferente con le ADL |
| 3 | Sintomatica, interferente con le ADL, necessario O2 |
| 4 | Pericolosa per la vita; insufficienza respiratoria |
| 5 | Fatale |

ADL: Activities of Daily Living



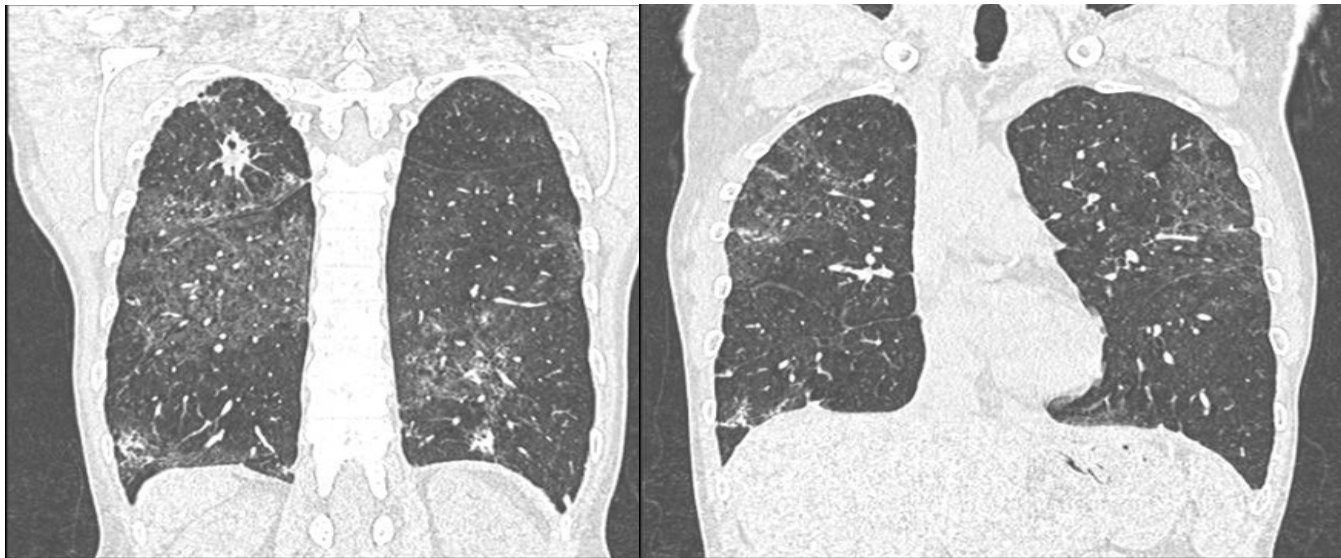
Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

- **25/05/2022 TC torace s/mdc:** netta riduzione degli addensamenti simil-polmonitici polmonari bilaterali, più severi a destra, ove permane distorsione parenchimale con danni distrofici/distruttivi associate ad ampie chiazze di vetro smerigliato. Tuttavia, comparsa di addensamenti simil-polmonitici con broncogramma aereo distorto nel seno costo-frenico laterale destro (addensamenti migranti da polmonite in organizzazione residua?). Malattia stabile.
- **16/06/2022 Accesso in PS** per ricomparsa di dispnea. sO₂ 95% in AA. Alla TC torace, evidenza di estese consolidazioni parenchimali più evidenti al LIS e al LSS.



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

Maggio 2022



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

- **21/06/2022 Broncoscopia:** non riscontri significativi, in particolare non secrezioni patologiche. BAL negativo per batteri, miceti, Ag. galattomannano e micobatteri.

| | | |
|------------------------------|-------------------------------------|---|
| Q. introdotta in ml 120 | Q. recuperata in ml 70 | Q. filtrata in ml 70 |
| | % recupero 58.333 | % recupero : filtrato 58.33 |
| Tot. cellule (10^6) 67.3 | Cellularita' per ml(10^6) 0.961 | |
| Citogramma | Macrofagi % 75 (76 - 91%) | Macrofagi per ml(10^4) 72.11 |
| colorazioni: | Linfociti% 17 (2 - 14 %) | Linfociti per ml (10^4) 16.34 |
| May Grunwald Giemsa, | Neutrofili% 8 (2 - 7 %) | Neutrofili per ml (10^4) 7.69 |
| Papanicolaou | Eosinofili% 0 (0 %) | Eosinofili per ml (10^4) 0.00 |

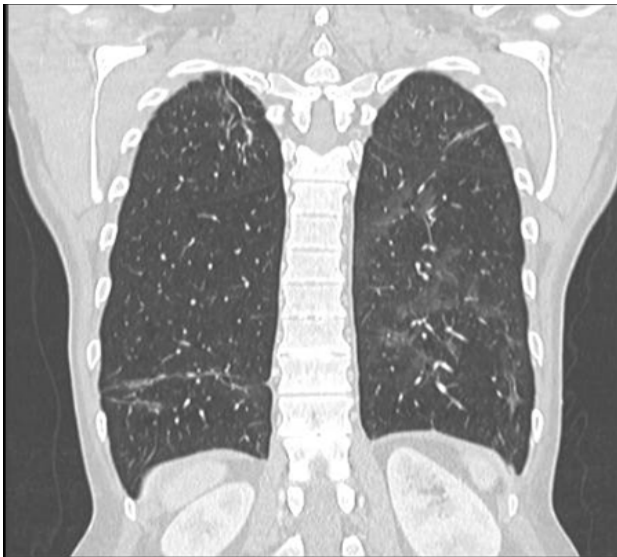
Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

- **23/06/2022 Visita oncologica:** paziente dispnoica per sforzi lievi, sO₂ 92% in AA. Visto l'esito negativo del BAL che fa propendere per tossicità immuno-relata, si riavvia ciclo di terapia steroidea con prednisone p.o. 1 mg/kg. Si mantiene sospeso pembrolizumab.
- **13/09/2022 TC tb:** netta riduzione degli addensamenti simil-polmonitici bilaterali. Permane distorsione parenchimale con aspetti distrofici e ampie chiazze a vetro smerigliato, aspetti compatibili con fase non attiva, subacuta/cronica della polmonite in organizzazione. Malattia stabile.



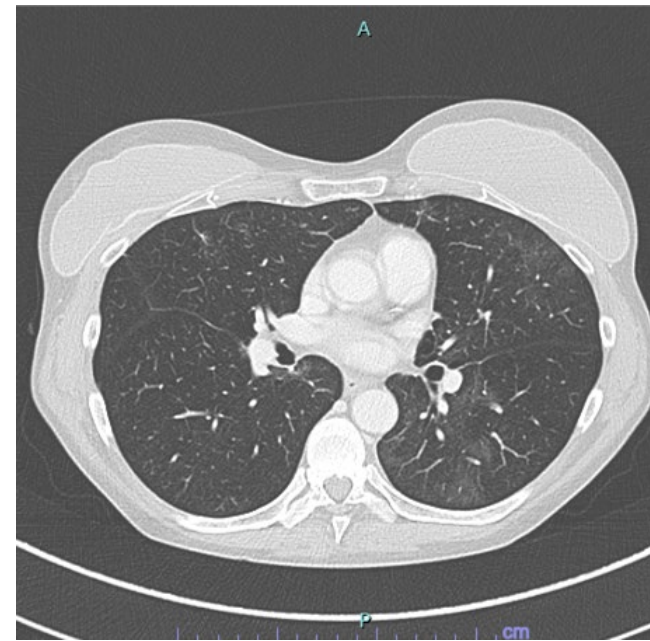
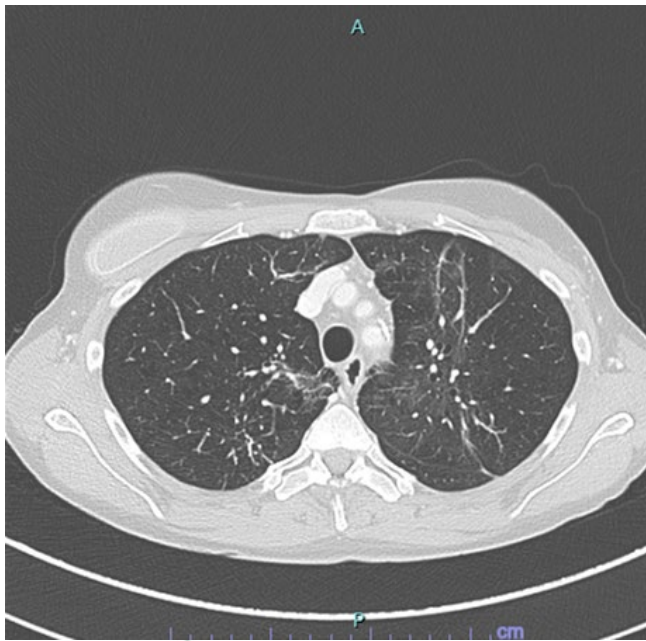
Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

Settembre 2022



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

Settembre 2022



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

- **19/09/2022 Visita oncologica:** paziente asintomatica, sO₂ 95% in AA. In corso prednisione 5 mg. Alla luce di
 - ✓ sviluppo di tossicità polmonare G3 da immunoterapia
 - ✓ ripetute recidive della sintomatologia dopo ripresa del trattamento
 - ✓ evidenza di esiti polmonari della polmonite iatrogena
 - ✓ necessità di ripetuti cicli di terapia steroidea ad alte dosi
 - ✓ stabilità della malattia nonostante sospensione del trattamento



posta indicazione a
interruzione di pembrolizumab e avvio di FUP



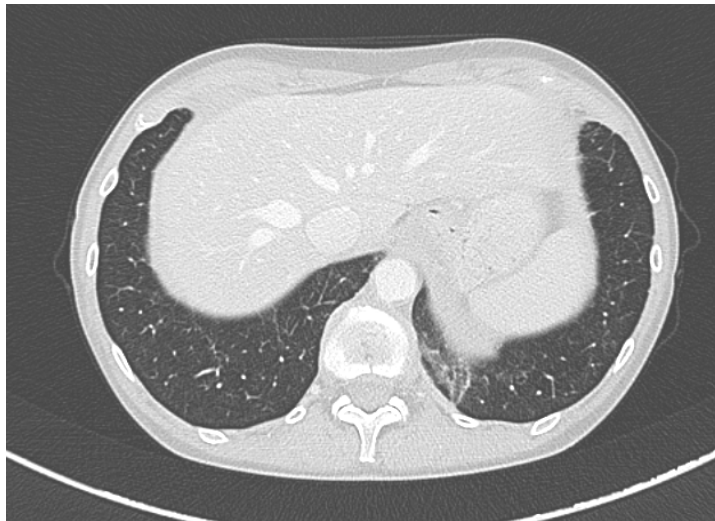
Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

- **03/04/2023 Visita oncologica:** paziente asintomatica, sO₂ 97% in AA. STOP steroide. Prosegue solo Denosumab.
- **28/03/2023 TC tb mdc:** comparsa di minima alterazione reticolare a livello del LIS nello sfondato costo-frenico posteriore con addensamento periferico bandiforme e risparmio subpleurico in doccia costo-vertebrale; iniziale alterazione reticolare, senza addensamenti, anche nello sfondato costo-frenico posteriore di destra e in sede paramediastinica posteriormente al bronco intermedio di sinistra.



Caso clinico: MS, femmina, 56 anni

Aprile 2023



Tossicità polmonare da ICIs: key-points

- Generalità
- Epidemiologia
- Patogenesi
- Timing d'insorgenza
- Presentazione clinica
- Diagnosi differenziale
- Work-up diagnostico
- Trattamento
- Implicazioni sulla terapia con ICIs

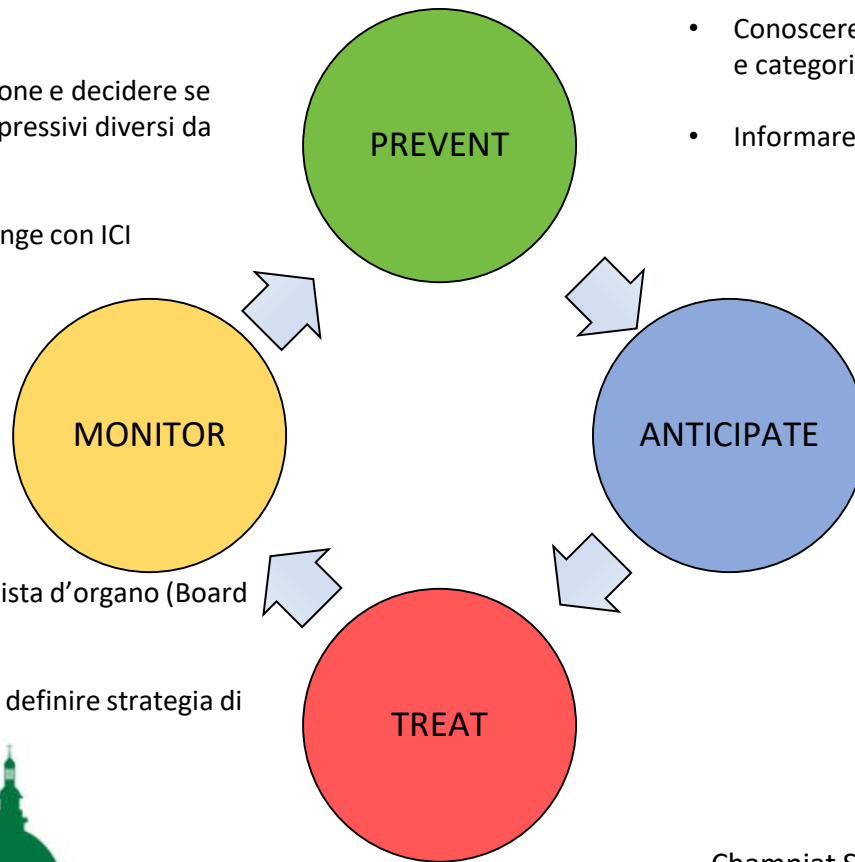


Tossicità polmonare da ICIs: key-points

- Generalità
- Epidemiologia
- Patogenesi
- Timing d'insorgenza
- Presentazione clinica
- Diagnosi differenziale
- Work-up diagnostico
- Trattamento
- Implicazioni sulla terapia con ICIs



Pilastri nella gestione delle tossicità immuno-mediate



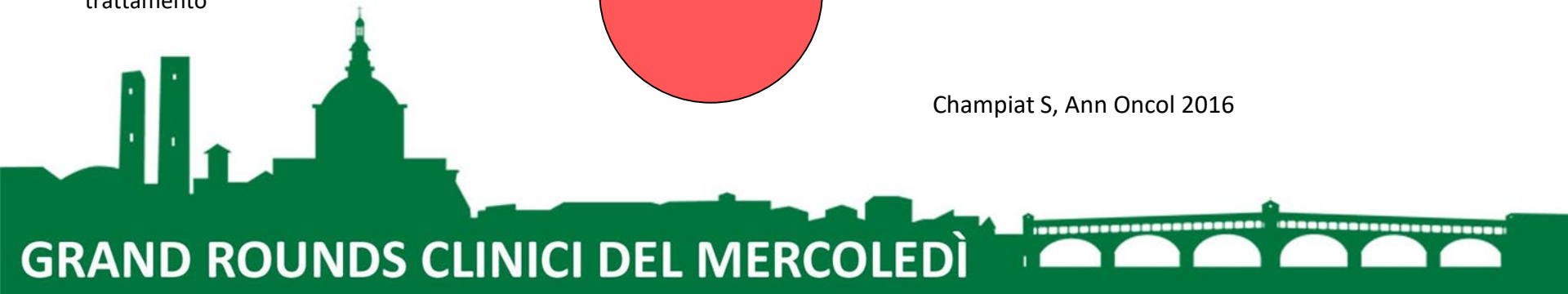
- Conoscere incidenza, meccanismi di azione, cinetica e categorie delle tossicità immunorelate
- Informare adeguatamente il paziente

- Identificare possibili fattori di rischio per tossicità immunorelate
- Monitorare la comparsa precoce di segni clinici o laboratoristici di tossicità immunorelate

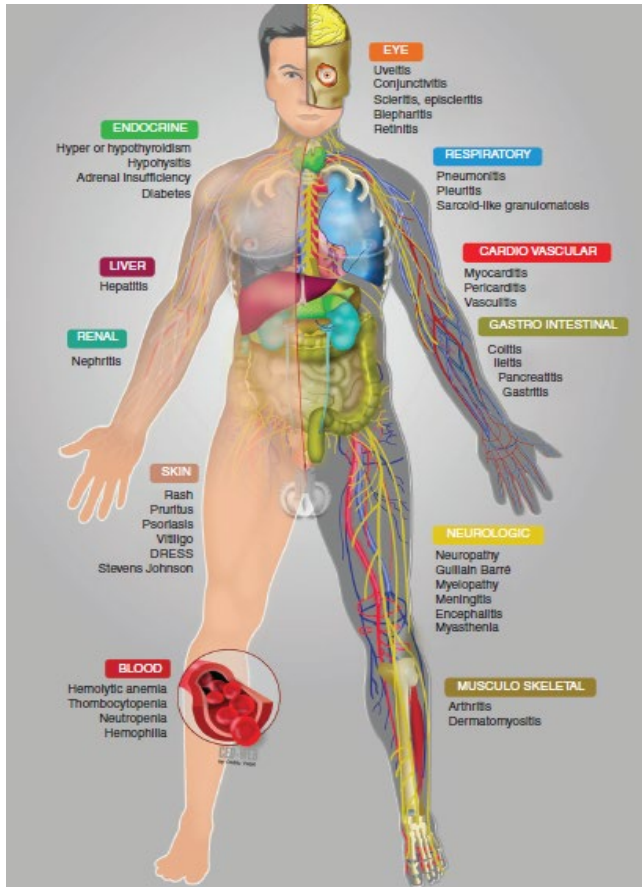
- Monitorare cinetica di risoluzione e decidere se associare farmaci immunosoppressivi diversi da steroidi
- Valutare possibilità di rechallenge con ICI

- Gestire con aiuto di specialista d'organo (Board Multidisciplinare)
- Decidere sospensione ICI e definire strategia di trattamento

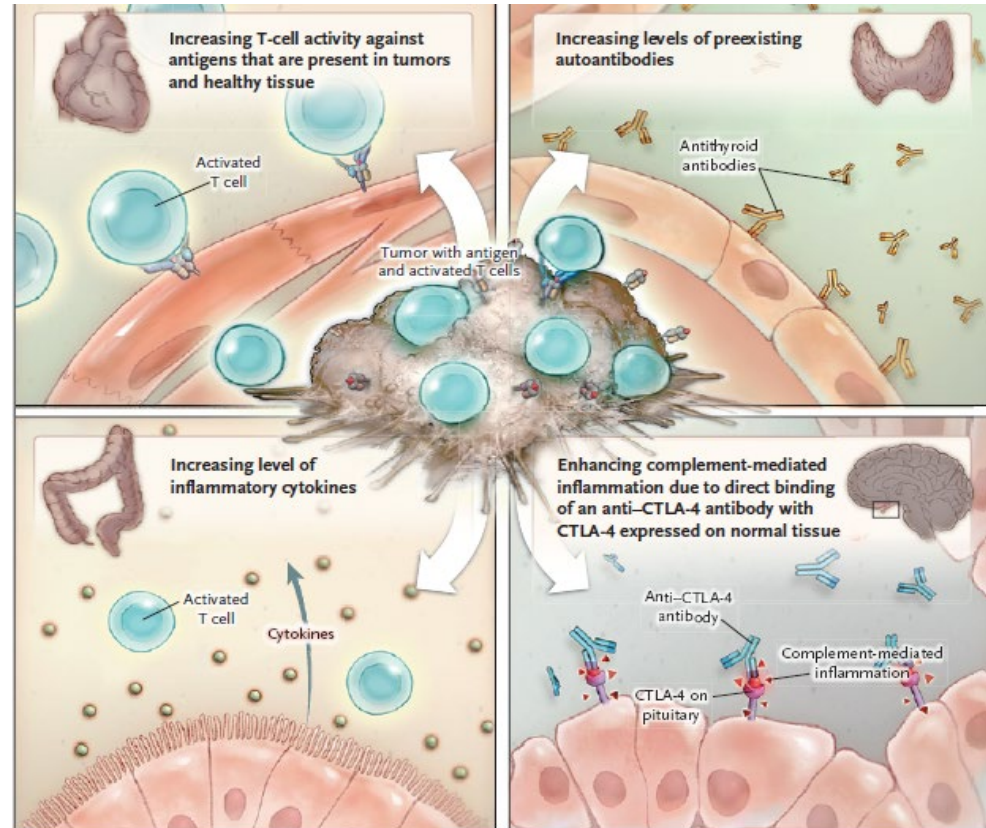
Champiat S, Ann Oncol 2016



Ogni organo può essere interessato da tossicità immunorelate



Meccanismi diversi = diversa severità e diversa cinetica

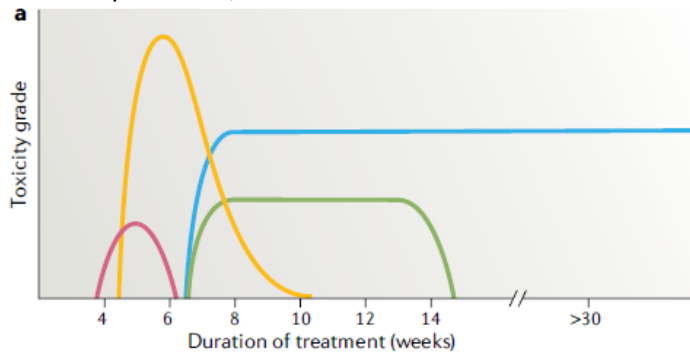
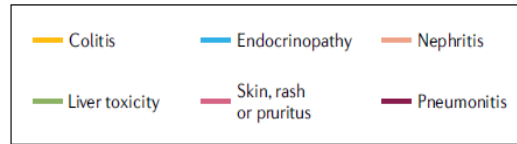


Champiat et al Annals Onc 2016, Postow et al. NEJM 2018

Cinetica e caratteristiche delle tossicità immunorelate

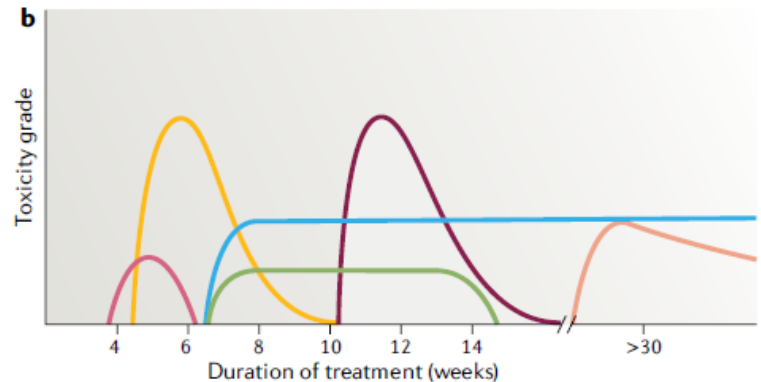
anti-CTLA4

8-12 settimane
colite e skin precoci (4-6 sett)
 epatiti, endocrinopatie tardive (dopo 6 sett)
 Rare polmoniti, nefriti

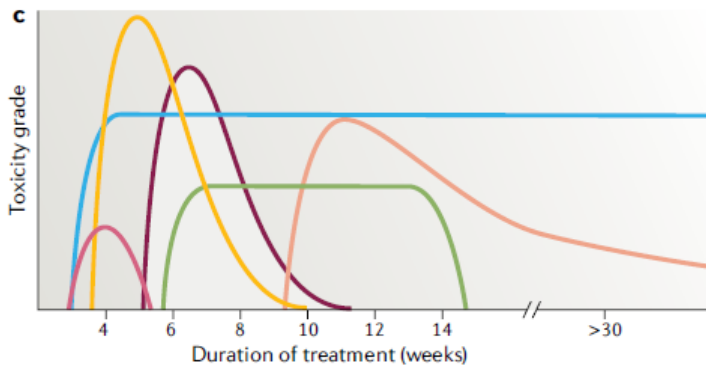


anti-PD-1/PD-L1

Polmonite (10-12 settimana)
 Nefrite tossicità tardiva (30 settimana)
Coliti e endocrinopatie meno gravi vs anti-CTLA-4



anti-CTLA4 + anti-PD-1/PD-L1



Tempo di insorgenza più precoce
Severità polmonite, endocrinopatie, nefriti, epatiti maggiore
Tempo di risoluzione più lungo

Martins et al NRCO 2019

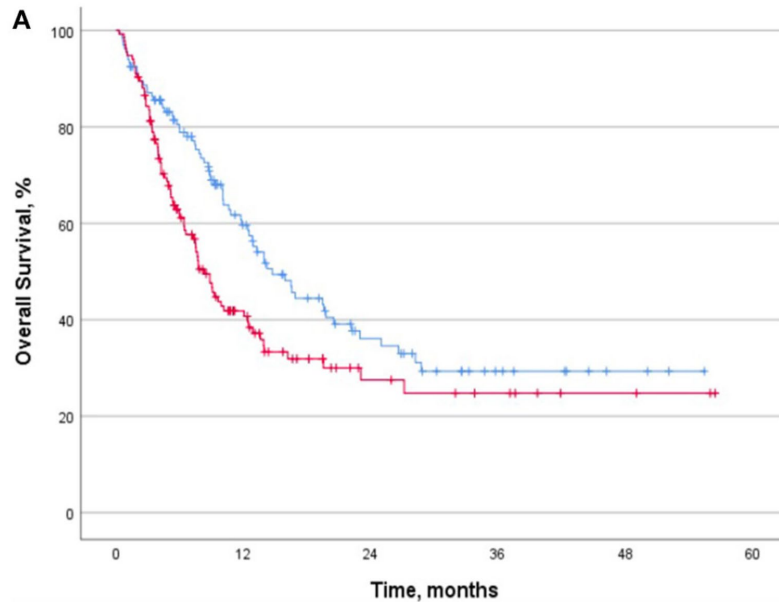


Sistema Socio Sanitario



Impatto prognostico degli steroidi

n=267 NSCLC pts treated with anti-PD(L)1 drugs

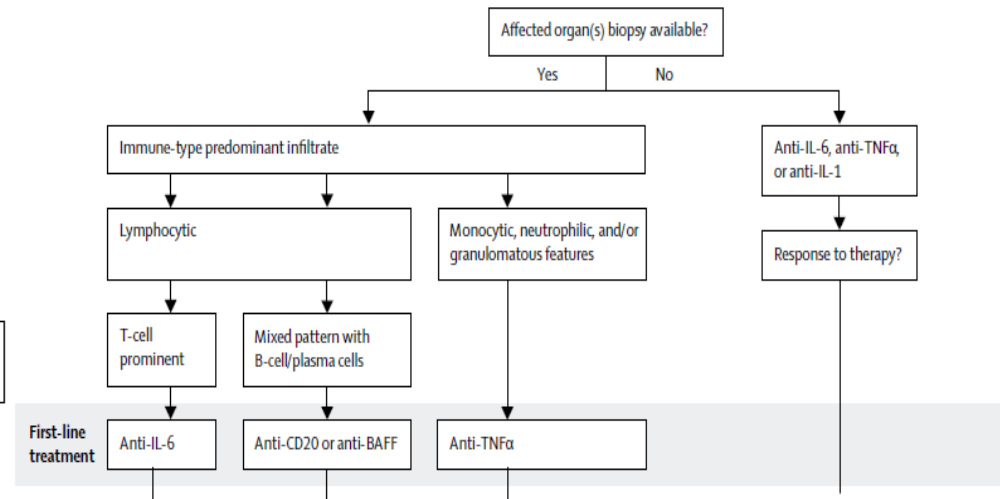
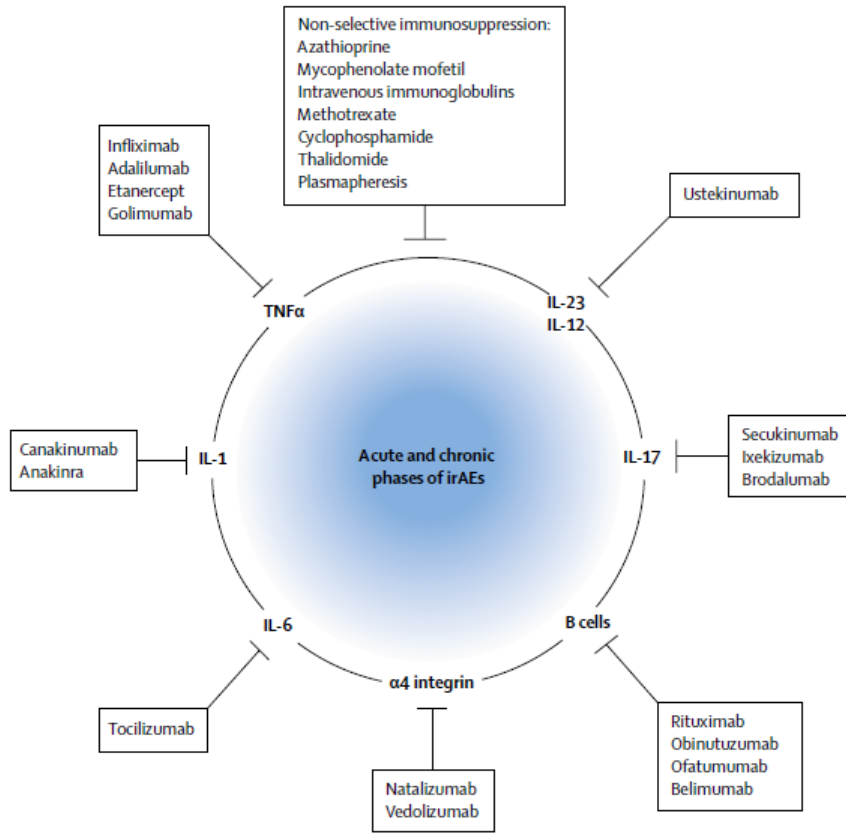


— No steroids
— Prednisone \geq 10 mg daily

— No steroids
— Prednisone \geq 10 mg daily (for cancer-related symptoms)
— Prednisone \geq 10 mg daily (for irAEs)

Riudavets M et al. Front Oncol 2020;10:1677

Management di precisione: immunosoppressione a seconda della patogenesi



iTox refrattarie allo steroide:

Colite ☐ infliximab (patogenesi TNFalfa)

Epatiti ☐ tocilizumab (patogenesi IL-6)

Artrite ☐ canakinumab (patogenesi IL-1)

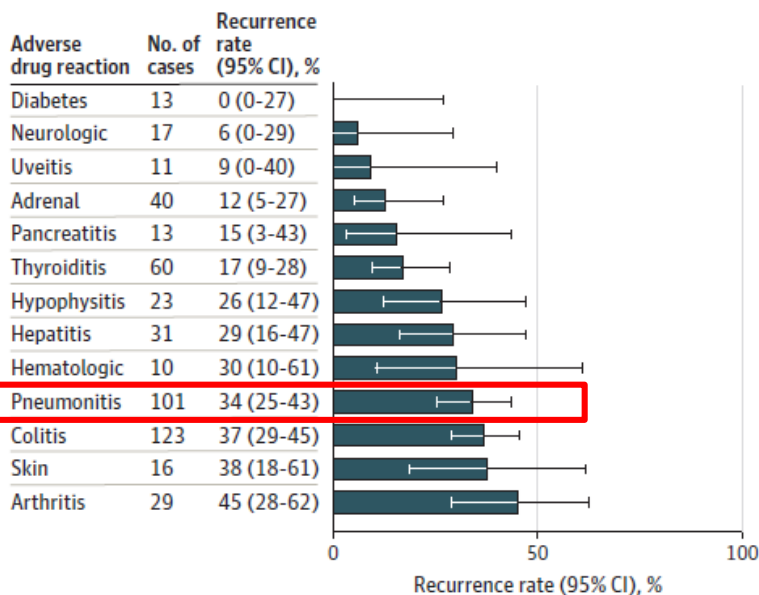
Tox neurologiche o vasculiti cutanee ANCA+ ☐ rituximab

Martins et al. Lancet Onc 2019

Rechallenge dopo tossicità immunorelata?

- Tasso di ricaduta di tossicità immunorelate con rachallenge tra **29%** fino a **55%**
- **Polmoniti, coliti e epatiti** le tox che più frequentemente recidivano
- Con **anti-CTLA-4** più frequenti recidive

Figure 2. Rate of Recurrence According to the Initial Immune-Related Adverse Event



| Initial irAE | No. (%) | | Reporting OR (95% CI) | |
|---|--|---|-------------------------|-------------------------|
| | Recurrence after ICI rechallenge (n = 130) | No recurrence after ICI rechallenge (n = 322) | Univariate analysis | Multivariate analysis |
| ICI | | | | |
| Anti-PD-1 or anti-PD-L1 alone | 105 (80.8) | 265 (82.3) | 0.9 (0.54-1.52) | NA |
| Anti-CTLA-4 alone | 7 (5.4) | 15 (4.7) | 1.16 (0.46-2.93) | 3.5 (1.05-11.64) |
| Combination therapy | 18 (13.8) | 42 (13.0) | 1.07 (0.59-1.94) | NA |
| Type of initial irAE^a | | | | |
| Adrenal | 5 (3.8) | 35 (10.9) | 0.33 (0.13-0.86) | NA |
| Arthritis | 13 (10.0) | 16 (5.0) | 2.12 (0.99-4.55) | NA |
| Colitis | 47 (36.2) | 78 (24.2) | 1.77 (1.14-2.75) | 2.99 (1.60-5.59) |
| Diabetes | 0 | 13 (4.0) | NA | NA |
| Hematological | 3 (2.3) | 7 (2.2) | 1.06 (0.27-4.18) | NA |
| Hepatitis | 11 (8.5) | 22 (6.8) | 1.26 (0.59-2.68) | 3.38 (1.31-8.74) |
| Hypophysitis | 6 (4.6) | 17 (5.3) | 0.87 (0.33-2.25) | NA |
| Mucositis | 2 (1.5) | 3 (0.9) | 1.66 (0.27-10.06) | NA |
| Myocarditis | 0 | 3 (0.9) | NA | NA |
| Myositis | 2 (1.5) | 7 (2.2) | 0.7 (0.14-3.43) | NA |
| Nephritis | 4 (3.1) | 4 (1.2) | 2.52 (0.62-10.25) | 4.92 (0.94-25.64) |
| Neurological | 3 (2.3) | 16 (5.0) | 0.45 (0.13-1.58) | NA |
| Pancreatitis | 3 (2.3) | 11 (3.4) | 0.67 (0.18-2.43) | NA |
| Pneumonitis | 36 (27.7) | 67 (20.8) | 1.46 (0.91-2.33) | 2.26 (1.18-4.32) |
| Skin | 6 (4.6) | 10 (3.1) | 1.51 (0.54-4.24) | 3.21 (0.81-12.75) |
| Thyroiditis | 11 (8.5) | 50 (15.5) | 0.5 (0.25-1.00) | 0.37 (0.12-1.16) |
| Uveitis | 1 (0.8) | 10 (3.1) | 0.24 (0.03-1.91) | NA |
| Vasculitis | 1 (0.8) | 0 | NA | NA |
| Initial irAE | | | | |
| Serious | 118 (90.8) | 297 (92.2) | 0.83 (0.40-1.70) | NA |
| Fatal | 8 (6.2) | 13 (4.0) | 1.56 (0.63-3.85) | NA |

Simonaggio et al. Jama Onc 2019, Doladille et al Jama Onc 2020

Gestione multidisciplinare



Original Research

The 2016–2019 ImmunoTOX assessment board report of collaborative management of immune-related adverse events, an observational clinical study Part of this work was presented on September 29th, 2019, at the European Society for Medical Oncology's annual meeting in Barcelona, Spain.



Jean-Marie Michot ^{a,*}, Ariane Lappara ^{b,1}, Jérôme Le Pavec ^c, Audrey Simonaggio ^a, Michael Collins ^d, Eléonora De Martin ^e, François-Xavier Danlos ^a, Samy Ammari ^f, Cécile Cauquil ^g, Stéphane Ederhy ^h, Emmanuel Barreau ⁱ, Rakiba Belkhir ^j, Amandine Berdelou ^k, Julien Lazarovici ^l, Philippe Chanson ^m, Hassan Izzedine ⁿ, Andrei Seferian ^o, Christine Le Pajolec ^p, Capucine Baldini ^a, Patricia Martin-Romano ^a, Xavier Mariette ^j, Caroline Robert ^k, Benjamin Besse ^k, Antoine Hollebecque ^a, Andrea Varga ^a, Salim Laghouati ^q, Christine Mateus ^k, Anne-Laure Voisin ^q, Jean-Charles Soria ^a, Christophe Massard ^a, Aurélien Marabelle ^a, Stéphane Champiat ^{a,1}, Olivier Lambotte ^{b,r,s,t,1}

Vantaggi di board multidisciplinari per gestione di tossicità immunorelate

- Ottimizzazione del management
- Identificazione di nuove e rare tossicità
- Creazione di conoscenza tramite **cross-contamination**
- Raccolta di dati clinici e traslazionali
- Network building con altri istituti e figure professionali



ImmunoTOX Board

Abstract Purpose: We investigated the activities of an ImmunoTOX board, an academic, multidisciplinary group of oncologists and organ specialists that adopts a real-life, case-by-case approach in the management of patients with immune-related adverse events (irAEs).

Experimental design: The ImmunoTOX assessment board was set up in 2016 at Gustave Roussy in France. It meets every 2 weeks to discuss the case-by-case management of patients presenting with irAEs. Here, we describe the ImmunoTOX board's activities between 2016 and 2019.

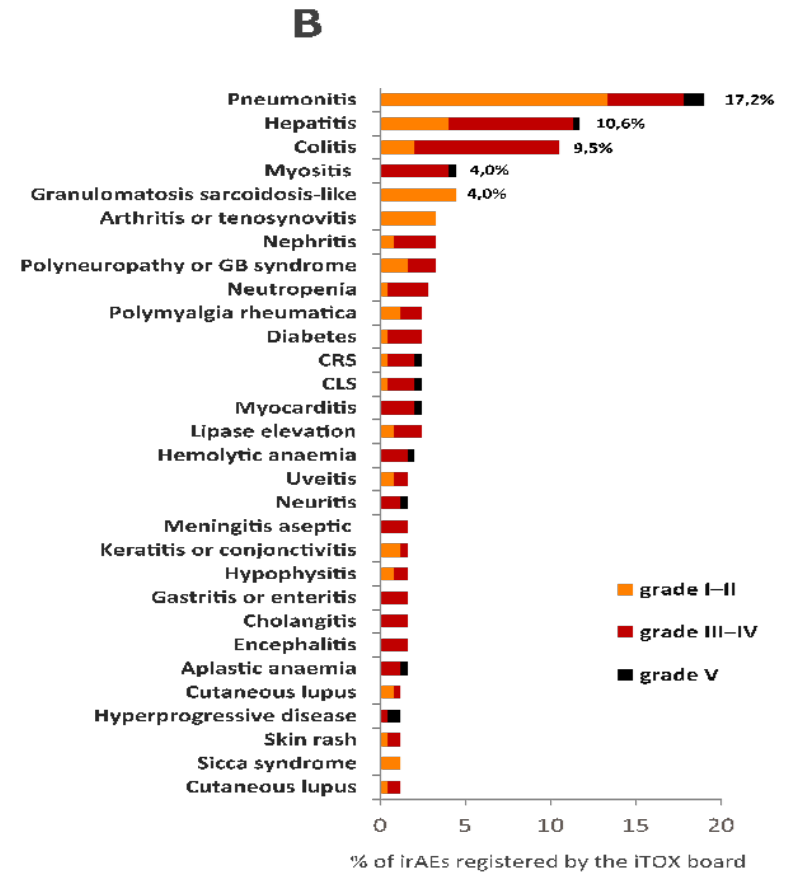
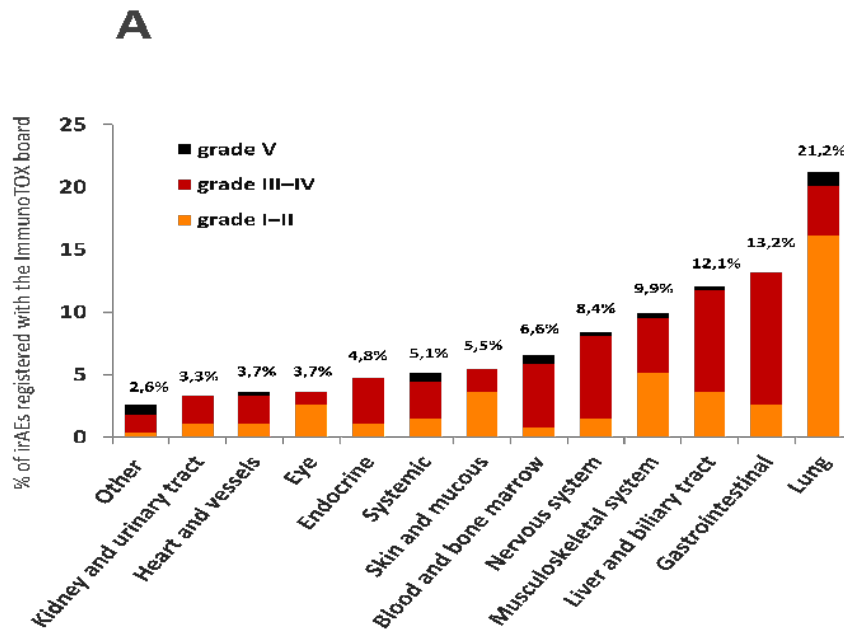
Results: Over study period, 398 requests (concerning 356 patients) were submitted to the ImmunoTOX board. Most of the requests concerned the putative causal link between immunotherapy and the irAE (n = 148, 37%), followed by possible retreatment after temporary withdrawal because of an adverse event (n = 109, 27%), the clinical management of complex situations (n = 100, 25%) and the initiation of immunotherapy in patients with pre-existing comorbidities (n = 41, 10%). The ImmunoTOX board discerned 273 irAEs. The five organ systems most frequently involved by irAEs were lung (n = 58, 21%), gastrointestinal tract (n = 36, 13%), liver or biliary tract (n = 33, 12%), musculoskeletal system (n = 27, 10%), and nervous system (n = 23, 8%). The time to occurrence was shorter for severe irAEs (grade III and VI) than for mild irAEs (grades I and II), with medians of 47 and 91 days, respectively (p = 0.0216).

Conclusion: The main medical needs in the management of irAEs involved the lung organ. Severe irAEs were expected to occur earlier than mild irAEs. This real-life study can help to better estimate medical needs and therefore help to assess the management of irAEs.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.



ImmunoTOX Board



Tossicità polmonare da ICIs: key-points

- Generalità
- Epidemiologia
- Patogenesi
- Timing d'insorgenza
- Presentazione clinica
- Diagnosi differenziale
- Work-up diagnostico
- Trattamento
- Implicazioni sulla terapia con ICIs



Epidemiologia

- Incidenza: 2,7-3,5% in neoplasie polmonari, renali e melanoma
- Età mediana d'insorgenza: 59 anni
- Fattori di rischio:
 - genere maschile
 - tabagismo
 - istotipo (per NSCLC: k squamocellulare > adenocarcinoma)
 - precedente RT su polmone e mediastino
 - interstiziopatia pre-esistente, infezione polmonare in atto
 - tipo di neoplasia (**NSCLC** > rene > melanoma)
 - tipo d'immunoterapia (combo ICIs > mono ICI; anti-PD1 > anti-PDL1)



Epidemiologia

C Cases and fatality rates

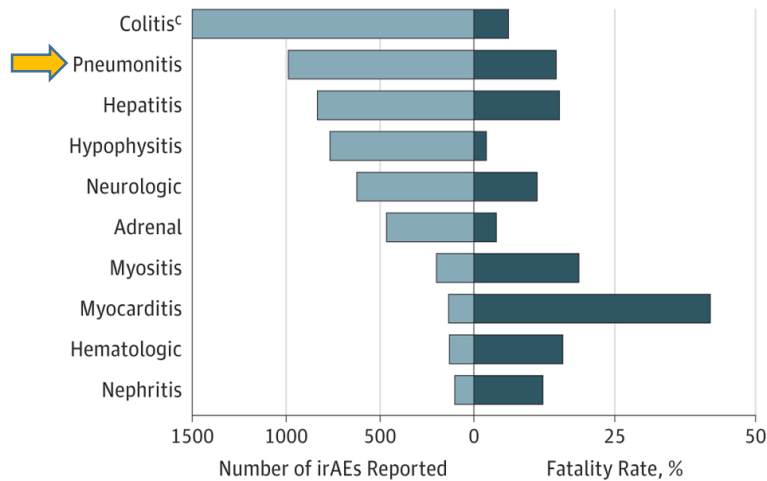


Table 2. Incidence and Types of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Fatalities From Systematic Review and Meta-analysis

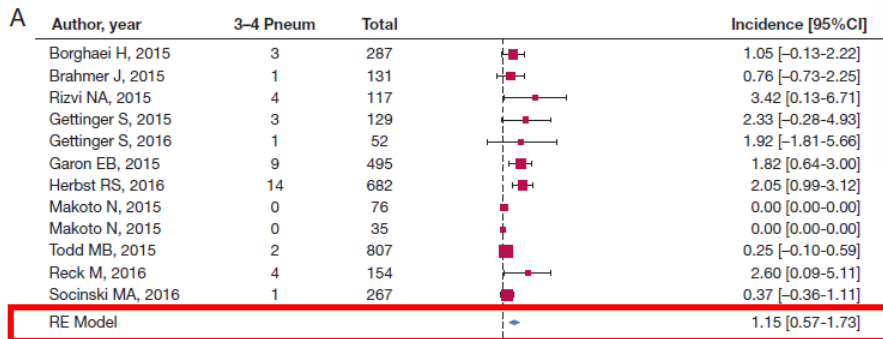
| Variable | Anti-CTLA-4 (n = 5368) | Anti-PD-1 (n = 9136) | Anti-PD-L1 (n = 3164) | Anti-PD-1/PD-L1 Plus CTLA-4 (n = 1549) |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|--|
| Deaths, No. (%) | 58 (1.08) | 33 (0.36) | 12 (0.38) | 19 (1.23) |
| Type of fatal toxic effect | | | | |
| Colitis | 23 (40) | 2 (6) | 0 | 2 (11) |
| Pneumonitis | 3 (5) | 14 (42) | 5 (42) | 4 (21) |
| Hepatitis | 5 (9) | 0 | 1 (8) | 2 (11) |
| Cardiac | 9 (16) | 4 (12) | 3 (25) | 4 (21) |
| Neurologic | 1 (2) | 1 (3) | 0 | 3 (16) |
| Nephritis | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (5) |
| Hematologic | 2 (4) | 2 (6) | 0 | 2 (11) |
| Infectious | 8 (14) | 5 (15) | 2 (18) | 3 (16) |
| Hemorrhagic/thrombotic | 2 (4) | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| Electrolyte imbalance | 1 (2) | 2 (6) | 0 | 0 |
| Multiorgan failure | 3 (5) | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (2) | 2 (6) | 1 (8) | 0 |

Wang DY et al. *JAMA Oncol* 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3923

Ruolo del tipo di immunoterapico

G3-G4 polmoniti (1-3%)

PD-1 inibitori



PD-L1 inibitori

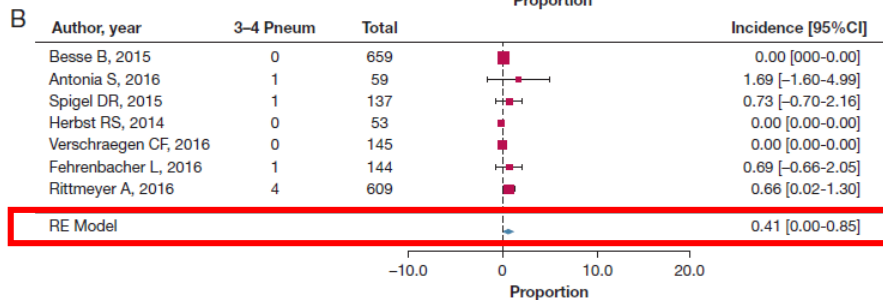


TABLE 2 | Incidence of All Grade and Grade 3 or 4 Pneumonitis With PD-1 and PD-L1 Inhibitors and in All Treatment Naive and Previously Treated Patients

| Patients | All Grade Pneumonitis (95% CI) | Grade 3-4 Pneumonitis (95% CI) |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| All patients treated with PD-1 inhibitors | 3.6% (2.4%-4.9%) | 1.1% (0.6%-1.7%) |
| All patients treated with PD-L1 inhibitors | 1.3% (0.8%-1.9%) | 0.4% (0%-0.8%) |
| P value, PD-1 vs PD-L1 inhibitor | .001 | .02 |
| All treatment naive patients | 4.3% (2.4%-6.3%) | 0.5% (0%-1.1%) |
| All previously treated patients | 2.8% (1.7%-4%) | 1% (0.5%-1.5%) |
| P value, treatment naive patients vs previously treated patients | .03 | .10 |

Con **inibitori di PD-1** l'incidenza di polmoniti è **raddoppiata** rispetto agli inibitori di anti-PD-L1



RGMB is a novel binding partner for PD-L2 and its engagement with PD-L2 promotes respiratory tolerance

Yanping Xiao, Sanhong Yu, [...], and Gordon J. Freeman

Ruolo di PD-L2 nello sviluppo della tolleranza immunitaria nelle vie aeree

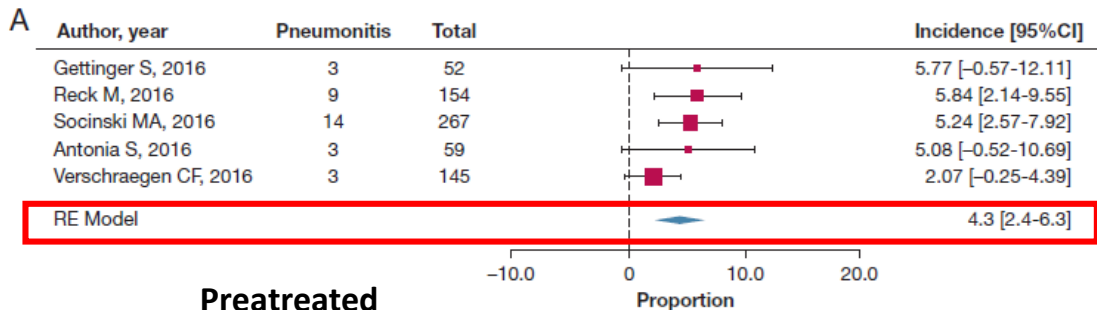
Khunger et al. CHEST 2017, Xiao et al. JEM 2014



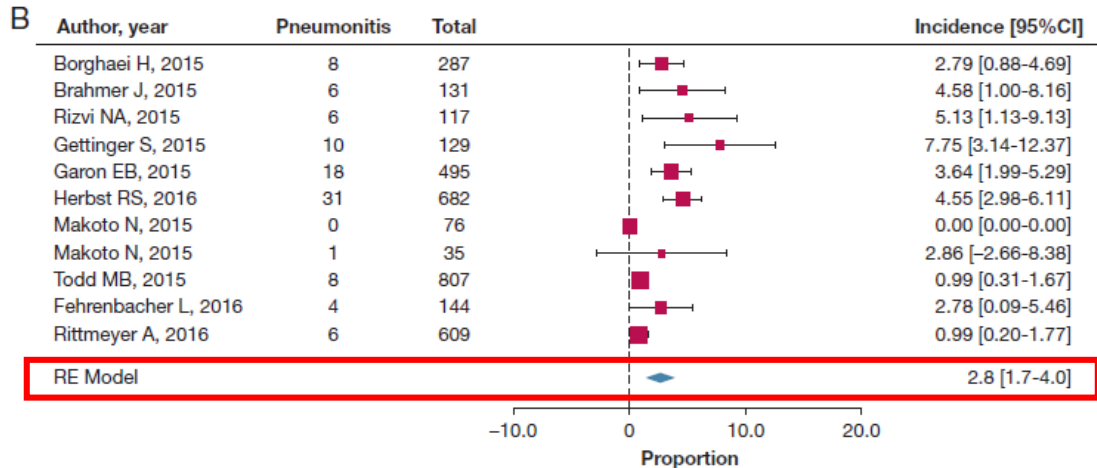
Ruolo della linea di trattamento

All grade pneumonitis

Treatment Naive



Pretreated



In **prima linea** il sistema

immunitario è meno

immunodepresso perché chemio-

naive e il **tasso di polmoniti** può

essere più alto

Khunger et al. CHEST 2017

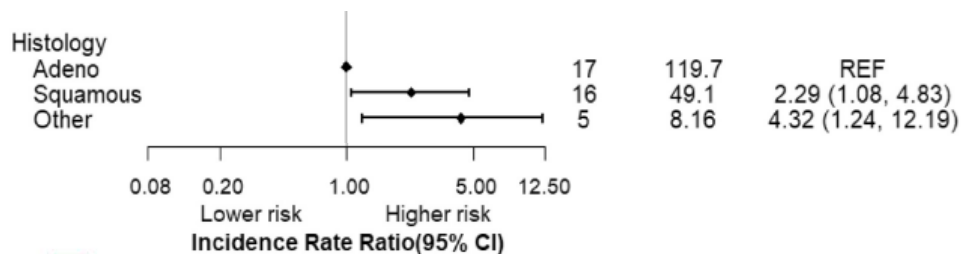


Ruolo dell'istologia

Table 1. Baseline Characteristics

| Characteristic | CIP (n = 39) | No CIP (n = 166) | All Patients (N = 205) | p Value |
|------------------------------|--------------|------------------|------------------------|---------|
| Median age, y (IQR) | 68 (10.5) | 68 (14) | 68 (14) | 0.38 |
| Female sex, n (%) | 18 (47) | 73 (44) | 91 (44) | 0.84 |
| Race, n (%) | | | | 0.8 |
| Caucasian | 30 (76.9) | 132 (79.5) | 162 (79) | |
| African American | 7 (17.9) | 28 (16.8) | 35 (17) | |
| Other | 2 (5.1) | 6 (3.6) | 8 (3.9) | |
| Smoking, n (%) | | | | 0.72 |
| Current | 2 (5) | 13 (7.8) | 15 (7.3) | |
| Former | 31 (79) | 120 (72.2) | 151 (73.6) | |
| Never | 6 (15) | 33 (19.8) | 39 (19) | |
| Tumor histologic type, n (%) | | | | 0.005 |
| Squamous | 16 (41) | 41 (24.6) | 57 (27.8) | |
| Adenocarcinoma | 18 (46) | 114 (68.6) | 132 (64.3) | |
| Other ^a | 5 (13) | 11 (6.6) | 16 (7.8) | |

Possibile **sharing antigenico** tra
cellula tumorale squamosa e
tessuto polmonare non
canceroso



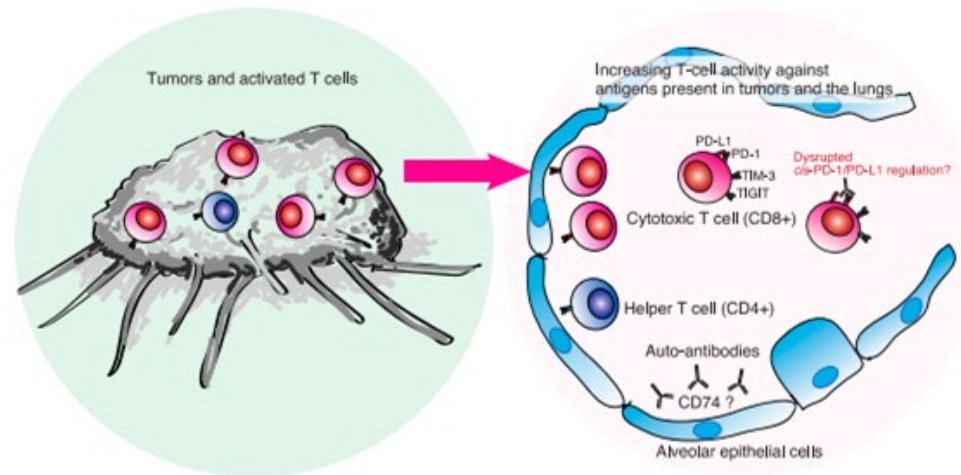
Suresh et al. JTO 2017

Tossicità polmonare da ICIs: key-points

- Generalità
- Epidemiologia
- Patogenesi
- Timing d'insorgenza
- Presentazione clinica
- Diagnosi differenziale
- Work-up diagnostico
- Trattamento
- Implicazioni sulla terapia con ICIs



Meccanismi patogenetici alla base delle polmoniti indotte da ICIs



Probabile coinvolgimento dell'immunità cellulare mediata dai linfociti T

- Presenza nel BAL dei pazienti affetti di linfocitosi a prevalenza T
- Linfociti T CD8+ su BAL esprimono proteine del checkpoint immunitario (PD-1+TIM-3+)
- Cloni di linfociti T su BAL identici a quelli presenti nell'ambiente peritumorale
- Linfociti T attivati da ICIs che riconoscono epitopi condivisi tra tumori e polmoni
- Aberrante attivazione di linfociti T self-reacting da parte delle terapie anti-PD-1/PD-L1
- Possibile ruolo patogenetico anche degli autoanticorpi (es. anti-CD74)

Ando H et al. *Biomedicines* 2021. doi: 10.3390/biomedicines9101484

Patogenesi

- Ruolo dell'IL-6: marcatore degli ir-AEs
- Stimolazione della proliferazione T cellulare
- Potenziamento dell'attività di priming delle DCs intra-polmonari
- Avvio della «tempesta citochinica»
- Iper-espressione anche nell'ARDS da altre cause



Possibile ruolo d'inibitori specifici nel trattamento

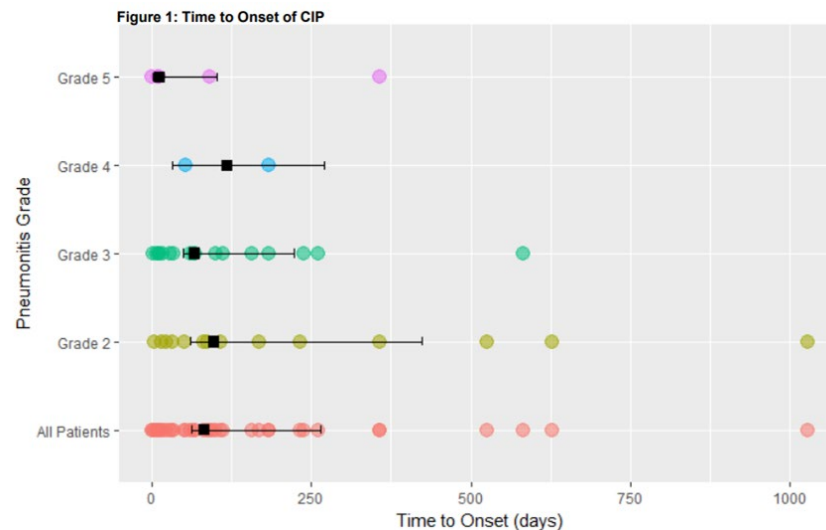
Tossicità polmonare da ICIs: key-points

- Generalità
- Epidemiologia
- Patogenesi
- Timing d'insorgenza
- Presentazione clinica
- Diagnosi differenziale
- Work-up diagnostico
- Trattamento
- Implicazioni sulla terapia con ICIs

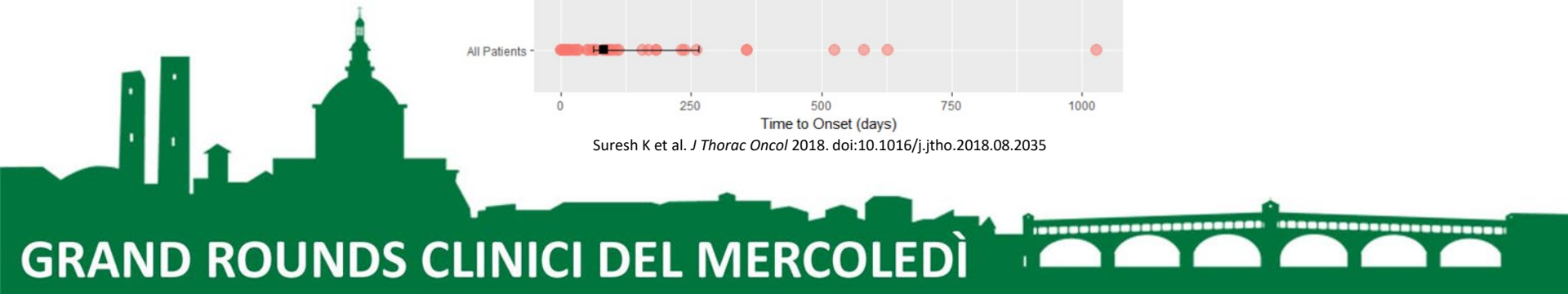


Timing d'insorgenza

- Mediana dall'inizio del trattamento: 82 giorni (IQR 20-183)
- Esordio più precoce nel NSCLC che nelle altre tipologie tumorali



Suresh K et al. *J Thorac Oncol* 2018. doi:10.1016/j.jtho.2018.08.2035

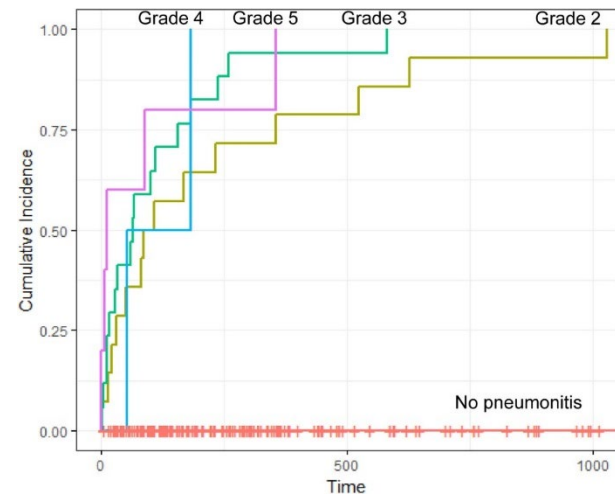


Timing d'insorgenza

- Esordio più spesso entro i sei mesi dall'avvio di ICIs
- Polmoniti tardive rare ma spesso clinicamente rilevanti (81% G2-G3)
- Polmoniti gravi (G3-G4) spesso precoci

Table S2: Median time to onset of CIP

| Grade | Median (days) | IQR | |
|-------|---------------|-------|--------|
| | | 25% | 75% |
| All | 82.0 | 20.00 | 183.50 |
| 2 | 97.5 | 37.00 | 326.00 |
| 3 | 67.0 | 17.00 | 157.00 |
| 4 | 118.5 | 85.75 | 151.25 |
| 5 | 12.0 | 9.00 | 91.00 |



Suresh K et al. *J Thorac Oncol* 2018. doi:10.1016/j.jtho.2018.08.2035



Tossicità polmonare da ICIs: key-points

- Generalità
- Epidemiologia
- Patogenesi
- Timing d'insorgenza
- Presentazione clinica
- Diagnosi differenziale
- Work-up diagnostico
- Trattamento
- Implicazioni sulla terapia con ICIs



Presentazione clinica

- Sintomi aspecifici
 - dispnea (53%)
 - tosse (35%)
 - febbre (12%)
 - dolore toracico (7%)
- Assenza di sintomi (riscontro radiologico) nel 25% dei casi
- Sintomi riconducibili a irAEs in altri organi nel 25% dei casi
- Esordio con sintomi lievi nei 70% dei casi
- Sintomi generalmente più severi alla recidiva

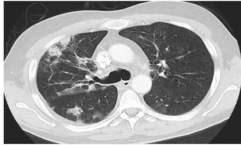


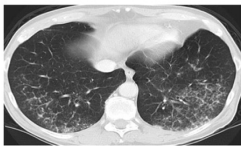



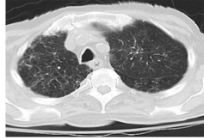
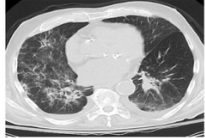
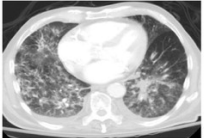
Presentazione clinica

- Presentazione radiologica disomogenea e non specifica:
 - bronchiectasie da trazione
 - consolidamenti
 - opacità reticolari
 - opacità ground glass
 - nodularità centrolobulari
 - «honeycombing»
- Possibili presentazioni atipiche:
 - acute interstitial pneumonia (AIP)
 - acute respiratory distress syndrome (ARDS)



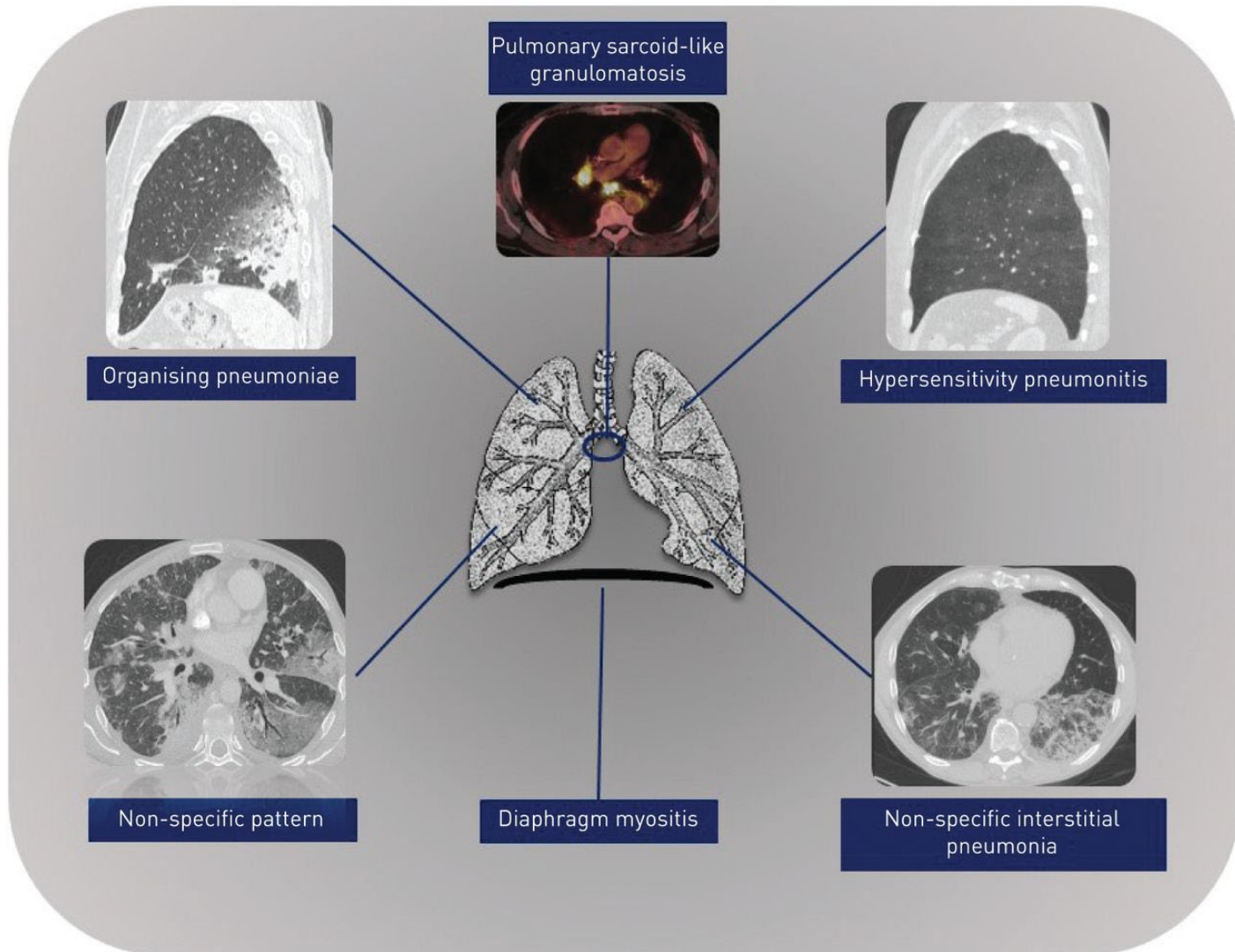
Presentazione clinica

| Radiologic Subtypes | Representative Image | Description |
|--|--|---|
| Cryptogenic organizing pneumonia-like (n = 5, 19%) |  | Discrete patchy or confluent consolidation with or without air bronchograms Predominantly peripheral or subpleural distribution |
| Ground glass opacities (n = 10, 37%) |  | Discrete focal areas of increased attenuation Preserved bronchovascular markings |
| Interstitial (n = 6, 22%) |  | Increased interstitial markings, interlobular septal thickening Peribronchovascular infiltration, subpleural reticulation Honeycomb pattern in severe patient cases |
| Hypersensitivity (n = 2, 7%) |  | Centrilobular nodules Bronchiolitis-like appearance Tree-in-bud micronodularity |
| Pneumonitis not otherwise specified (n = 4, 15%) |  | Mixture of nodular and other subtypes Not clearly fitting into other subtype classifications |

| Severity | Mild | Moderate | Severe |
|--------------------|---|--|---|
| CT Image |  |  |  |
| Description | Confined to one lobe of the lung or Confined to < 25% of lung parenchyma | Involves more than one lobe of the lung or Involves 25%-50% of lung parenchyma | Involves all lobes of the lung or Involves > 50% of lung parenchyma |

Naidoo J et al. *J Clin Oncol* 2016. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2005

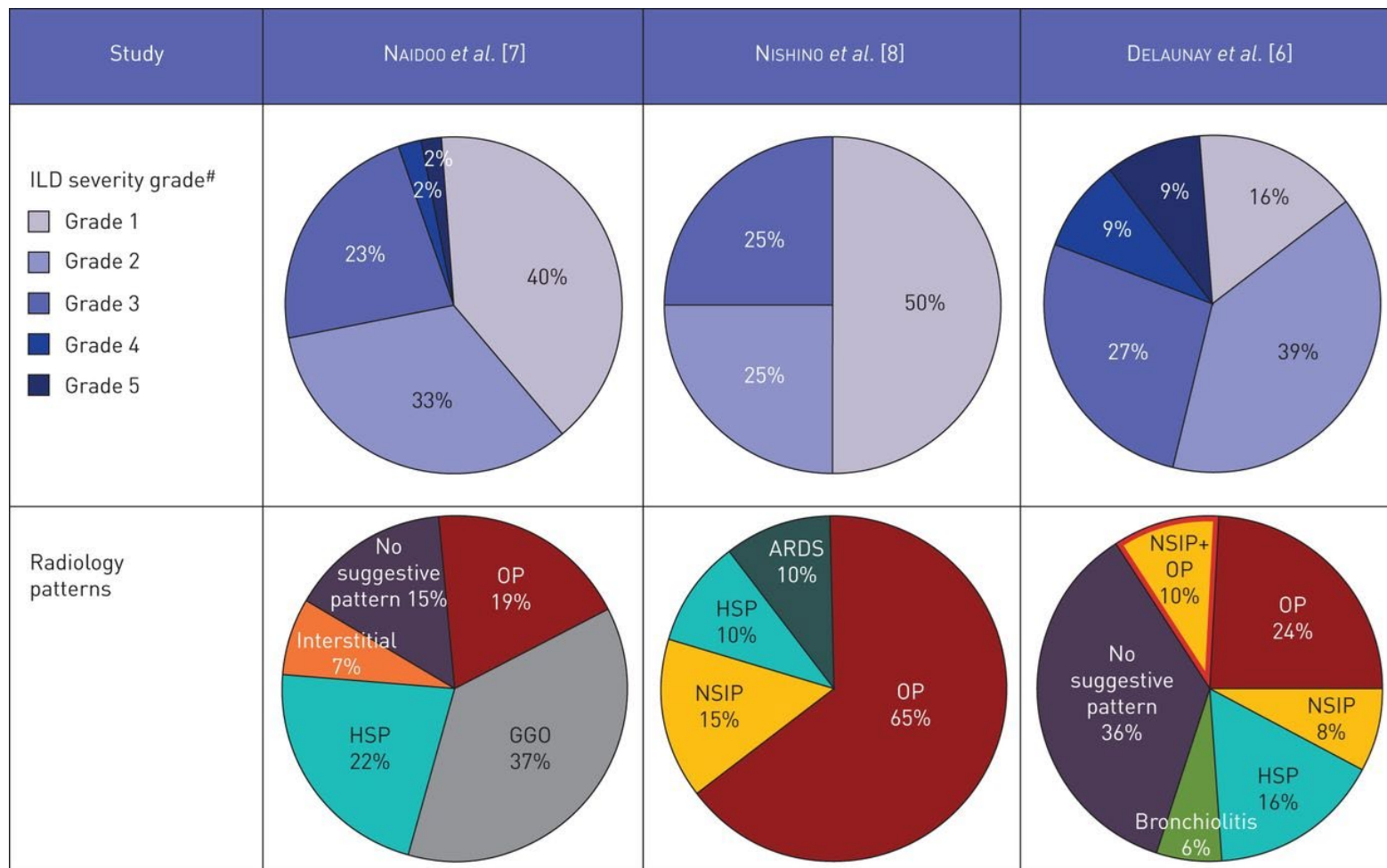




DeLaunay M et al. Eur Respir Rev 2019;28:190012



Gradi di severità e pattern radiologici



Delaunay M et al. Eur Respir Rev 2019;28:190012



Tossicità polmonare da ICIs: key-points

- Generalità
- Epidemiologia
- Patogenesi
- Timing d'insorgenza
- Presentazione clinica
- Diagnosi differenziale
- Work-up diagnostico
- Trattamento
- Implicazioni sulla terapia con ICIs



Diagnosi differenziale

- Interstiziopatia idiopatica
- Interstiziopatia da allergeni o irritanti
- Polmonite batterica (soprattutto da atipici):
 - Haemophilus
 - Streptococcus
 - Pseudomonas spp
 - Moraxella catarrhalis
 - Mycoplasma e Chlamydothila pneumoniae
 - Legionella pneumophila
 - Mycobacterium tuberculosis



Diagnosi differenziale

- Polmonite virale:
 - H1N1 influenza virus
 - SARS-CoV-2
 - respiratory syncytial virus (RSV)
 - cytomegalovirus (CMV)
 - Epstein–Barr virus (EBV)
 - adenovirus
 - metapneumovirus
- Polmonite micotica:
 - Aspergillus fumigatus
 - Pneumocystis jirovecii



Diagnosi differenziale

- Progressione di malattia
 - linfangite carcinomatosa
 - diffusione multinodulare/miliariforme
- Polmonite da radiazioni
- Emorragia alveolare diffusa
- Edema polmonare
- Pneumopatia da altri farmaci
 - ASA
 - amiodarone
 - statine...



 Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

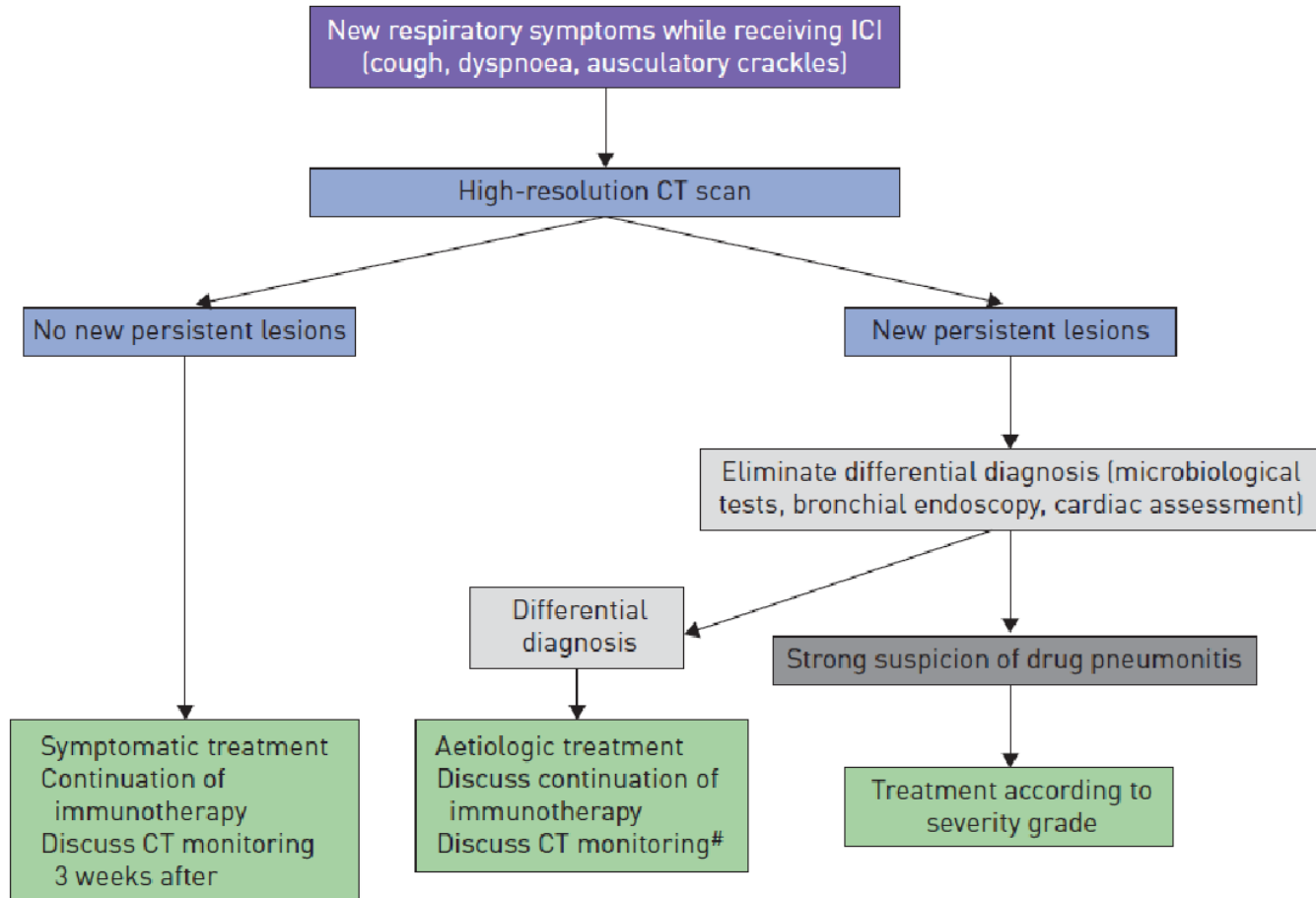
 Regione
Lombardia

Tossicità polmonare da ICIs: key-points

- Generalità
- Epidemiologia
- Patogenesi
- Timing d'insorgenza
- Presentazione clinica
- Diagnosi differenziale
- Work-up diagnostico
- Trattamento
- Implicazioni sulla terapia con ICIs



Work-up diagnostico



Delaunay M et al. Eur Respir Rev 2019;28:190012

Work-up diagnostico: ruolo dello pneumologo interventista

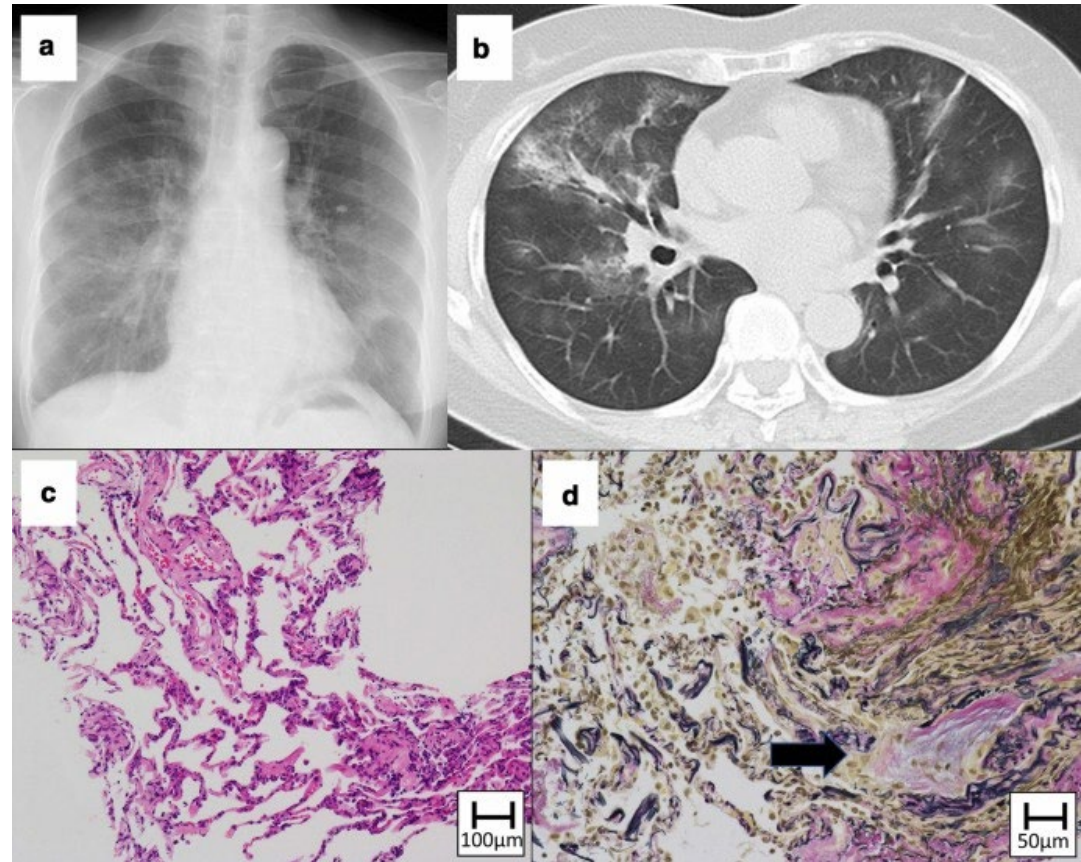
- BAL utile per la diagnosi differenziale con esclusione delle infezioni. Linfocitosi correla con risposta al trattamento corticosteroidico.
- Il ruolo della biopsia polmonare transbronchiale è attualmente dibattuto, ma potrebbe essere utile per escludere altre eziologie.
- La decisione di procedere con campionamento transbronchiale deve essere presa dopo attenta analisi del rapporto rischio-beneficio. La tecnica, il numero e la sede delle biopsie dipende dalla diagnosi sospettata, dalla distribuzione dell'interessamento parenchimale e della possibilità di esecuzione della stessa (disponibilità di uno pneumologo interventista).



Bryan J. Schneider et al. J Clin Oncol 2021

Implicazioni cliniche e istologiche della broncoscopia nelle tossicità polmonari indotte da ICIs

- Molti pazienti con sospetto clinico di polmonite da immunoterapia non vengono sottoposti a broncoscopia nella pratica clinica, nonostante sia raccomandata in alcuni casi.
- Disponibilità di pochi *case series* in letteratura riguardo il ruolo del BAL e delle biopsie transbronchiali.
- Riscontro istologico di quadri di OP anche in paziente che presentano pattern radiologico di HP o NSIP.
- Reperti istologici suggestivi per danno polmonare acuto osservati in pazienti con pattern radiologico di OP.



Nishiyama O et al. BMC Pulm Med 2021

Tossicità polmonare da ICIs: key-points

- Generalità
- Epidemiologia
- Patogenesi
- Timing d'insorgenza
- Presentazione clinica
- Diagnosi differenziale
- Work-up diagnostico
- Trattamento
- Implicazioni sulla terapia con ICIs



Trattamento

- Se sospetto di polmonite immuno-relata → immediato avvio di terapia immunosoppressiva
- Opportuno escludere preliminarmente la presenza d'infezione
- Se non possibile escludere infezione e polmonite clinicamente rilevante → somministrare in parallelo immunosoppressori e antibiotici ad ampio spettro
- Trattamento di polmoniti G1-G2 → **prednisone p.o. 1 mg/kg/die** (o equivalente)
- Trattamento di polmoniti G3-G4 (in ricovero) → **metilprednisolone 2-4 mg/kg/die** (o equivalente)



Trattamento

- Nelle polmoniti steroido-refrattarie che non migliorano clinicamente dopo 48 ore dall'avvio dello steroide → considerare altro immunosoppressore
 - infliximab
 - micofenolato mofetile, tacrolimus, methotrexate, ciclofosfamide
 - IVIG
 - Tocilizumab, plasmaferesi
- Timing del *decalage* → **4-6 settimane** se G1-G2, **6-8 settimane** se G3-G4 o rischio di recidiva (rechallenge di ICIs)
- Monitoraggio clinico ogni 2-3 giorni nelle forme G≥2
- Utile ripetizione di Rx torace settimanale nelle forme G≥2
- Da valutare monitoraggio con HRTC nelle forme G≥3



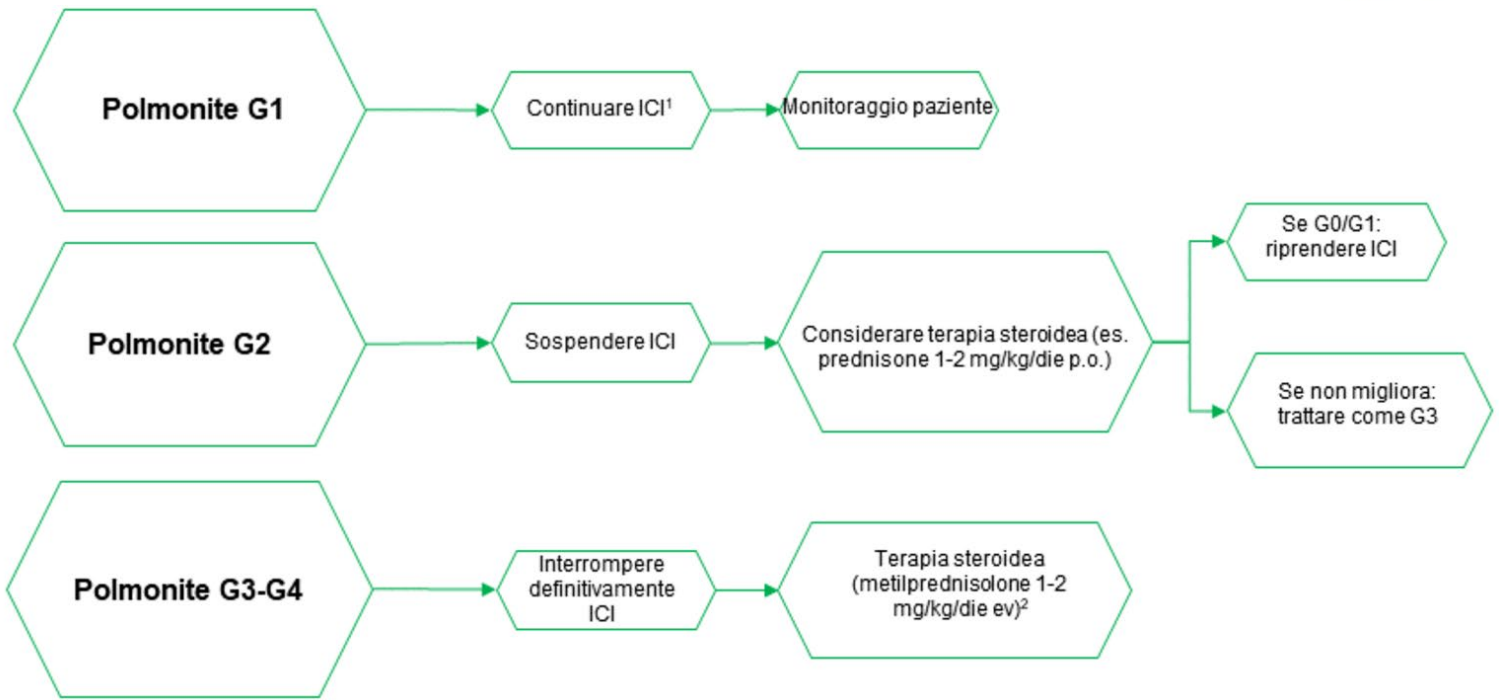


Gestione della polmonite immuno-correlata

LINEE GUIDA
2021



| |
|---|
| Grado 1 |
| Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica; intervento non indicato |
| Grado 2 |
| Sintomatica; indicato intervento medico; limitazione nelle ADL strumentali |
| Grado 3 |
| Sintomi severi; limitazione nelle ADL primarie; indicata ossigenoterapia |
| Grado 4 |
| Compromissione respiratoria potenzialmente letale; indicato intervento urgente (es. intubazione, tracheostomia) |



1. Considerare sospensione temporanea in casi selezionati (pazienti con infiltrato infiammatorio esteso oltre un lobo del polmone o oltre il 25% del parenchima polmonare, o pazienti con concomitanti patologie polmonari che sono a maggior rischio di sviluppare insufficienza respiratoria)
2. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroideo-refrattari di altri farmaci immunosoppressori (infiximab, micofenolato, ciclofosfamide, IGIV, tocilizumab). Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento di polmonite immunocorrelata da ICI, per cui il loro impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label

https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/12/LG-200_Tox-da-immunoterapia_agg2021.pdf



Trattamento

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Immune related pneumonitis toxicities

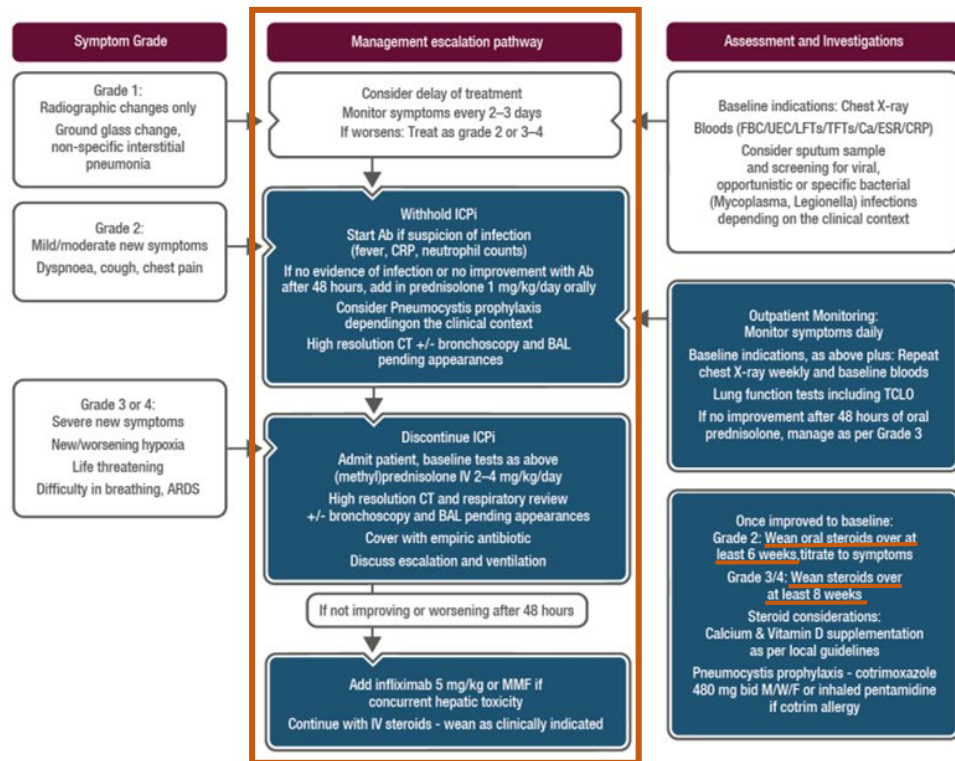
ICPI-related toxicity: Management of pneumonitis

History:

Pulmonary hypertension/respiratory; disease/connective tissue disease; Influenza/Mycobacterium; tuberculosis exposure; Smoking history; Travel history; Allergy history including exposure to home/occupational aeroallergens

Differential Diagnosis:

Pneumonia (including atypical, pneumocystis, tuberculosis); Lymphangitis; Usual interstitial pneumonias; Pulmonary oedema; Pulmonary emboli; Sarcoidosis



© 2018 ESMO. All rights reserved. esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care/Management-of-Toxicities-from-Immunotherapy

ESMO

Tossicità polmonare da ICIs: key-points

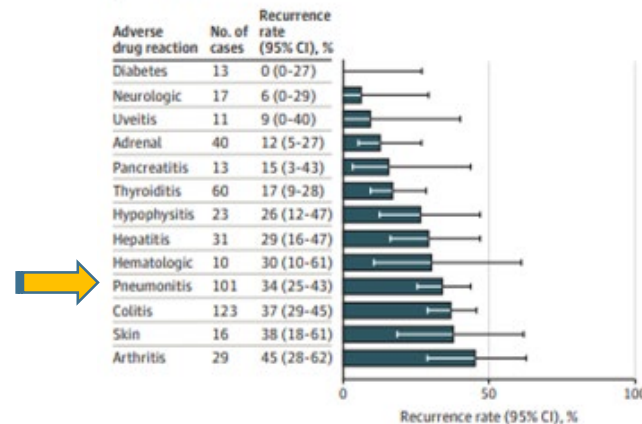
- Generalità
- Epidemiologia
- Patogenesi
- Timing d'insorgenza
- Presentazione clinica
- Diagnosi differenziale
- Work-up diagnostico
- Trattamento
- Implicazioni sulla terapia con ICIs



Implicazioni sulla terapia con ICIs

- Rischio di recidiva di polmonite durante rechallenge → 25%
- Rischio di sviluppare altri irAEs durante rechallenge → 20%

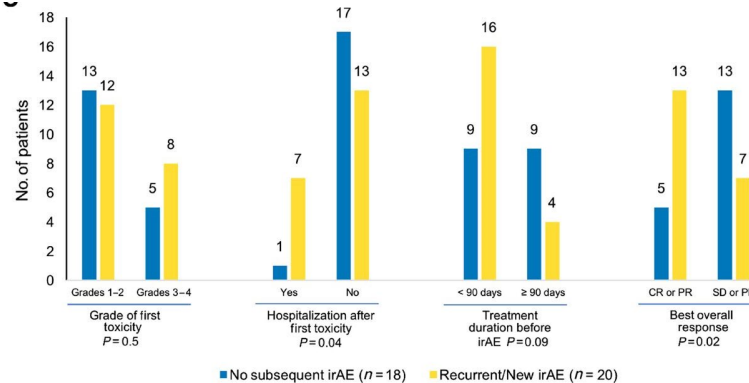
Figure 2. Rate of Recurrence According to the Initial Immune-Related Adverse Event



Dolladille C et al. *JAMA Oncol* 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0726

Implicazioni sulla terapia con ICIs

- Recidive di polmonite G1-G2 → 60%
- Recidive di polmonite G3-G4 → 38%
- Eventi fatali → 2%
- Rischio indipendente da grado iniziale e timing di rechallenge

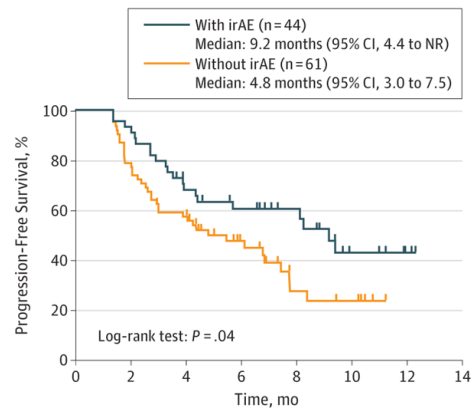


Stantini FC et al. *Cancer Immunol Res* 2018; doi:10.1158/2326-6066

Implicazioni sulla terapia con ICIs

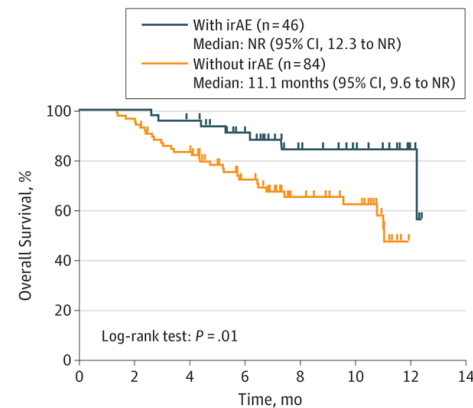
- Dati contrastanti su associazione tra irAEs e beneficio da ICIs
- Descritte risposte prolungate dopo sospensione per irAEs
- Da valutare necessità di rechallenge in paziente in risposta

A Progression-free survival



| No. at risk | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|
| With irAE | 44 | 41 | 28 | 22 | 15 | 6 | 2 |
| Without irAE | 61 | 48 | 34 | 17 | 7 | 5 | 0 |

B Overall survival

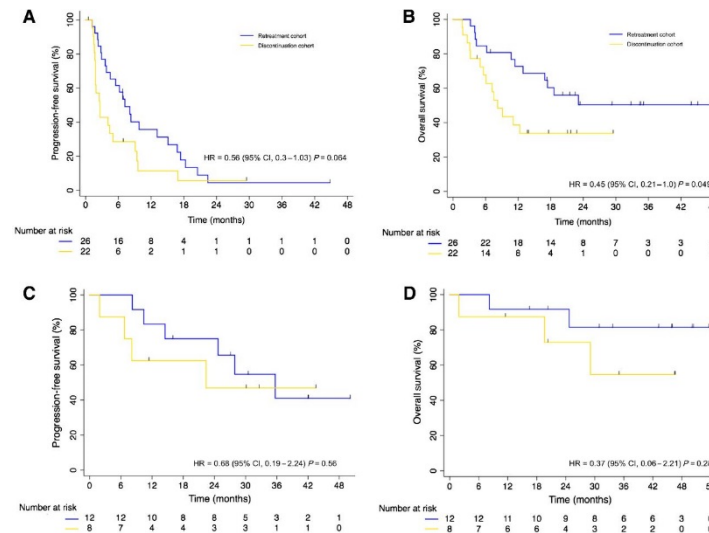


| No. at risk | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|
| With irAE | 46 | 46 | 43 | 33 | 19 | 13 | 4 |
| Without irAE | 84 | 81 | 68 | 46 | 28 | 21 | 0 |

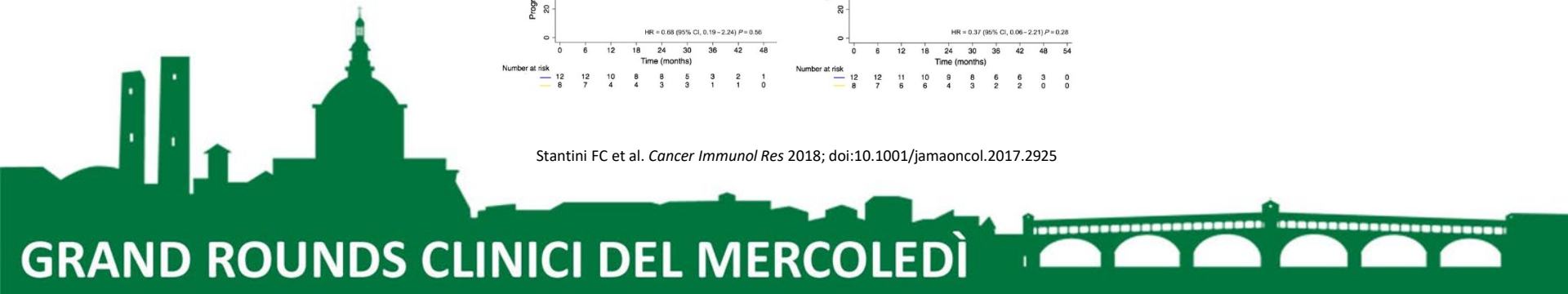
Haratani K et al. *JAMA Oncol* 2018; doi:10.1158/2326-6066

Implicazioni sulla terapia con ICIs

- Risposta prima di irAE → sopravvivenza sovrapponibile se rechallenge
- Mancata risposta → beneficio in sopravvivenza da rechallenge



Stantini FC et al. *Cancer Immunol Res* 2018; doi:10.1001/jamaoncol.2017.2925



GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ con il Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

ATS Pavia

Aula Magna "C. Golgi"
& WEBINAR

24 maggio 2023

Caso di neoplasia polmonare

Francesco Agustoni

Giulia Galli

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica UniPV

S.C. Oncologia

