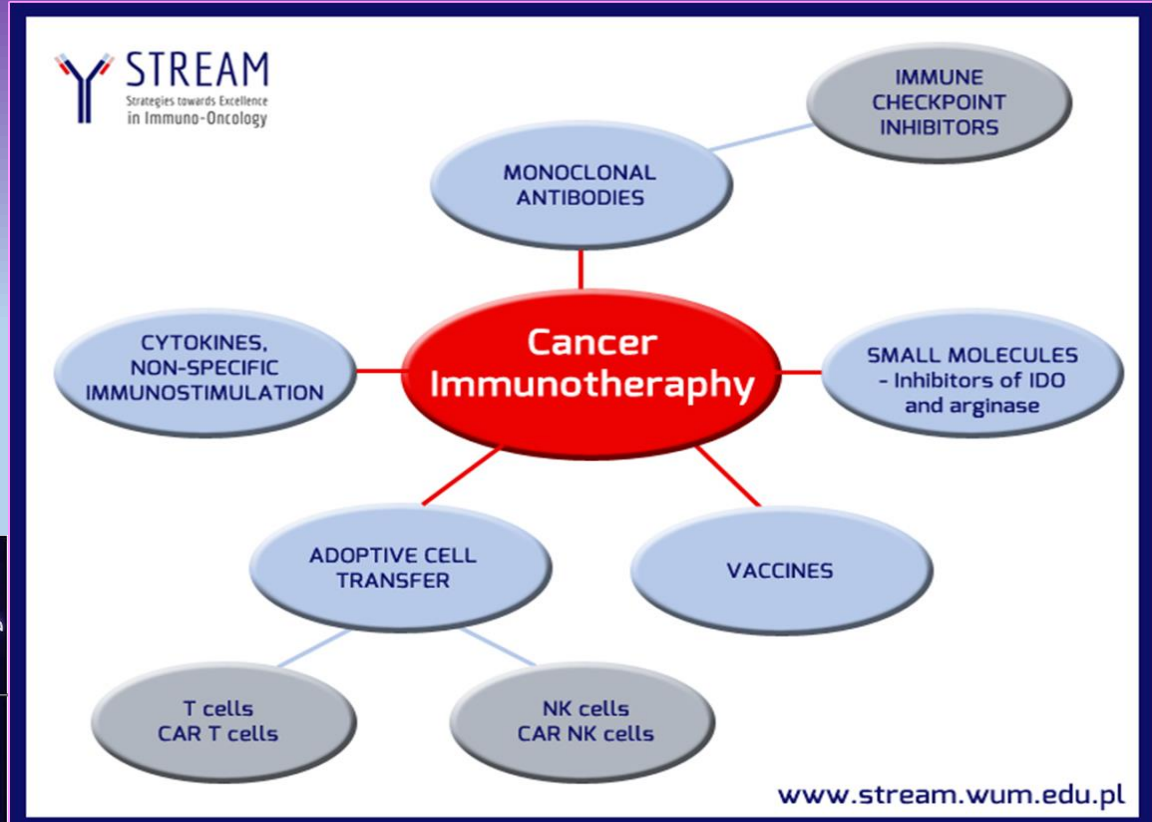


Bivirkninger relateret til immunterapi

- Radiologisk perspektiv
- Ovl. Gina Al-Farra (Herlev –Gentofte Hospital)
- Årsmøde, DRS, 24 jan. 2024

NO DISCLOSURE



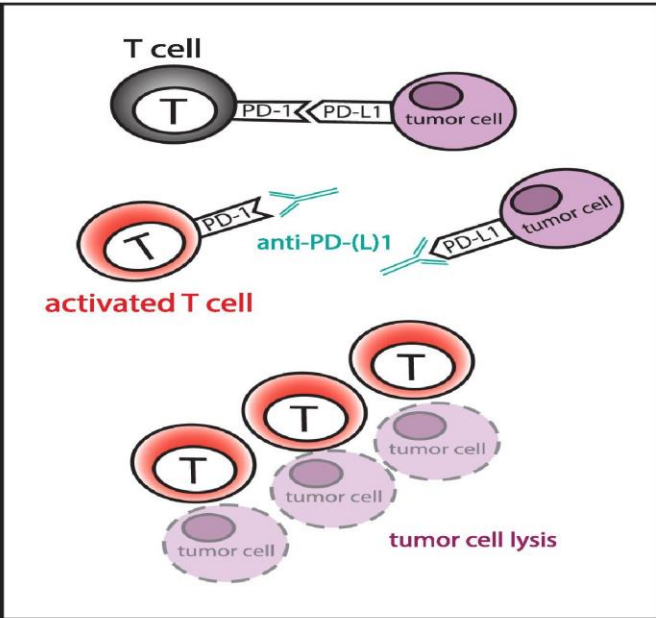
MORBIUS JAN 2022	UNCHARTED FEB 2022	THE BATMAN MAR 2022	THE SECRETS OF DUMBLEDORE APR 2022	SONIC 2 APR 2022
DOCTOR STRANGE IN THE MULTIVERSE OF MADNESS MAY 2022	TOM CRUISE TOP GUN MAVERICK MAY 2022	CHAPTER JOHN WICK MAY 2022	LEAGUE OF SUPERPETS MAY 2022	JURASSIC WORLD JUNE 2022
Disney Pixar LIGHTYEAR JUNE 2022	MARVEL STUDIOS THOR LOVE AND THUNDER JUL 2022	CREDIT: @GEEKFACTS BLACK ADAM JUL 2022	SPIDER-MAN INTO THE SPIDER-VERSE 2 OCT 2022	FLASH NOV 2022
WAKANDA FOREVER NOV 2022	AVATAR 2 DEC 2022	THE GUARDIANS OF THE GALAXY Holiday Special DEC 2022	AQUAMAN AND THE LOST KINGDOM DEC 2022	SECRET INVASION TBA 2022
Ms. MARVEL TBA 2022	MARVEL STUDIOS SHE-HULK TBA 2022	STAR WARS OBI-WAN KENOBI TBA 2022	MOCN KNIGHT TBA 2022	STAR WARS ANDOR TBA 2022

Name	Brand Name	Marketing rights	Target	Approved	Indications (April 2021) ^[8]
Ipilimumab	Yervoy	Bristol-Myers Squibb	CTLA-4	2011	metastatic melanoma , renal cell carcinoma , colorectal cancer , hepatocellular carcinoma , non-small cell lung cancer , malignant pleural mesothelioma
Nivolumab	Opdivo	Bristol-Myers Squibb (North America)+ Ono Pharmaceutical (other countries)	PD-1	2014	metastatic melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, Hodgkin's lymphoma , head and neck cancer , urothelial carcinoma , colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, small cell lung cancer , esophageal carcinoma , malignant pleural mesothelioma
Pembrolizumab	Keytruda	Merck Sharp & Dohme	PD-1	2014	metastatic melanoma, non-small cell lung cancer, head and neck cancer, Hodgkin's lymphoma, urothelial carcinoma, gastric cancer , cervical cancer , hepatocellular carcinoma, Merkel cell carcinoma , renal cell carcinoma, small cell lung cancer, esophageal carcinoma, endometrial cancer , squamous cell carcinoma
Atezolizumab	Tecentriq	Genentech/Roche	PD-L1	2016	bladder cancer , non-small cell lung cancer, breast cancer , small cell lung cancer, hepatocellular carcinoma, metastatic melanoma
Avelumab	Bavencio	Merck KGaA and Pfizer	PD-L1	2017	Merkel cell carcinoma, urothelial carcinoma, renal cell carcinoma
Durvalumab	Imfinzi	Medimmune/AstraZeneca	PD-L1	2017	non-small cell lung cancer, small cell lung cancer
Cemiplimab	Libtayo	Regeneron	PD-1	2018	squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma , non-small cell lung cancer

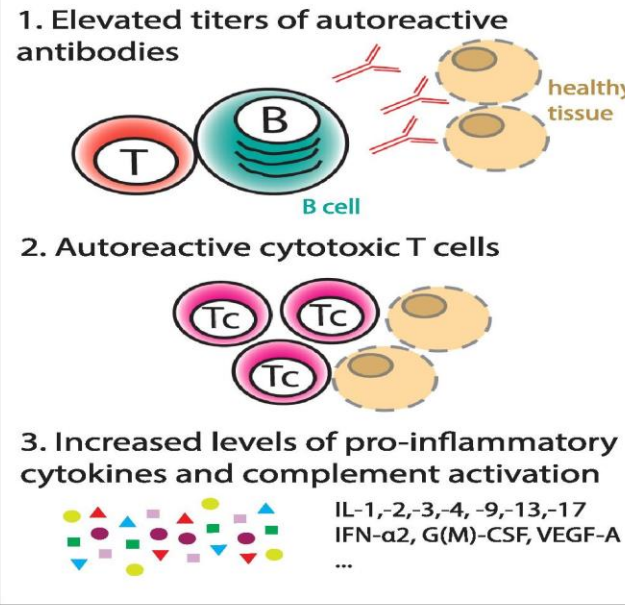


Immune checkpoint inhibitors

Mode of action



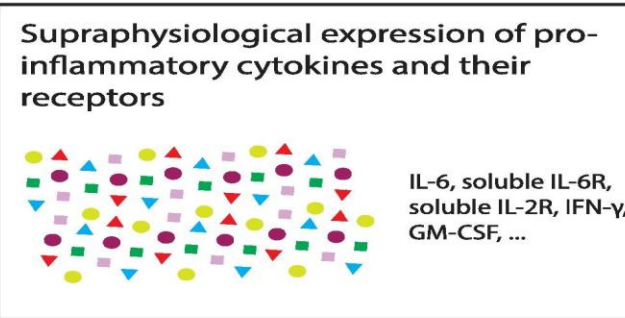
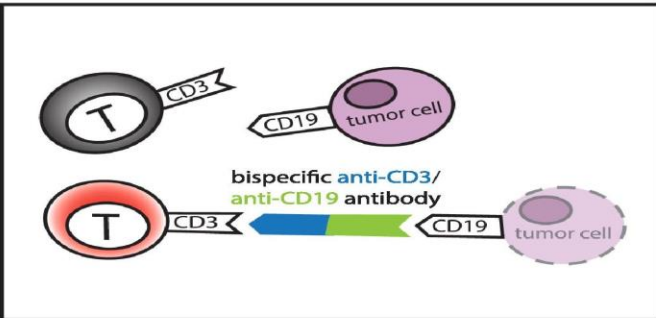
Pathophysiology of neurological irAE



Clinical manifestation

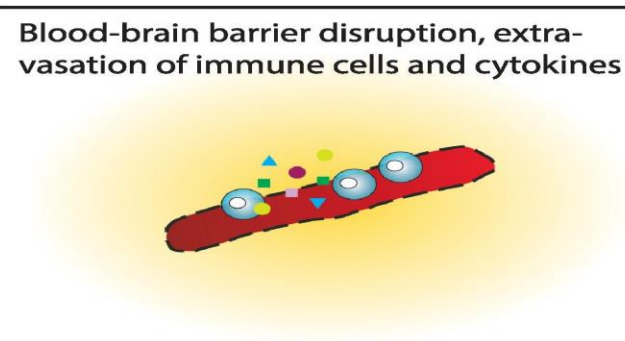
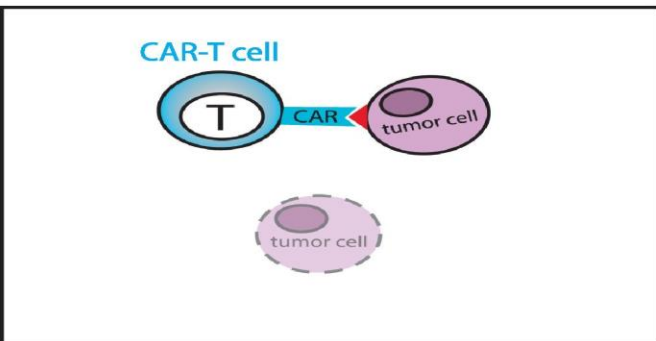
- Peripheral nervous system:**
- Polyradiculopathies
 - Neuropathies
 - Myasthenic syndromes
 - Myopathies
- Central nervous system:**
- Hypophysitis
 - Aseptic meningitis
 - Encephalitis (confusion, ataxia, headache, seizures)

Bispecific antibodies



- Cytokine release syndrome:**
- Systemic symptoms: Fever, tachycardia, hypotension, hypoxia
 - Encephalopathy (dizziness, confusion, altered consciousness)

CAR-T cells



- Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS):**
- Encephalopathy including delirium and hallucinations
 - Cerebral edema, ischemia, hemorrhage

Eye (eg uveitis, conjunctivitis, optic neuritis)

Blurred vision
Decreased visual acuity
Dry eyes
Pain
Photophobia

Endocrine (eg diabetes, hyper or hypo thyroidism, hypophysitis, adrenal insufficiency)

Headache
Visual field defects
Fatigue/weakness
Hypotension
Hyperglycaemia
Electrolyte abnormalities

Liver (hepatitis)

Raised LFTs
Jaundice

Skin

Rash/pruritus
Psoriasis
Vitiligo (melanoma only)
Stevens-Johnson syndrome

Blood

Haemolytic anaemia
Thrombocytopenia
Neutropenia
Haemophilia

Musculoskeletal

Arthritis
Myopathies

Neurological

Peripheral neuropathy
Guillain-Barré syndrome
Myasthenia gravis
Aseptic meningitis
Encephalitis

Respiratory (eg pneumonitis, pleuritis)

Breathlessness
Cough
Reduced saturations

Cardiovascular (eg myocarditis, pericarditis, vasculitis)

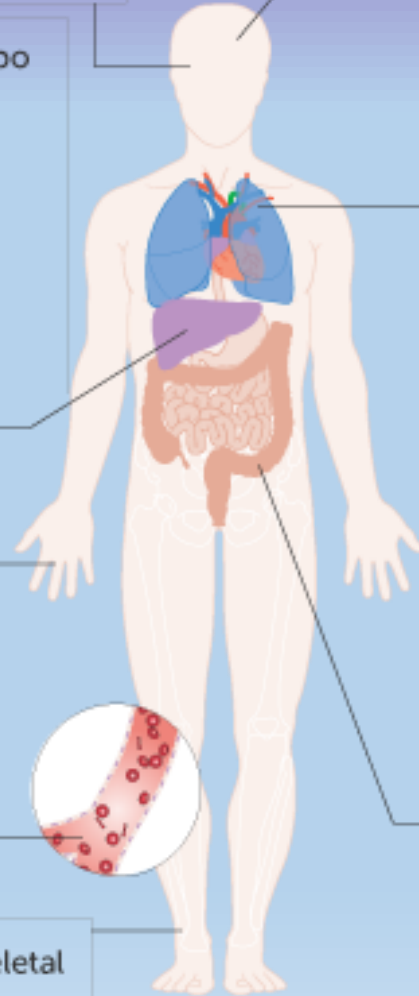
Fatigue
Shortness of breath
Arrhythmias
Chest pain
Thromboembolism

Renal (nephritis)

Raised creatinine
Oliguria

Gastrointestinal (eg colitis, gastritis, pancreatitis)

Diarrhoea (may include - blood or mucus)
Constipation
Nausea and vomiting
Upper abdominal pain



Immunrelaterede bivirkninger (irAE'er) kan forekomme når som helst-opstår oftest inden for de første par uger eller måneder efter behandlingsstart (rapporter om nogle irAE'er, der starter selv et år eller mere efter behandlingen er afsluttet)

- sædvanligvis milde og tolereres generelt godt
- kan dog være alvorlige, endda livstruende, hos op til 27 % af patienterne, der har anti-CTLA-4-lægemidler, og 20 % af dem, der har anti-PD-1- eller PD-L1-lægemidler.
- alvorlig toksicitet med kombinationsbehandling, er meget højere – omkring 55 %.

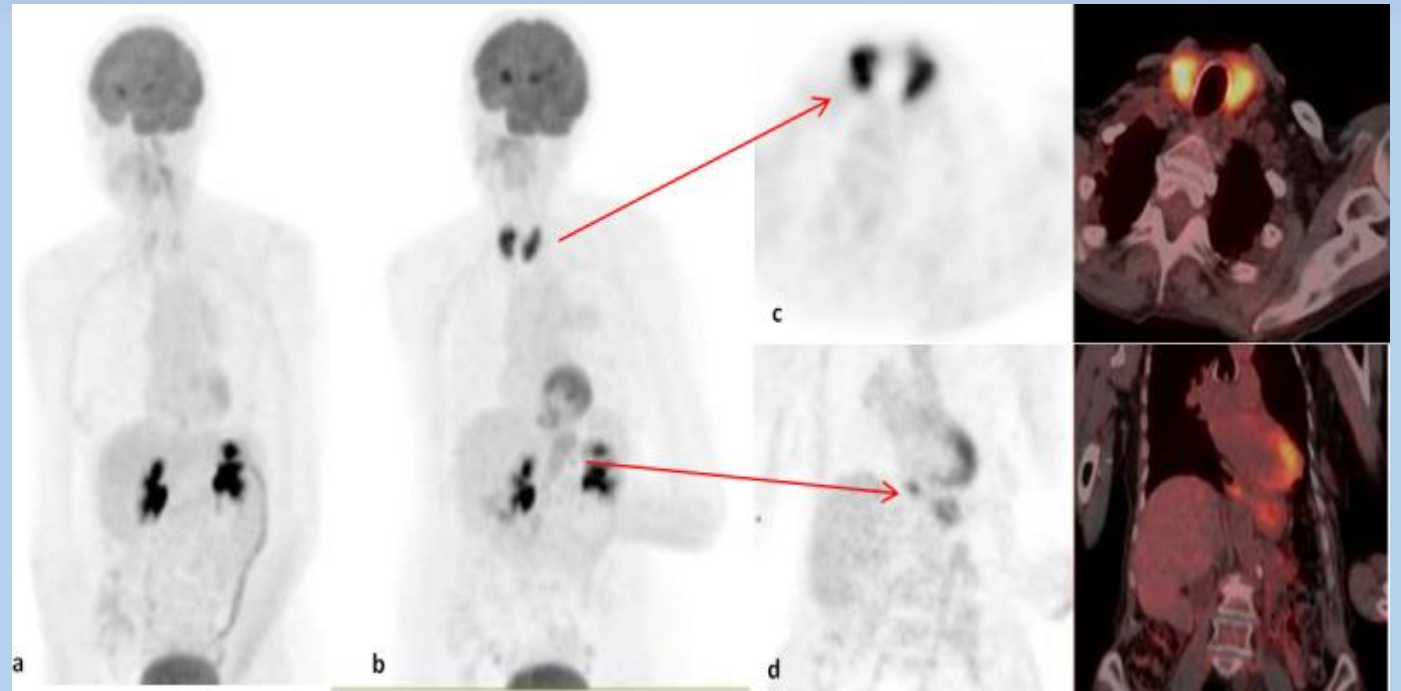
Håndtering af irAE'er er baseret på sværhedsgraden af toksicitet, som klassificeret af CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Endokrine bivirkninger:

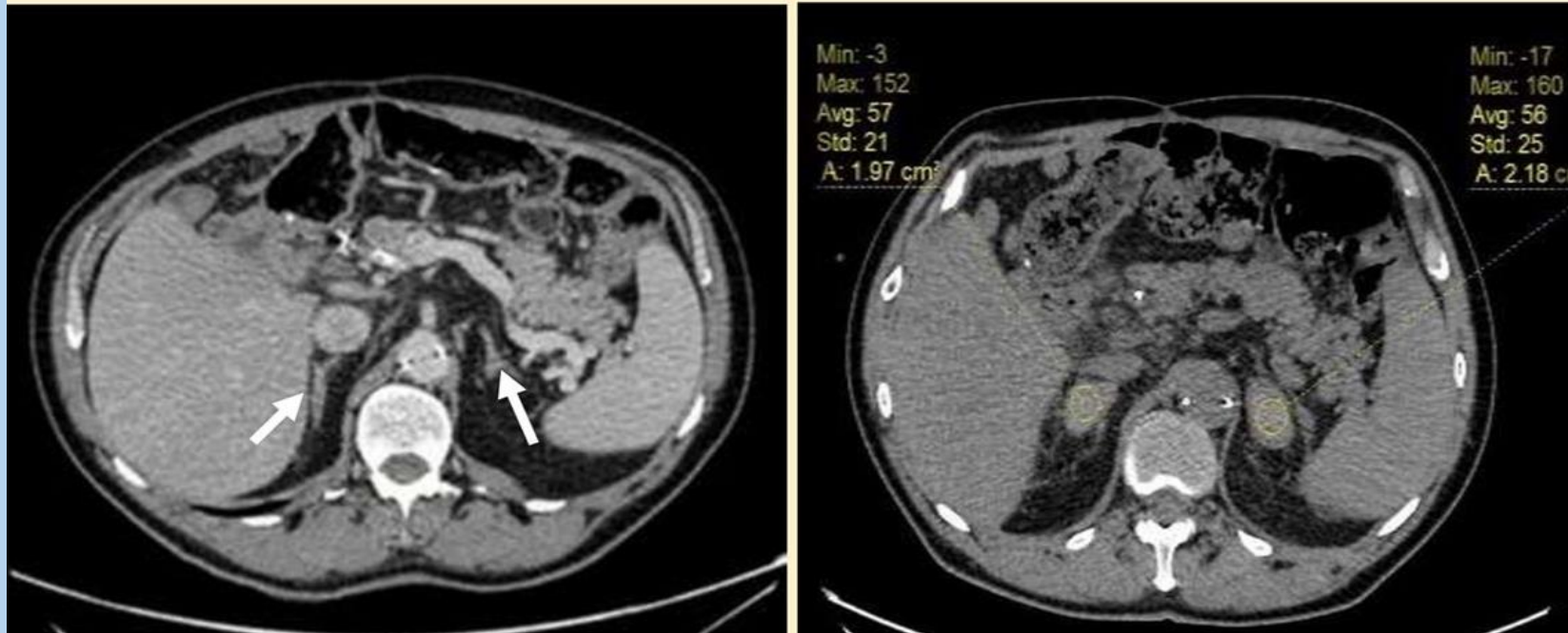
sekundær thyroid dysfunktion :thyroidit , transitorisk thyreotoksikosis , transitorisk eller langtidsstående hypothyroidism, associeret orbitopati (6-8%)

81-årig kvinde med vaginalt melanom behandlet med strålebehandling og pembrolizumab.

- (a) FDG PET/CT MIP-billede før behandling, den primære læsion er ikke påvist i denne undersøgelse.
- (b) FDG PET/CT MIP 7 uger efter første dosis af pembrolizumab. Intens optagelse i skjoldbruskkirtlen og moderat gastrisk optagelse.
- (c) Aksial PET og fusionerede billeder viser ny diffus optagelse i skjoldbruskkirtlen.
- (d) Coronale PET-fusionerede billeder viser optagelse i ventriklen-tilfældig fund



Bilateralt adrenal blødning hos patient med colorektal cancer i behandling med Bevacizumab.



Immunterapi induceret hypofysit:

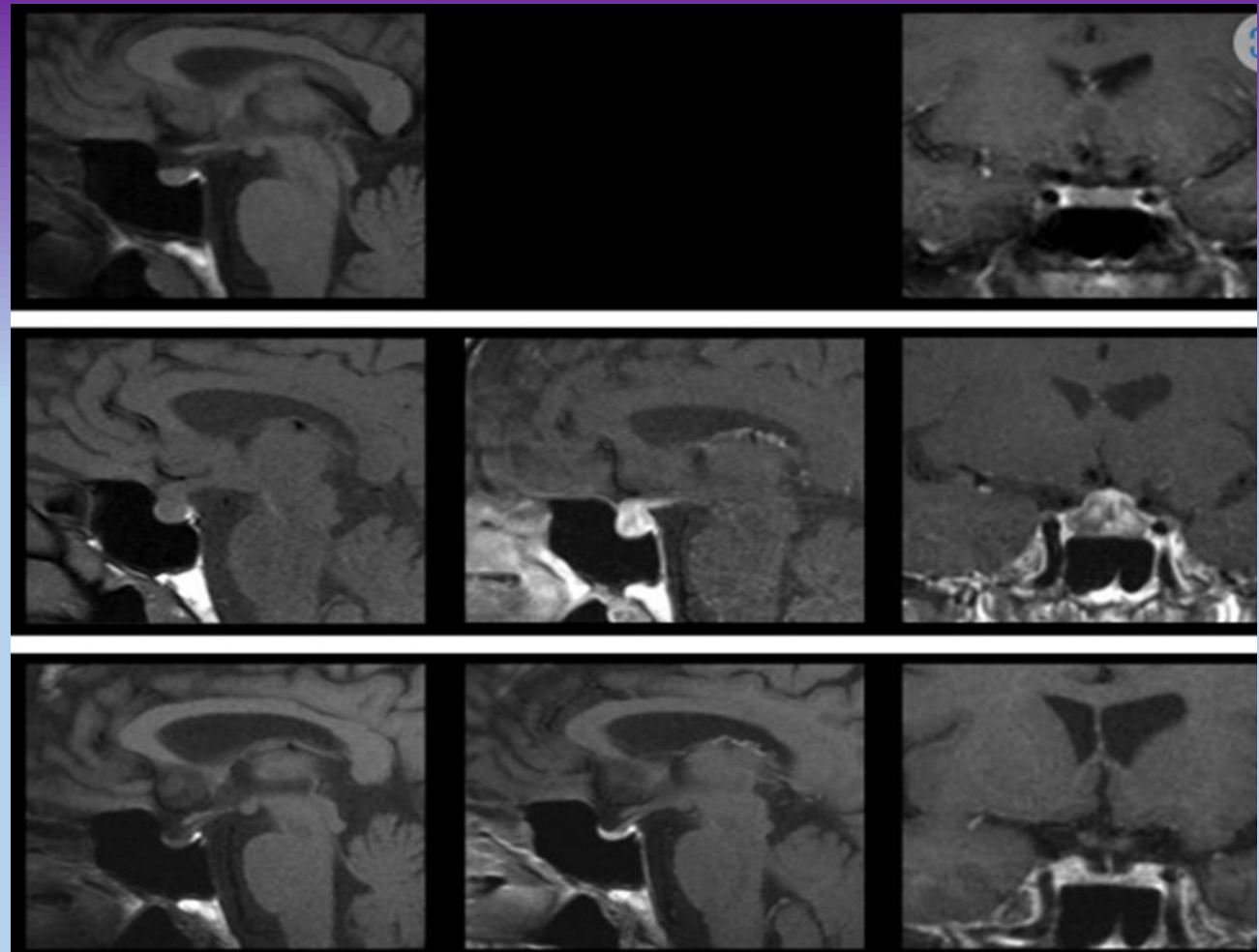
inflammation af hypofysen, der resulterer i nedsat produktion af hormoner(6-8 uger efter behandlingsstart)- op til 13%

Symptomer :kvalme, opkastning, svaghed, træthed, hypotension, feber og hovedpine.

Synsforstyrrelser er mindre hyppige, fordi hævelsen af hypofysen normalt ikke er stor nok til at påvirke chiasma

symptomerne er uspecifikke og ligner dem, der ledsager cancerprogression, derfor vanskeligt at differentiere og diagnosticere

Forsinket diagnose og behandling af hypofysitis kan føre til alvorlige udfald som binyrekrise.

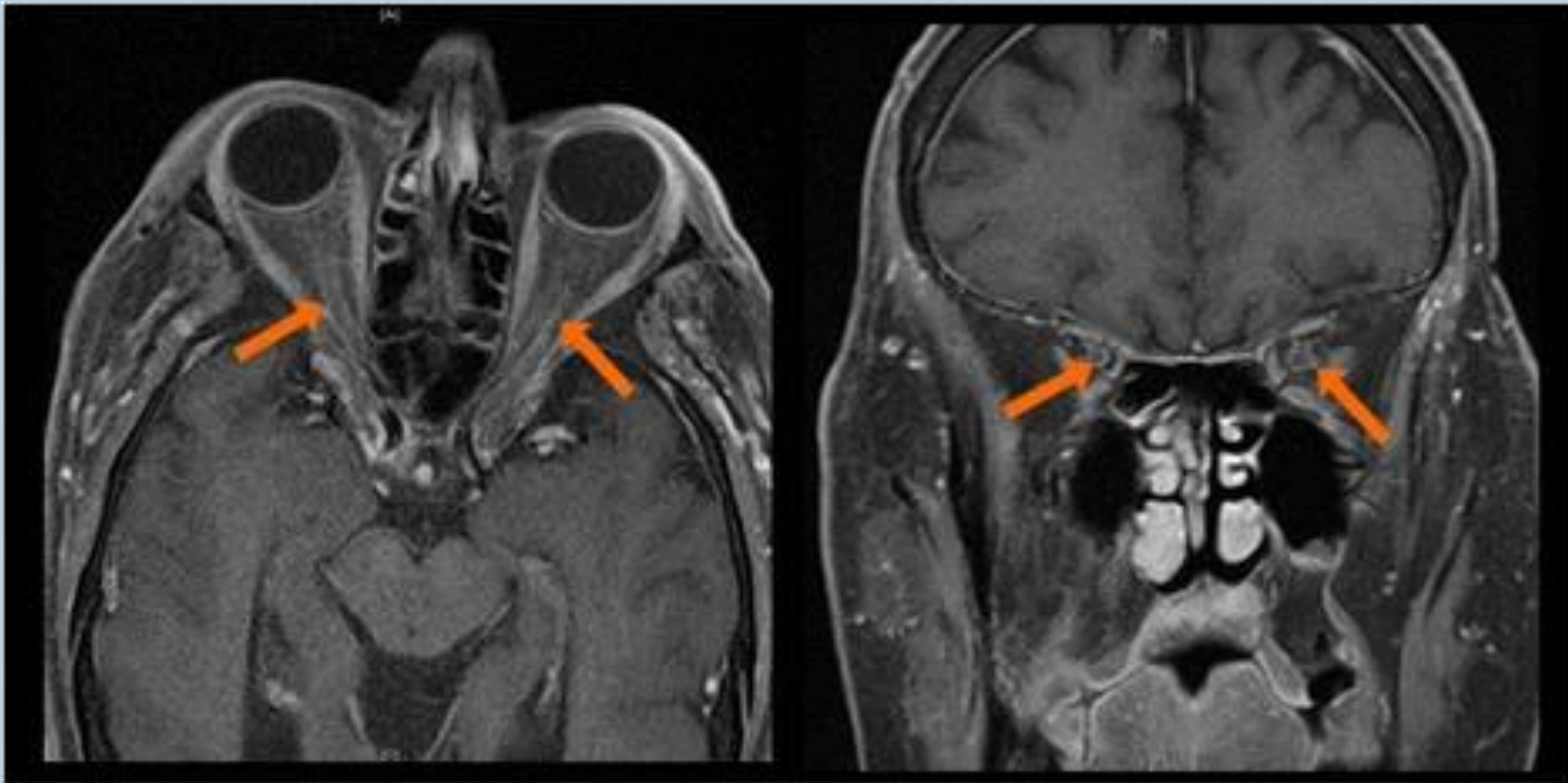


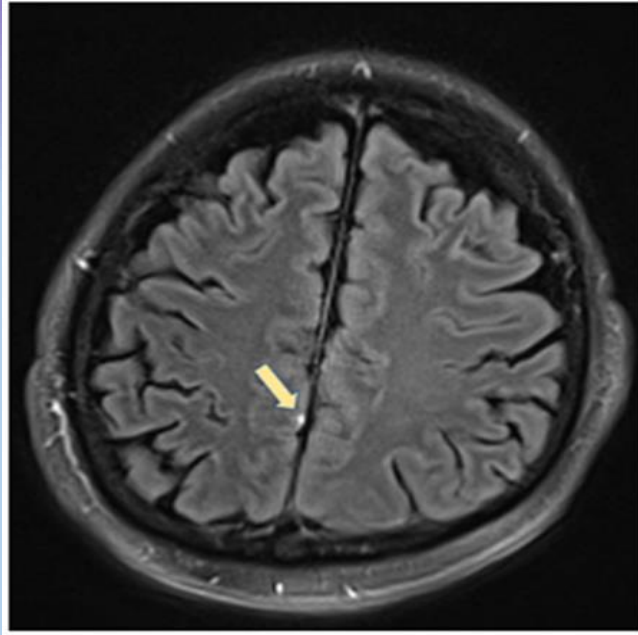
Faje, Alexander T., et al. "Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99.11 (2014): 4078-4085

Neurologiske forandringer: CNS og perifer nervesystem

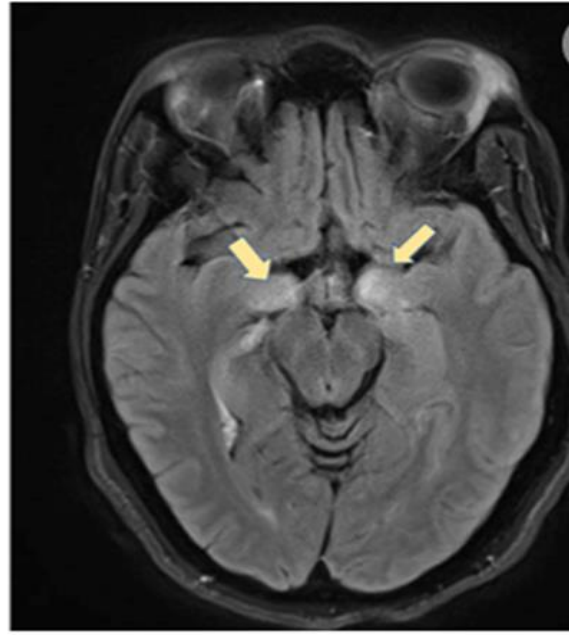
Case: 54 årig med MM, synstab i højre øje, 5 måneder efter påbegyndelse af ipilimumab,

MR :subtil perifer perineural højt signal af bilaterale synsnerver,aksiale og koronale (opticus neurit)





patient 1.
Meningitis, punktformet fokus
leptomeningeal postkontrast
FLAIR. Nivolumab induceret



Patient 2
Encephalitis- signalabnormitet i bilaterale mesiale temporalt
T2-FLAIR hyperintens signal, 6 mdr efter behandlingsstart

Autoimmun encefalitis bør mistænkes hos patienter med subakut (<12 uger) udviklet konfusion, amnesi, psykose og epileptiske anfald uden kendt epilepsi.

Mange autoimmune encefalitter giver limbisk encefalitis (subakut amnesi, psykose og epileptiske anfald), men flere har et selvstændigt sygdomsbillede.

Dg: påvisning af pågældende IgG antistof i CSV og/eller serum

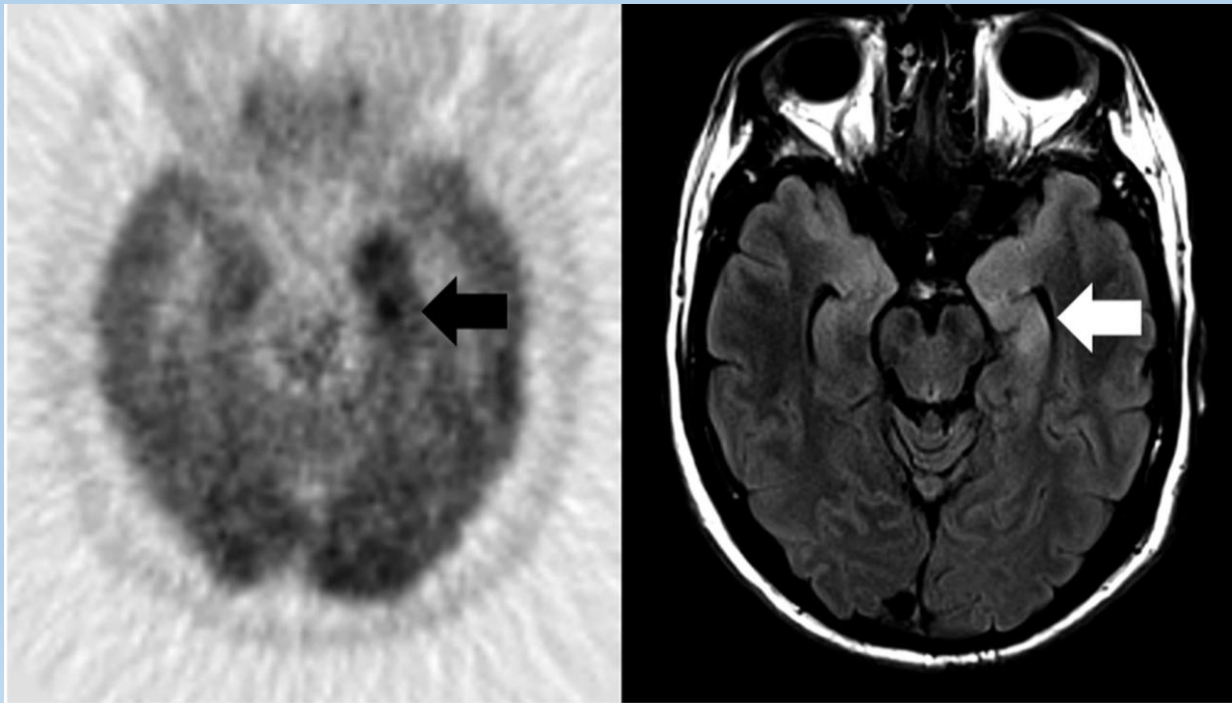
MR-C skanning:

Følgende sekvenser: T1, T1 med kontrast, T2, FLAIR, DWI og ADC.

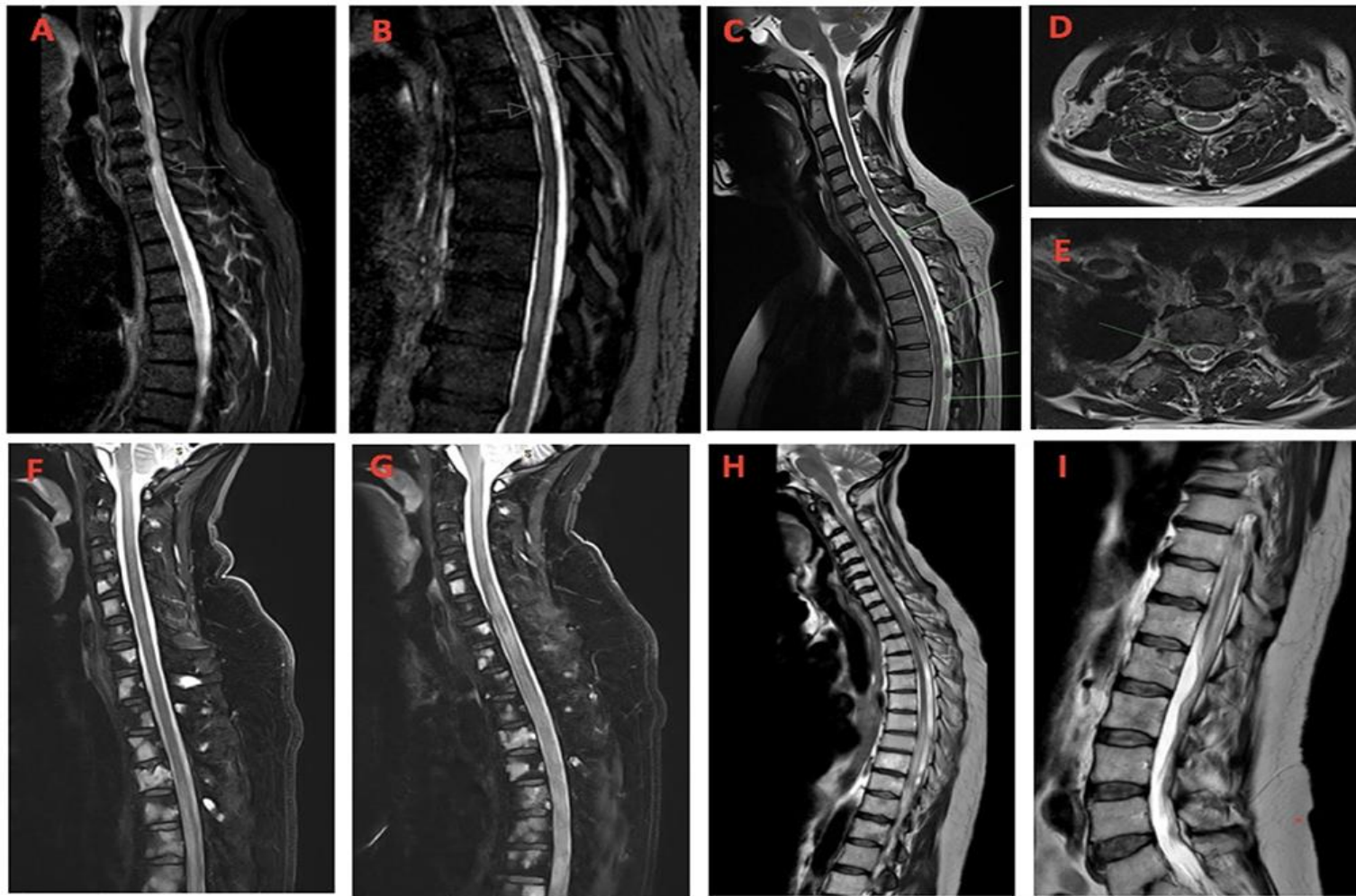
MR kan være normal.

Ofte hyperintensitet i temporallappen uni- eller bilateralt på T2/FLAIR og DWI sekvenser (subtyper encefalitis har ofte kortikal involvering ekstratemporal).

Dette fund kan konfirmere en sikker diagnose selv uden antistoffer.



Immune checkpoint inhibitor-induceret transversal myelitis

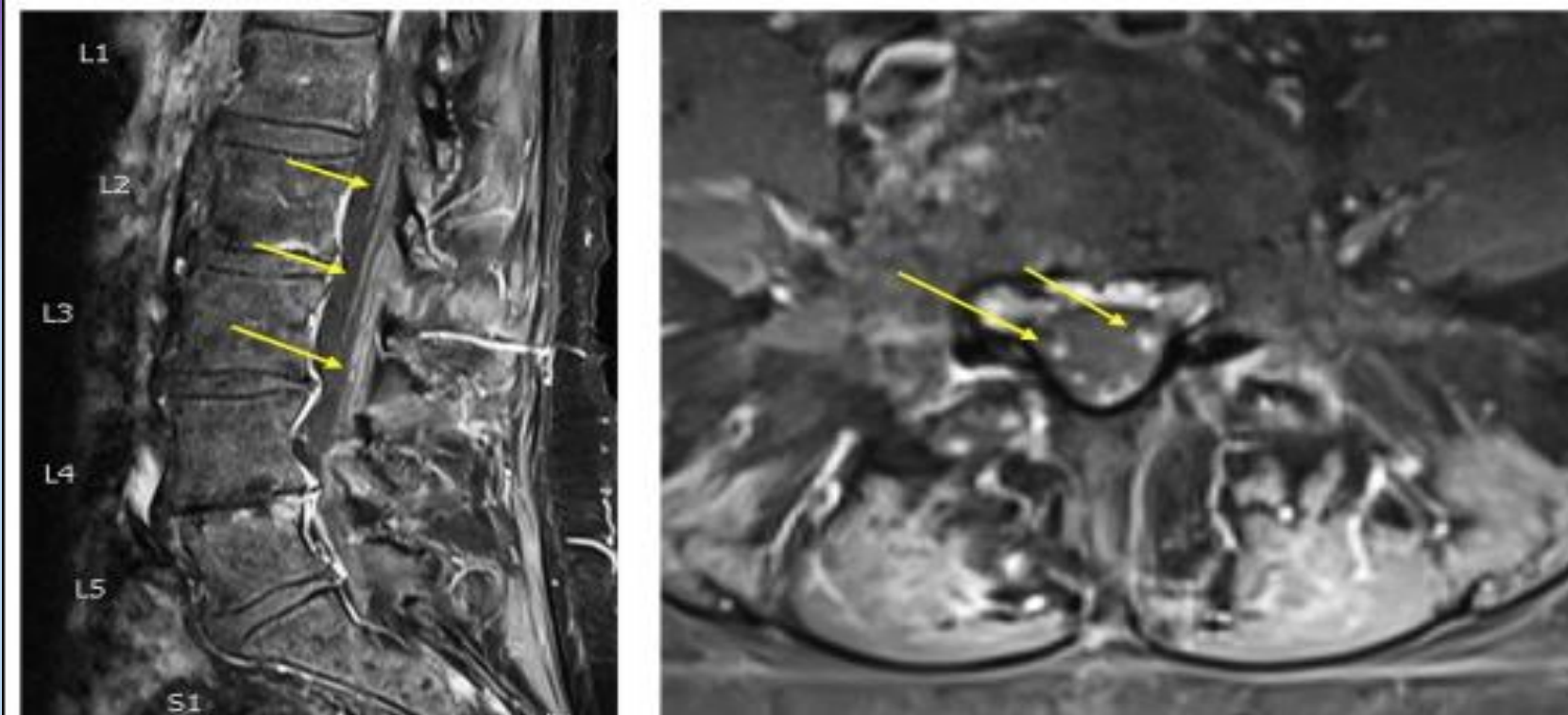


(A, B) Case 1-Sagittal MR, der viser excentrisk pletvis unormalt intramedullært højt STIR-signal og høj signal i medulla mest på niveauet C6/C7 og T5 (pile)

Case 2 - Sagittale og (D, E) aksiale MR-billeder, der viser langsgående omfattende abnorm T2-signalhyperintensitet i medulla fra T4/T5 til T12 med et svagt fokus ved C5/C6 og ved T1/2;

(F) Case 3-Sagittal MR-billeder, der viser longitudinelt omfattende abnorm midttorakalt i starten (G) og i cervikale rygmarv 2 uger senere;

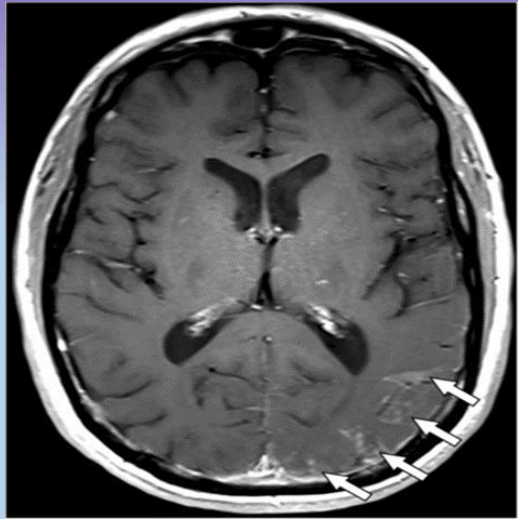
(H) Case 4-Sagittal MR-billeder, -longitudinelt omfattende abnorm T2-s fra T6/T7, der strækker sig til conus medullaris (I).



Immun checkpoint inhibitor-associeret polyradiculoneuropati.

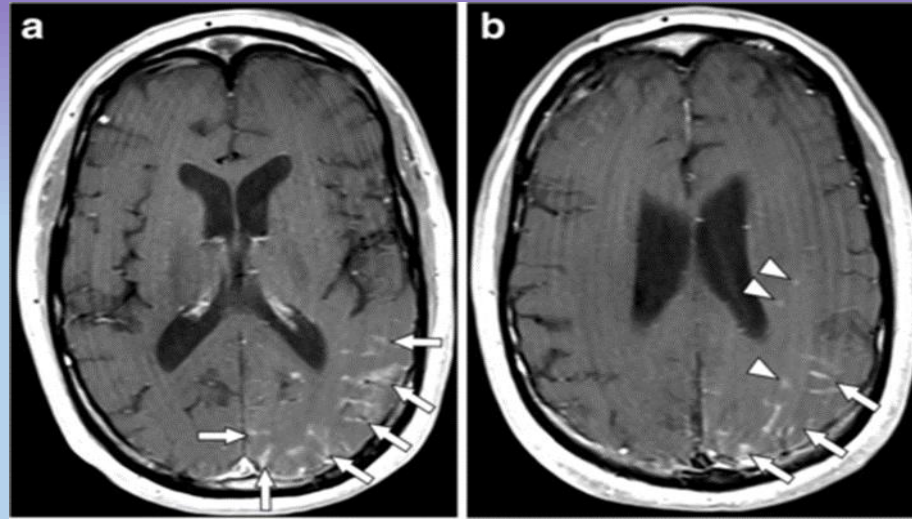
-polyradikulopati hos en 77-årig kvindelig patient med et malignt melanom behandlet med ipilimumab og nivolumab. Sagittal og aksial T1w med iv kontrast viser høj signal langs nerveroderne i cauda equina (pile).

Cerebral sarkoidose

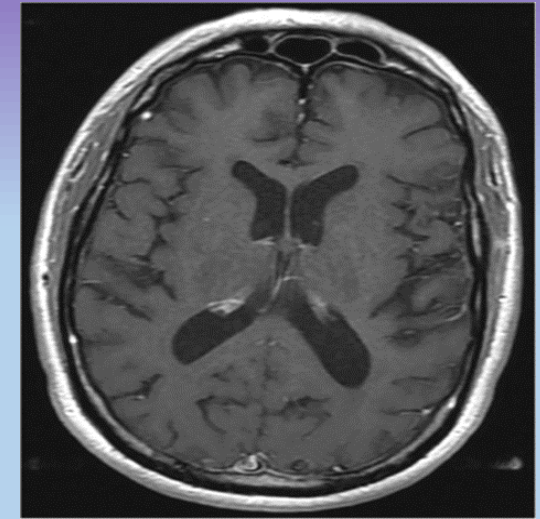


MRC ved indtræden af neurologiske symptomer.

T1-w kontrast aksialt billede viser leptomeningeal involvering venstre sidig occipital- og parietallapper (pile)



MRC efter behandling med steroider i forbindelse med fortsatte neurologiske lidelser. T1w kontrast aksiale billeder. Bemærk den øgede leptomeningeale hyperdensiteter (pile) og nye plettede områder med tilstødende parenkym involvering (pilespidser)



MRC - 4 måneder efter start af methotrexat

T1w kontrast aksialt aftagende leptomeningeale forandringer

Immune checkpoint inhibitor-associated sarcoidosis: A usually benign disease that does not require immunotherapy discontinuation/Eur J Cancer 2021 Nov;158:208-216. doi: 10.1016/j.ejca.2021.05.041. Epub 2021 Aug 25.

Eur J Cancer, 2020 May;131:18-26. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.024. Epub 2020 Apr 2. Drug-induced sarcoidosis-like reaction in adjuvant immunotherapy: Increased rate and mimicker of metastasis

Kardiovaskulære komplikationer, vaskulit ,tromboemboliske events og blødninger

Myocarditis

Takotsubo cardiomyopathy

Cardiogen shock

Pericardial sygdom

Arrytmier

Infarkter

Vaskuliter

-immunterapi har sjælden, men livstruende kardiovaskulær (og multiorgan) toksicitet

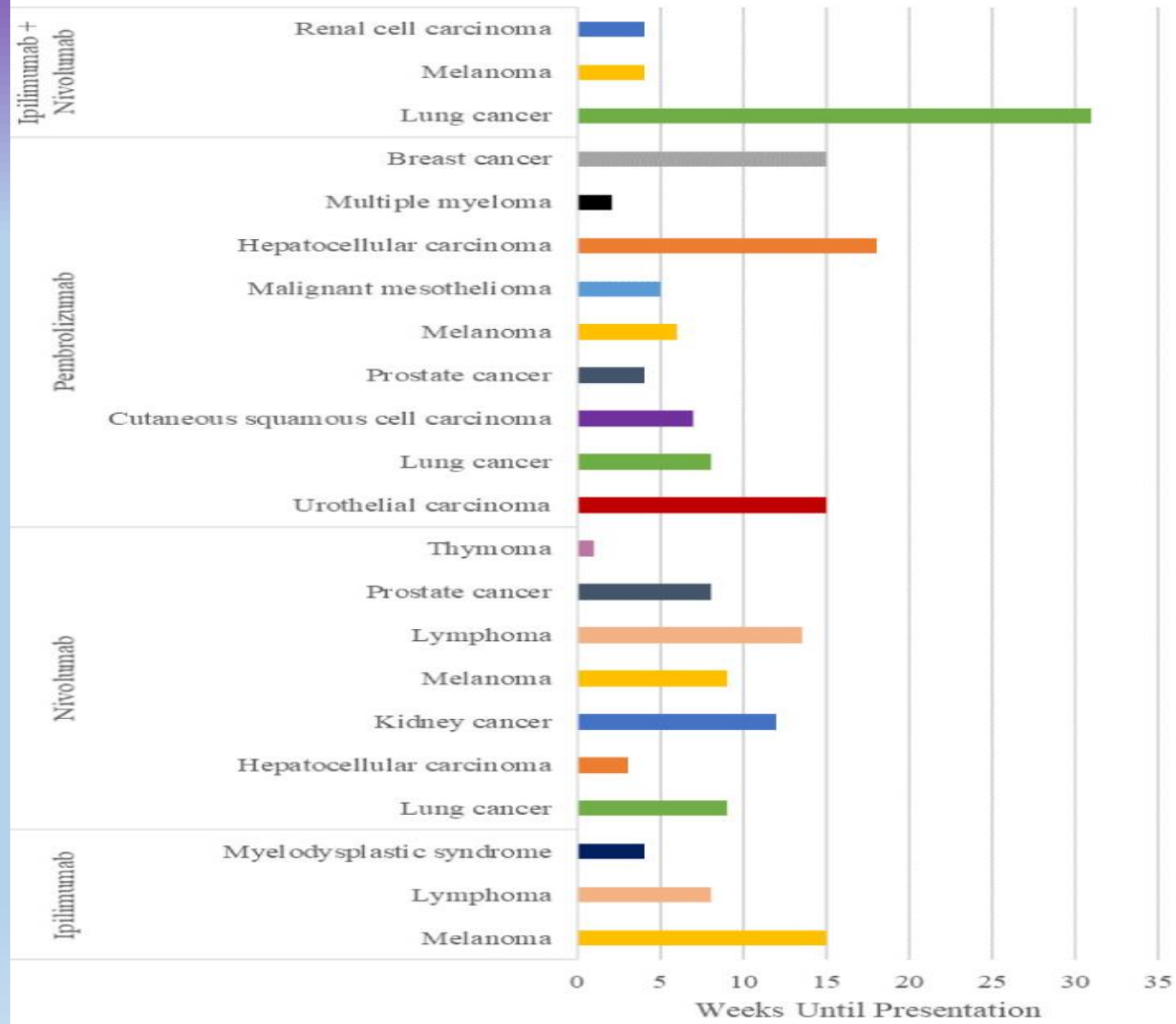
-kombinationsimmunterapi øger signifikant tumorresponsrater, men også den samlede risiko og sværhedsgraden af kardiotoxicitet

-ved mistanke om kardiotoxicitet:elektrokardiogram (EKG), serumtroponin og ekkokardiogram understøtter den kliniske diagnose

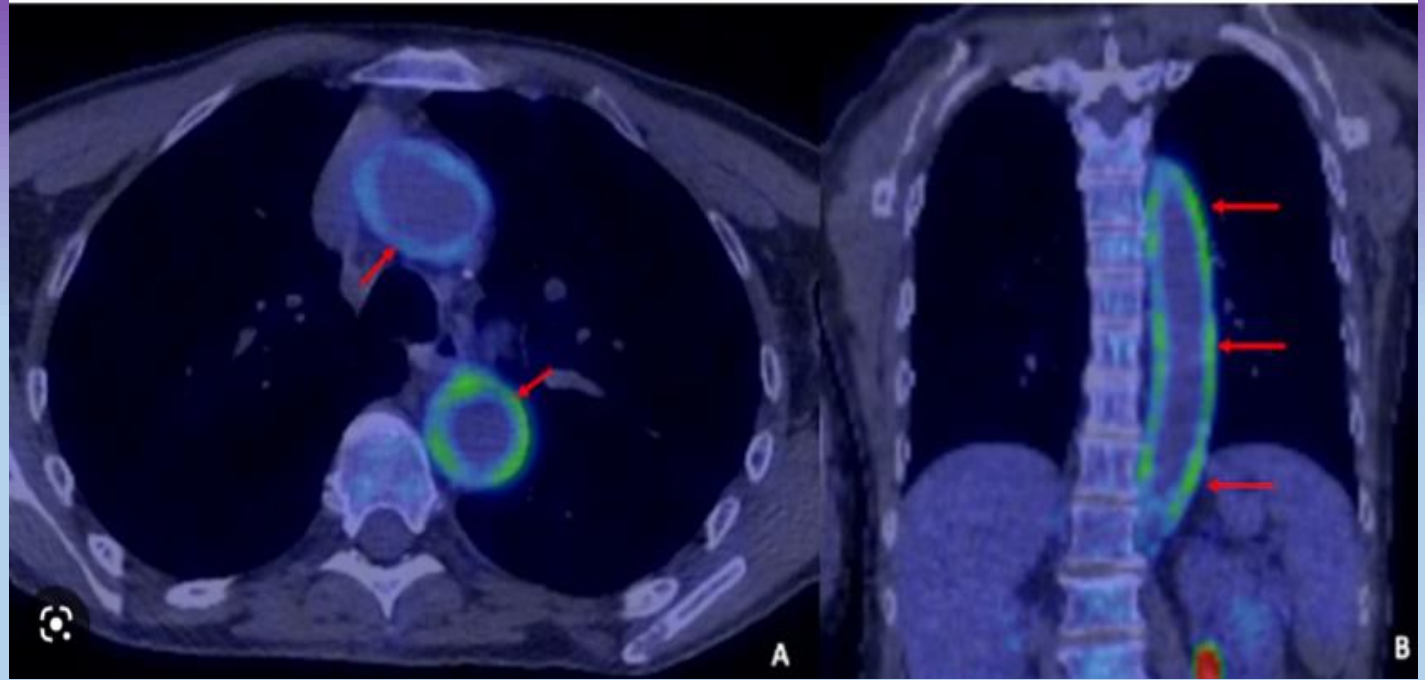
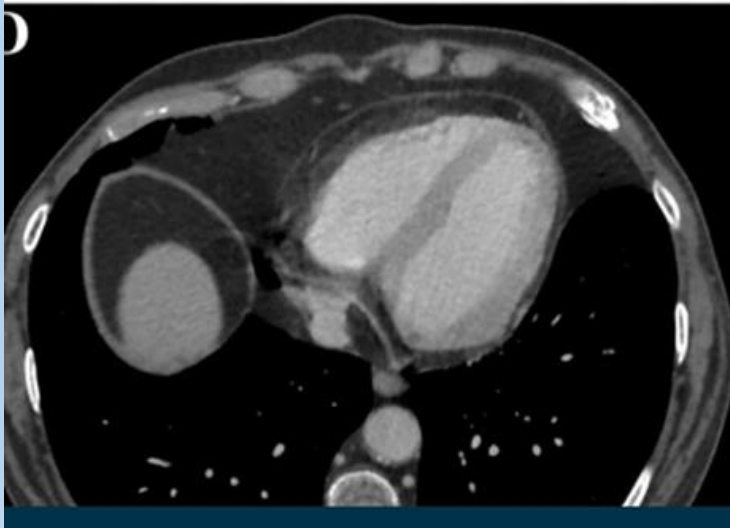
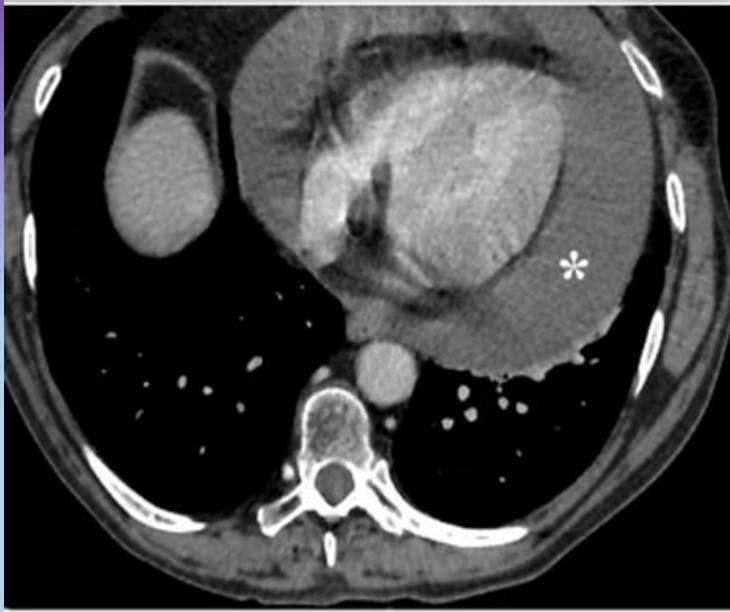
-MR hjerte og endokardiebiopsi kan overvejes, hvis førstelinjeundersøgelser er inkonklusive

Behandlingen for toksicitet er øjeblikkeligt ophør af immunterapi og initiering af intravenøse steroider (f.eks. 2 mg/kg/dag methylprednisolon)

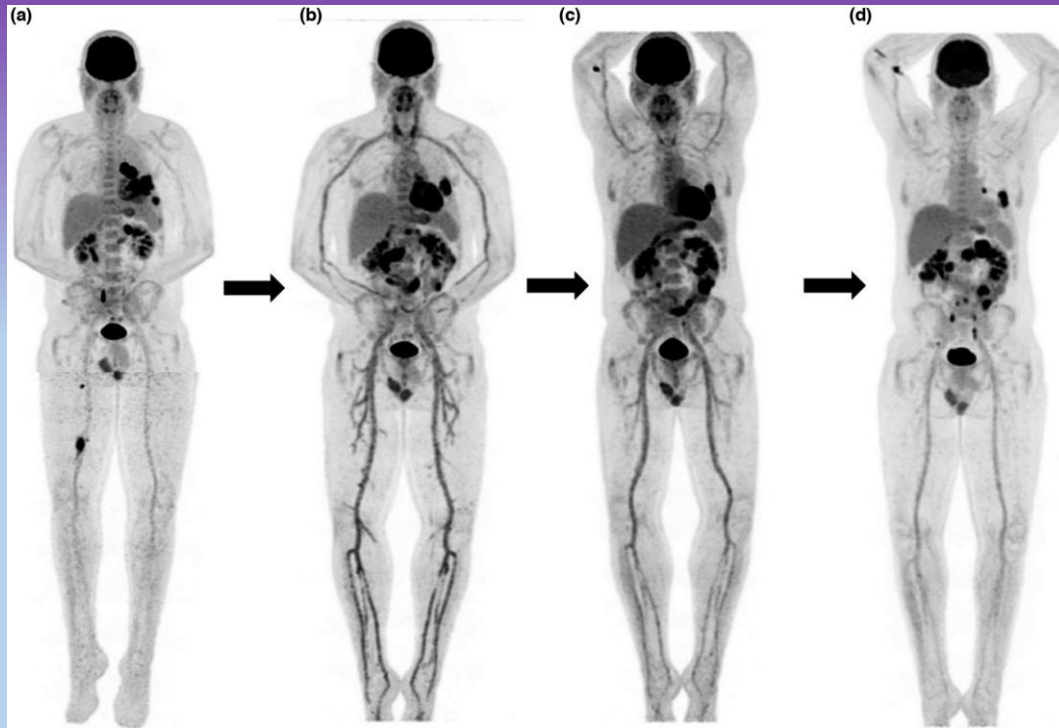
Median Weeks until Presentation of ICI Cardiotoxicity by Treatment and Cancer Type



Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review
 Walid Shalata,^{1,*†} Amjad Abu-salman,^{2,†}
 Rachel Steckbeck,³ Binil Mathew Jacob,³
 Ismaell Massalha,¹ and Alexander
 Yakobson¹



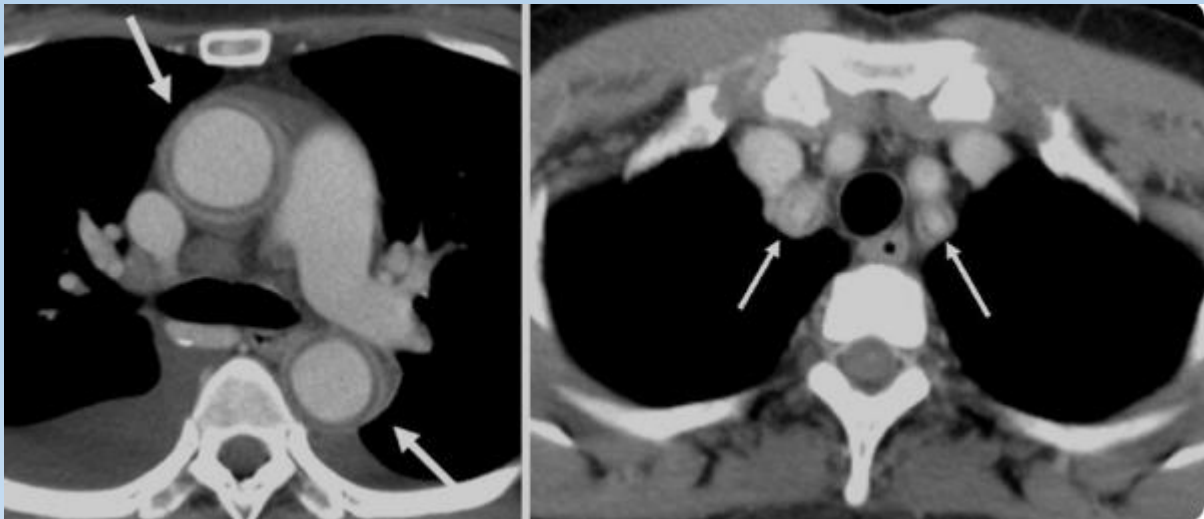
Case:67-årig med CRPC metastatisk stor blodkar vaskulit ,behandling med ipilimumab (anti-CTLA-4) og nivolumab (anti-PD-1).



Vaskulitis (og thyroiditis).

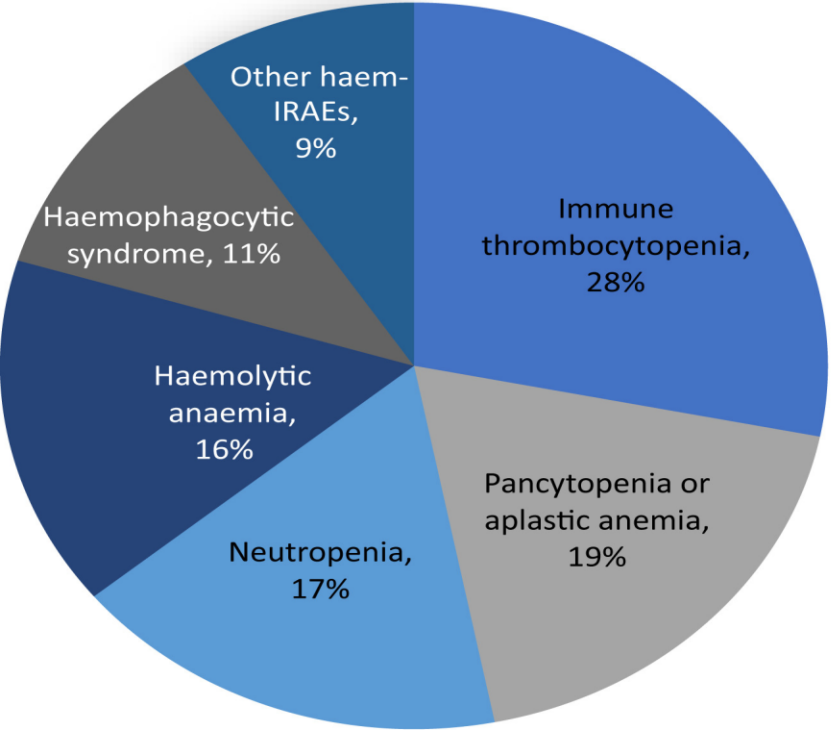
52-årig mand med metastatisk melanom behandlet med kombinationen ipilimumab og nivolumab.

- (a) Baseline PET MIP : udbredte venstre pulmonale og pleurale, venstre binyre, tyndtarm og højre lårmuskelmetastaser.
- (b) PET MIP Efter tre serier -autoimmun thyroiditis (biokemisk hypothyroid) og udbredt svær medium og stor kar vaskulitis i OE/UE.
- (c) PET MIP 3 uger efter 50 mg Prednisolon dagligt
- (d) PET MIP 3 måneder efter afslutning af ipilimumab og nivolumab

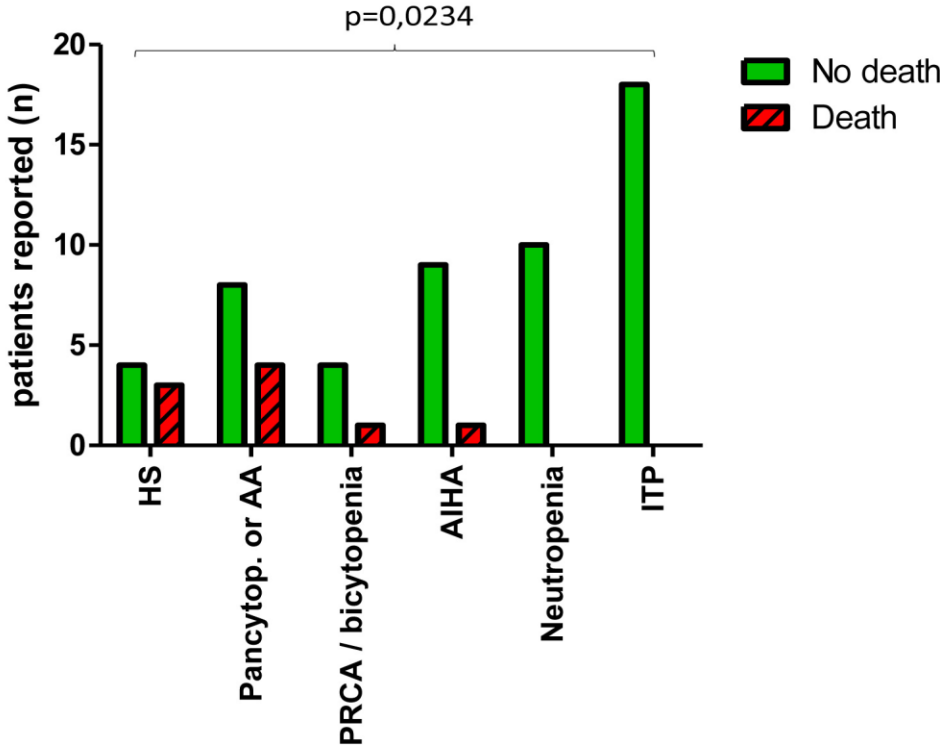


Hæmatologiske events i forbindelse med IT

A. Distribution of Haem-irAE



B. Mortality reported with haem-irAEs



Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? J.M. Michot, J. Lazarovici, A. Tieu, S. Champiat, A.L. Voisin, M. Ebbo, B. Godeau, M. Michel, V. Ribrag, O. Lambotte

Hæmatologiske events: blødninger

71-årig mand med adenocarcinom i pancreas

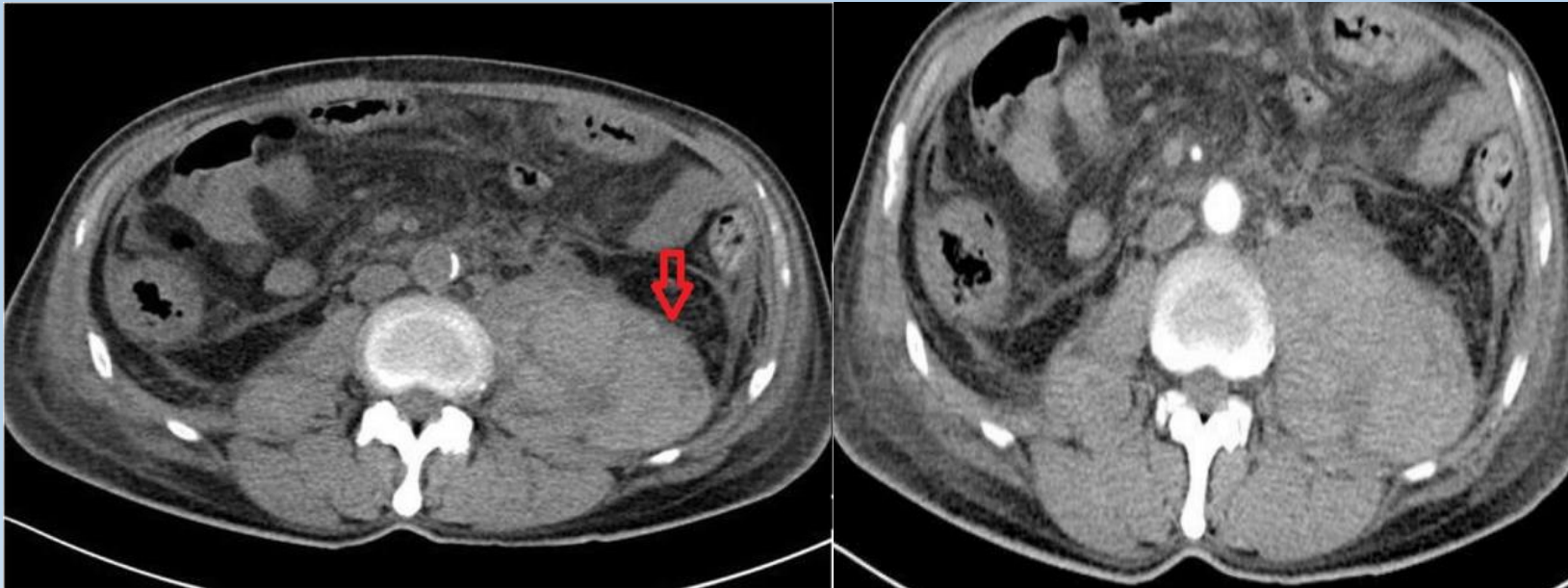
-Whipple-proceduren i september 2014-komplet remission efter 8 serier adjuverende kemoterapi med gemcitabin til april 2015.

Behandling med PD-1-hæmmeren nivolumab blev startet på grund af mistanke om recidiv i november 2015.

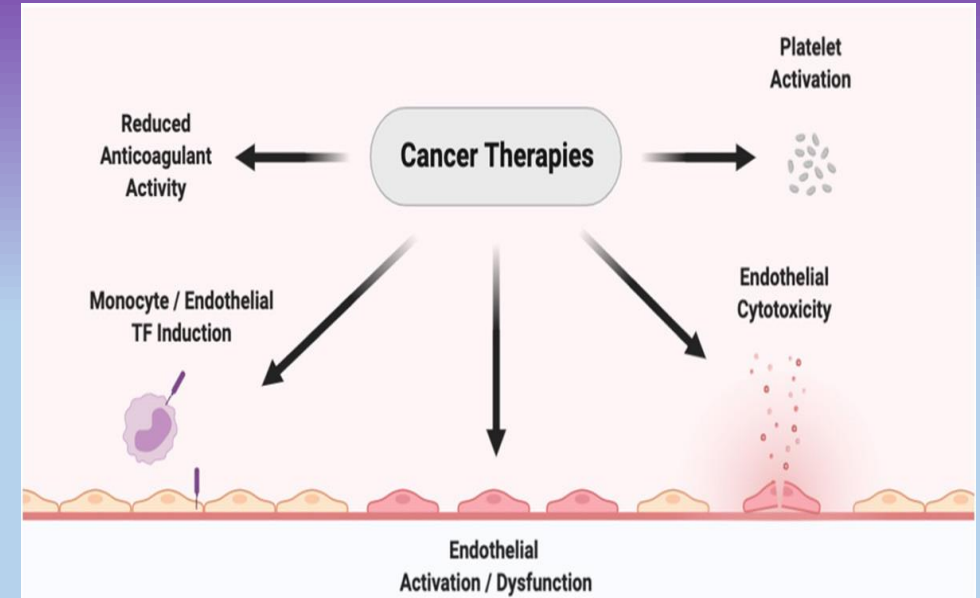
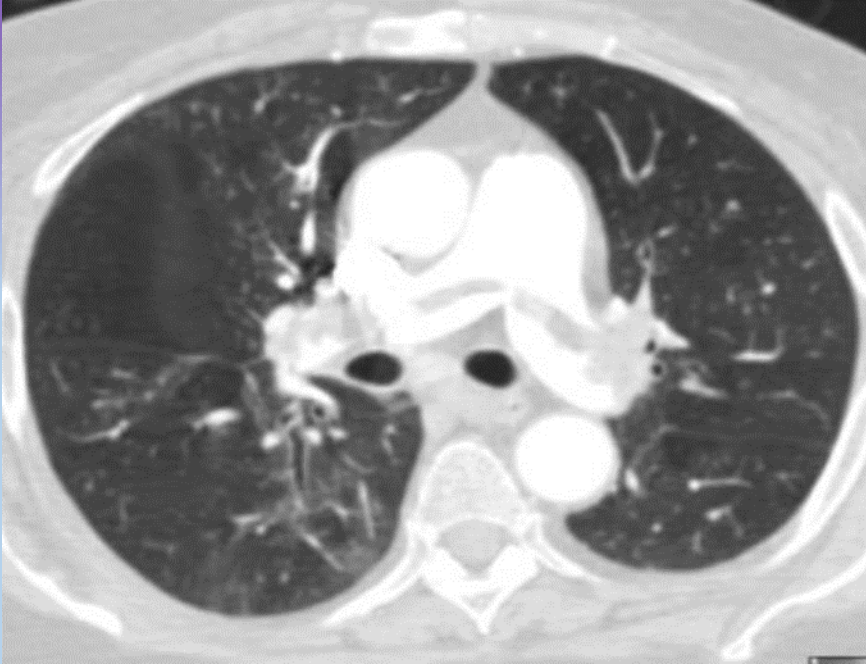
-august 2016 blev CTLA-4-hæmmeren ipilimumab tilføjet nivolumab i 2 serier

-8 uger efter den sidste dosis udviklede patienten alvorlig myositis kompliceret med spontane blødninger.

massivt hæmatom i venstre psoas major-muskel (pil)



Tromboembolisme



Programmeret celledødsprotein 1 er afgørende for at nedregulere pro-atherogene T-celle-responser, så PD-1-antistoffer kan forværre aterosklerotiske inflammatoriske vaskulære læsioner

-øget T-celleaktivering og endotelbetændelse, trombosedannelse og accelereret åreforkalkning

Venøs trombose er en undervurderet immunrelateret bivirkning

Nye biomarkører kan forudsige trombose hos patienter, der får immunterapi

Lungekomplikationer

-Lungeødem, hypoxi, dyspnø og interstitiel lungesygdom, med sværhedsgraden fra milde til svære former, der kræver mekanisk ventilation

-forekomsten af alvorlige eller livstruende immunrelaterede bivirkninger (irAEs) varierer fra 20 til 30 %

-Mediantiden til indtræden af lungetoksicitet efter påbegyndelse af immunterapi er 2,3 måneder, og det har en tendens til at forekomme tidligere ved lungekræft end ved melanom

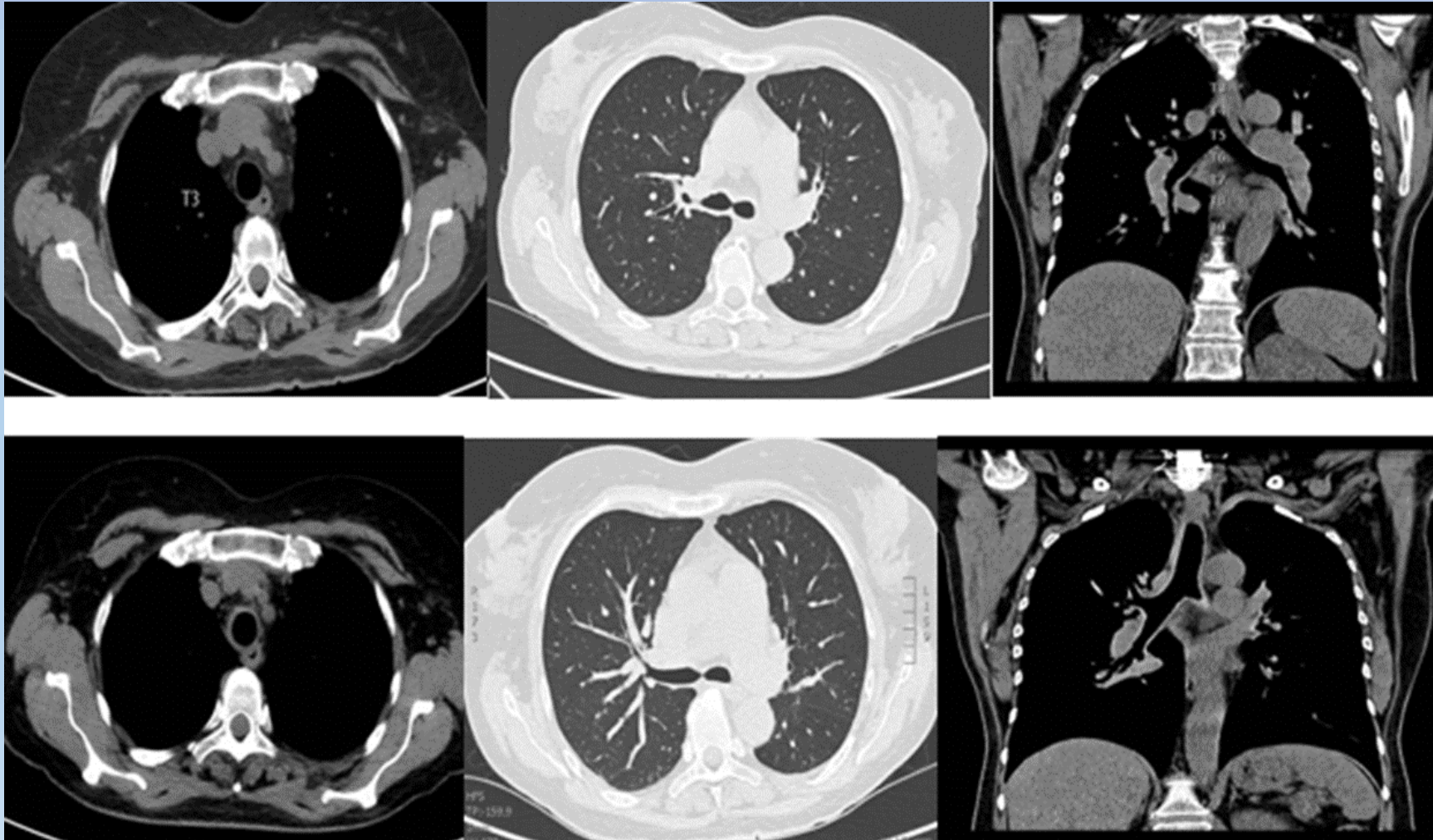
-Lungetoksicitet, ofte omtalt som pneumonitis, dækker et bredt spektrum af manifestationer og kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen

-Det er vigtigt at bemærke, at lungekomplikationer, herunder lungebetændelse, er de hyppigste lungekomplikationer, der observeres under immuncheckpoint-hæmmere, med en lav dødsrate, men er den førende årsag til immunrelateret død.

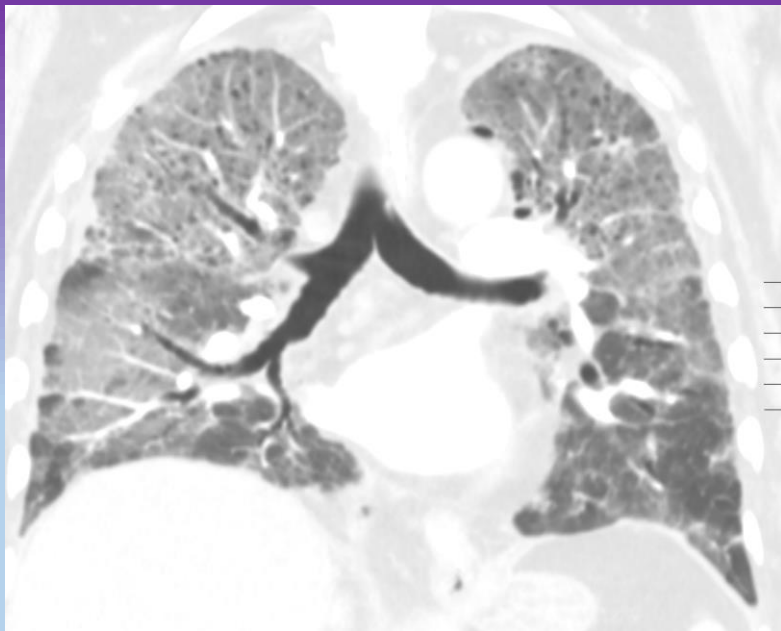
-Patienter med underliggende lungepatologi eller rygehistorie er modtagelige for at udvikle immunterapi-induceret pneumonitis

-svær og refraktær ICI-relateret pneumonitis kan føre til respirationssvigt eller sekundære respiratoriske komplikationer

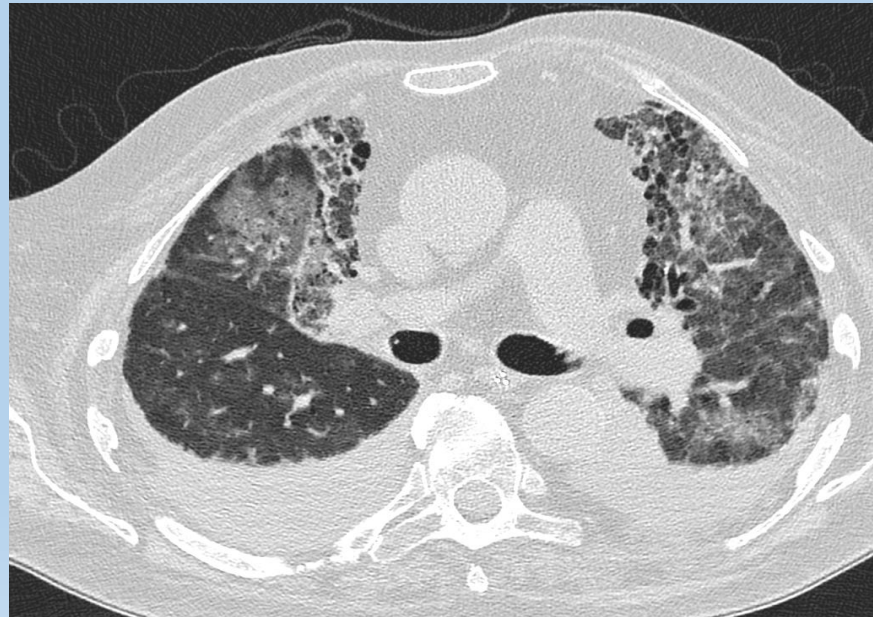
Lungetoksicitet: interstitielt og luftveje



Ipilimumab induceret tracheobronkit hos 32-årig mand, behandlet for malignt melanom, klager over brændende åndedræt og tør hoste . Aksial og koronal øverst CT-undersøgelse ved baseline viser normale luftveje. CT-undersøgelse 2 måneder senere viser fortykket luftrør og hovedbronkus bilateralt, men stadig ingen lungeforandringer.

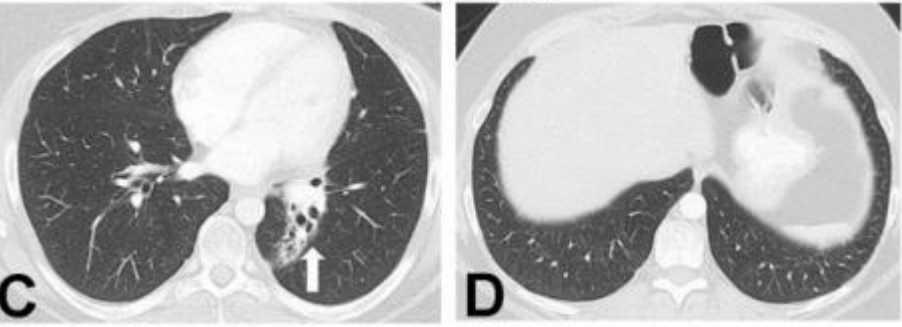
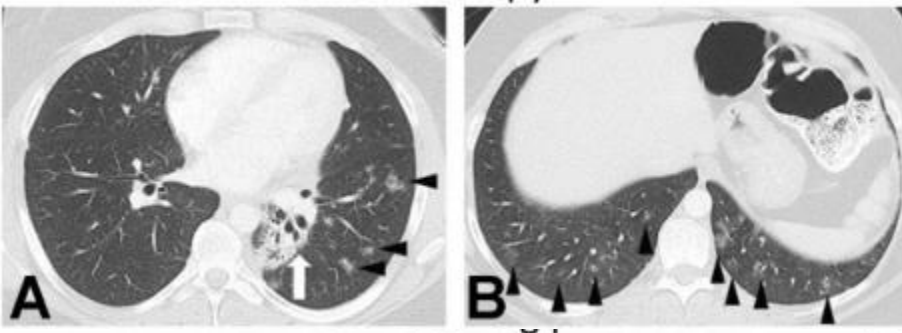


**Pneumonitis -
11 dage mellem skanninger**

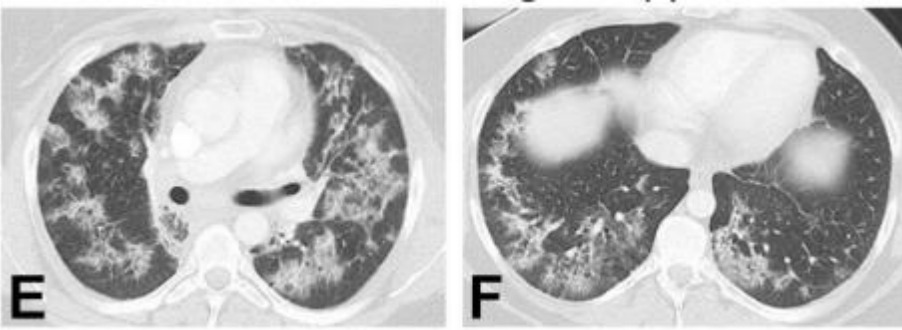


Nivo-ipilimumab-1,4 mdr.

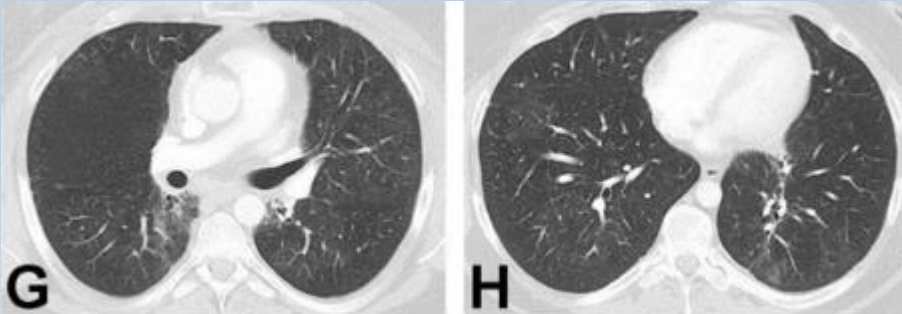
Tilbagevendende pneumonitis fra immun checkpoint-hæmmer-genudfordring med kryptogent organiserende pneumoni (COP)-mønster hos 33-årig kvinde med Hodgkin-lymfom behandlet med nivolumab og ipilimumab kombinationsbehandling.



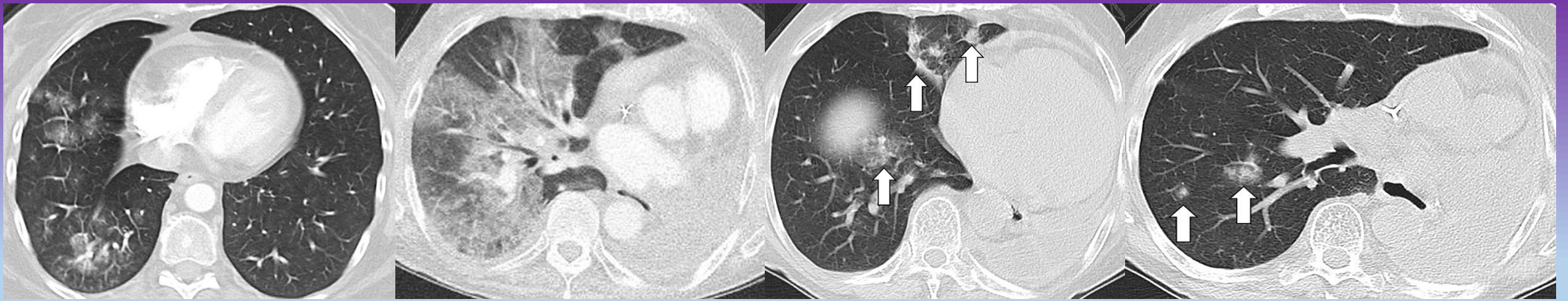
1,5 mdr. after prednison



Nivo-ipi, fortsat med nivo, 2 mdr efter restart



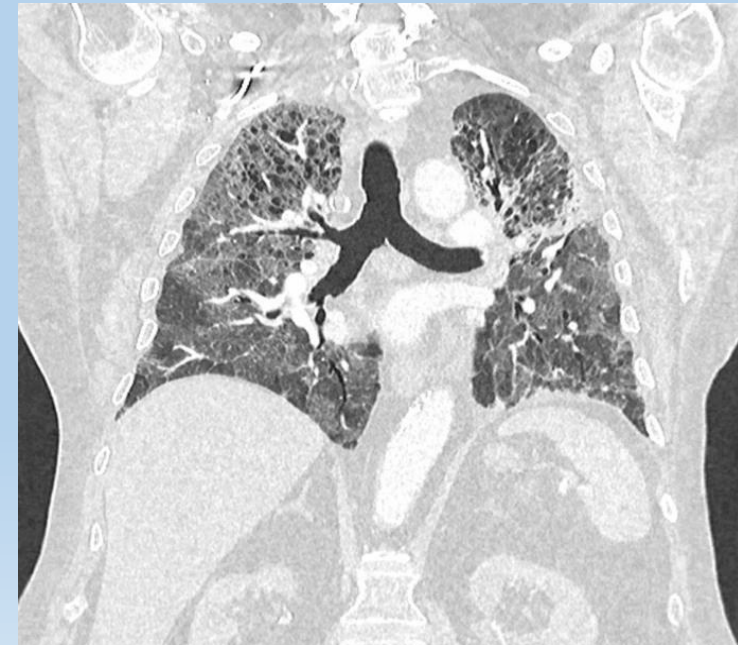
1,5 mdr efter prednison

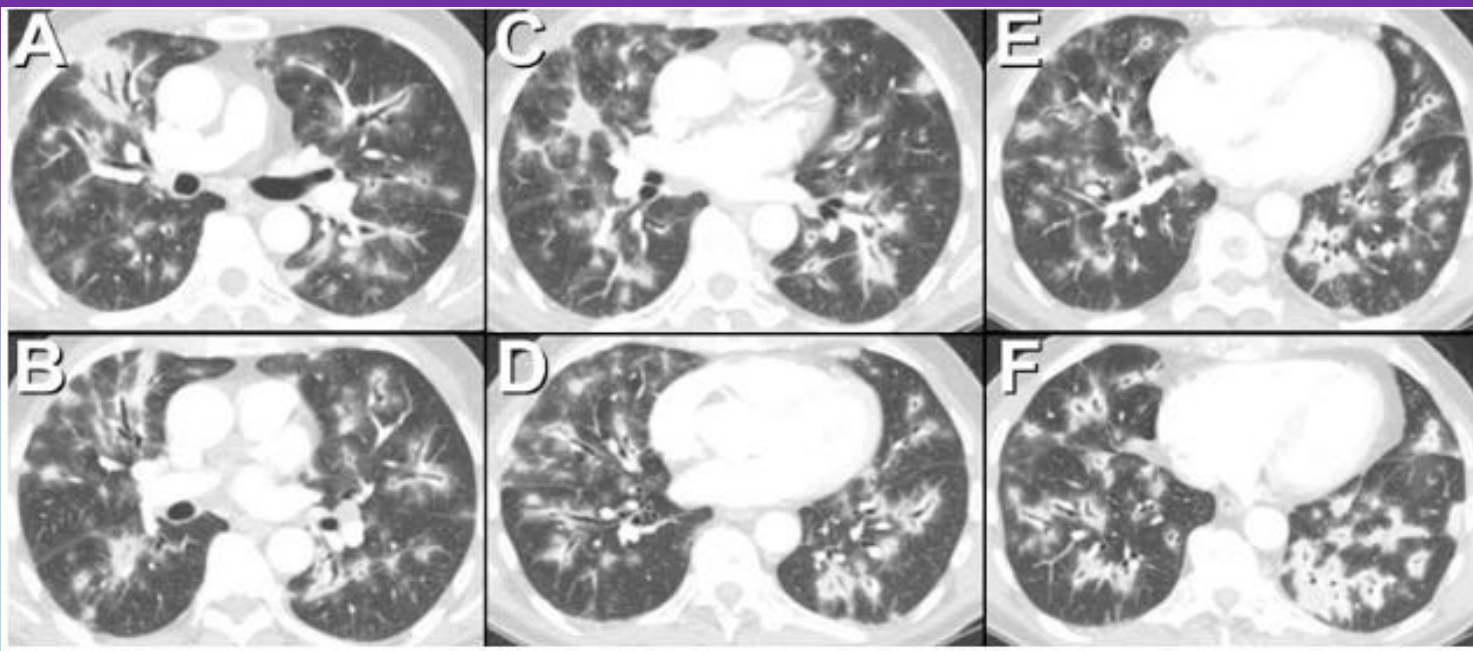


Pneumonitis - flere aspekter

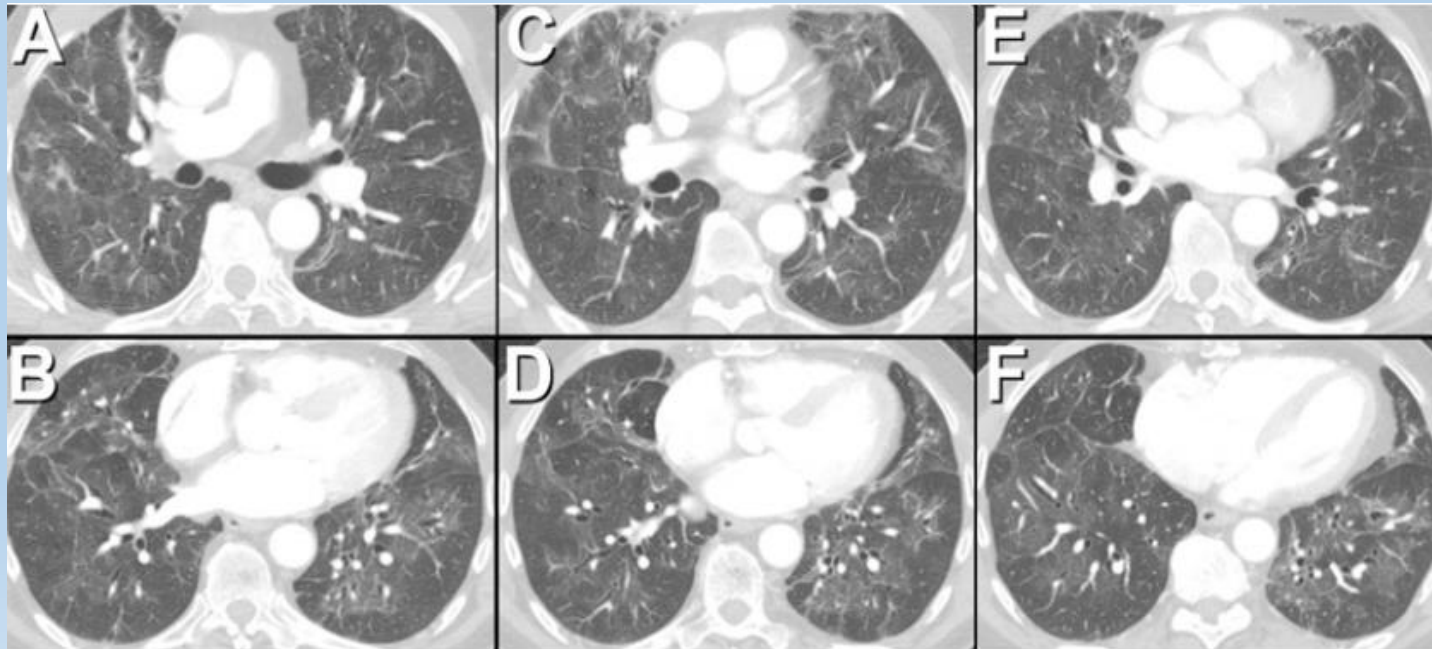


Inkomplet remission
efter steroid, relaps og
udvikling af fibrose





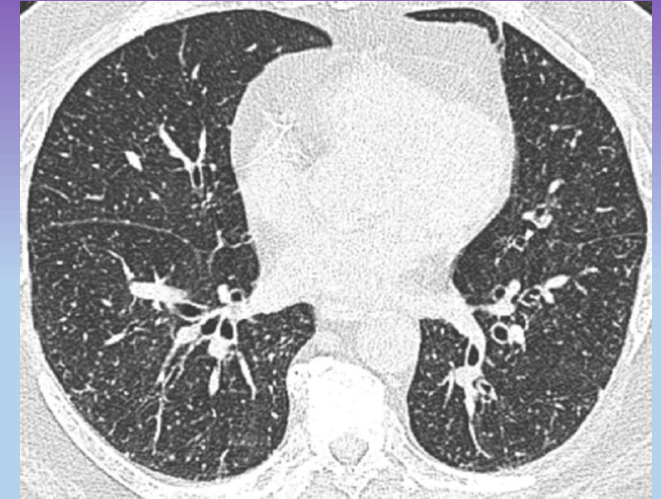
Thorax CT : multifokal, bilateral omfattende lungeopaciteter konsolidering peribronchovaskulær Bemærk opaciteterne er primært fordelt langs luftvejene. GGO også perifert.



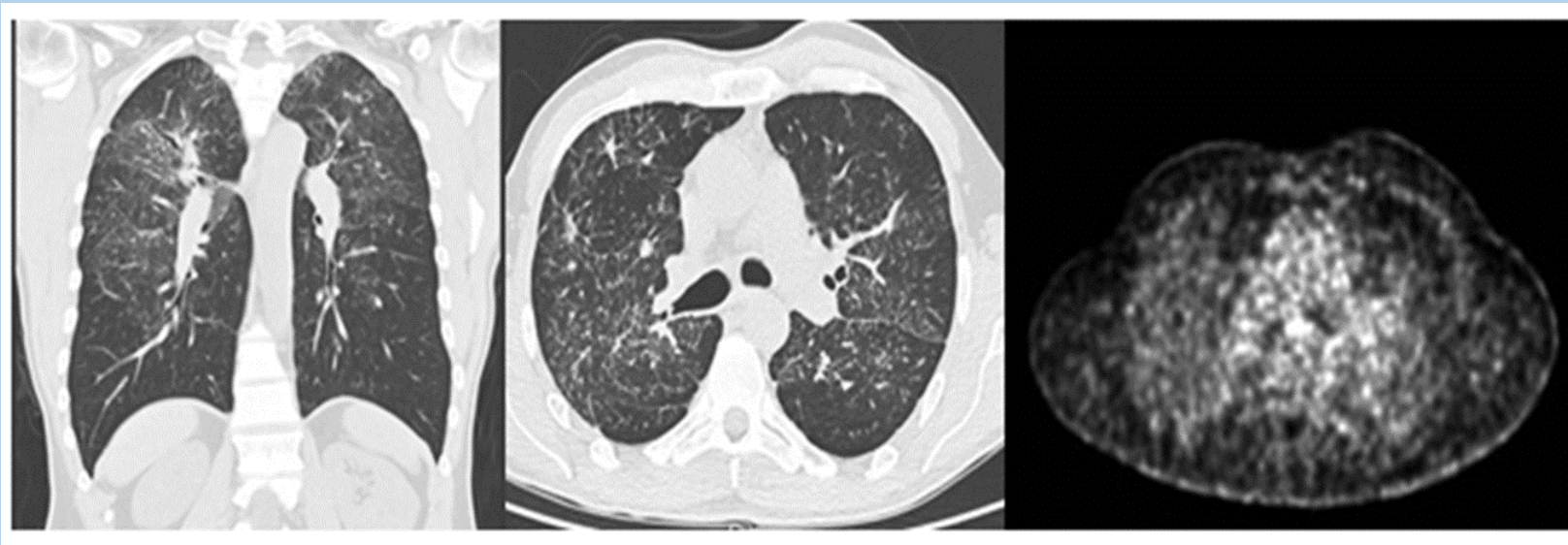
CT udført flere måneder efter seponering af pembrolizumab og påbegyndelse og efterfølgende nedtrapning af kortikosteroidbehandling viser signifikant regression af de peribronchovaskulære konsolideringer. Resterende områder med konsolidering og matglas ,arkitektonisk forvrængning, udvikling af cikatricielle elementer.

Sarcoid-lignende reaktioner (SLR'er) er godartede granulomer.

- kan efterligne lymfeknudemetastaser eller tumor relaps .
- kan forekomme som uønskede hændelser under behandling med immuncheckpoint-hæmmere.
- kan ikke skelnes morfologisk mellem sarkoid granulomer og lymfeknude/metastaser.



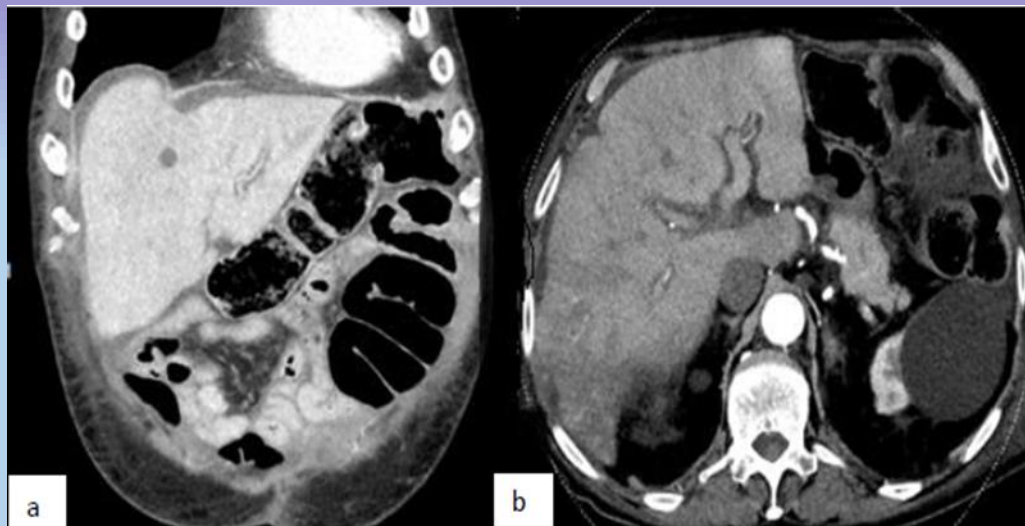
Lungebetændelse hos en 70-årig mand under intravesikal BCG-vedligeholdelsesbehandling, som fik feber. CT-billede viser diffuse mikronudler i et miliært mønster.



Sarkoid reaktivering

Follow-up FDG PET viser multiple diffuse noduli , biopsy viste sarcoid lignenede granulomer. Atypisk ingen forstørrede lymfeknuder.

Hepatobiliære IR komplikationer-aproks.2-10 %



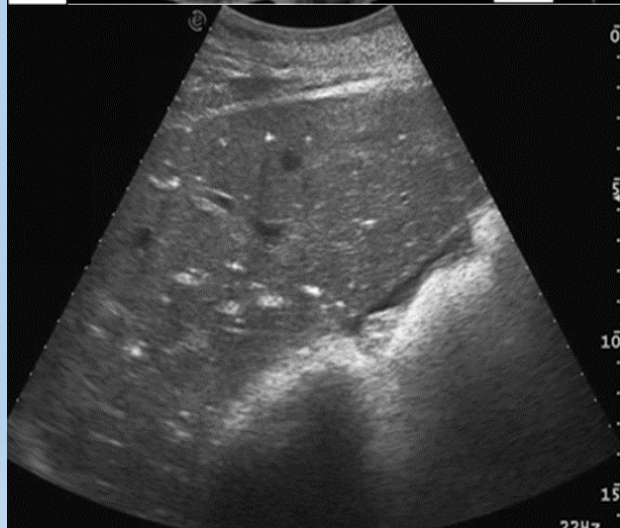
Imatinib-induceret akut hepatitis.

Patient behandlet for metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST) med imatinibmesylat, viser sig med feber, mavesmerter.

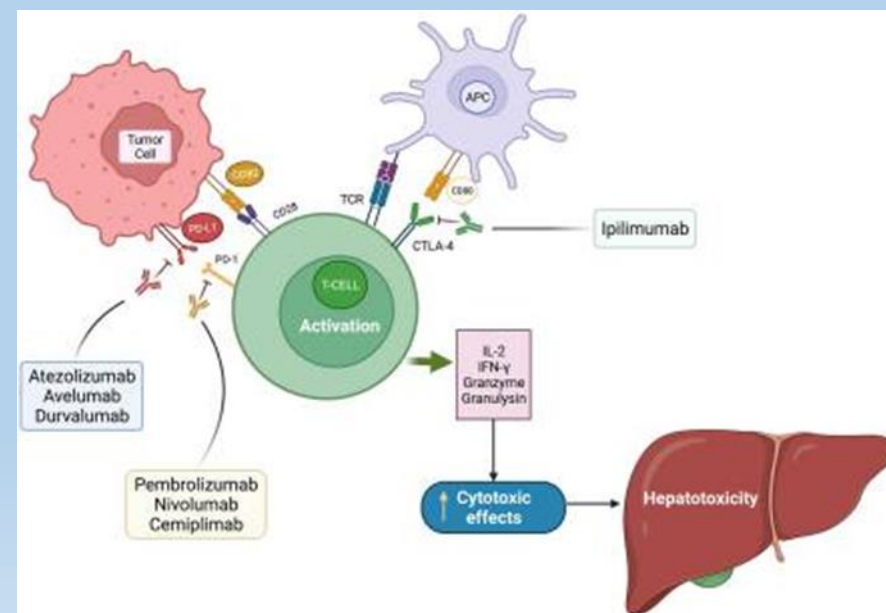
Koronal (a) og aksial(b) CT med iv kontrast viser periportal ødem og en lille mængde fri væske.

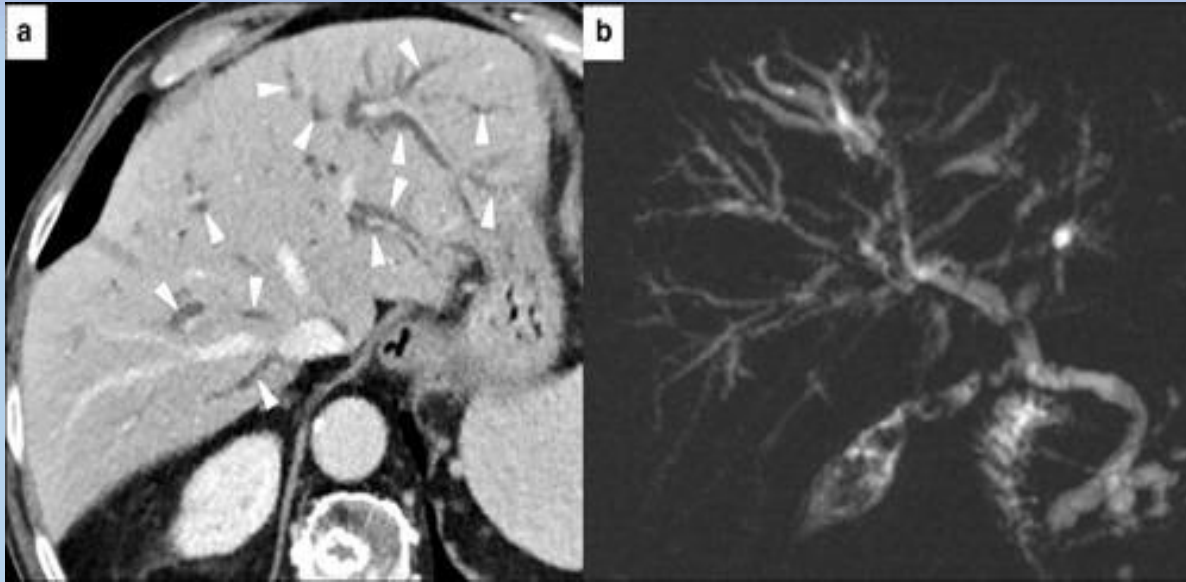
Grad 3-4 levertoksicitet kunne forekomme hos én ud af 40 behandlede patienter med Imatinib for GIST.

De mest almindelige leverfund :hepatomegali, periportal ødem og periportal lymfadenopati.



Ultralydsbillede af lever med immuninduceret hepatitis, "starry sky"





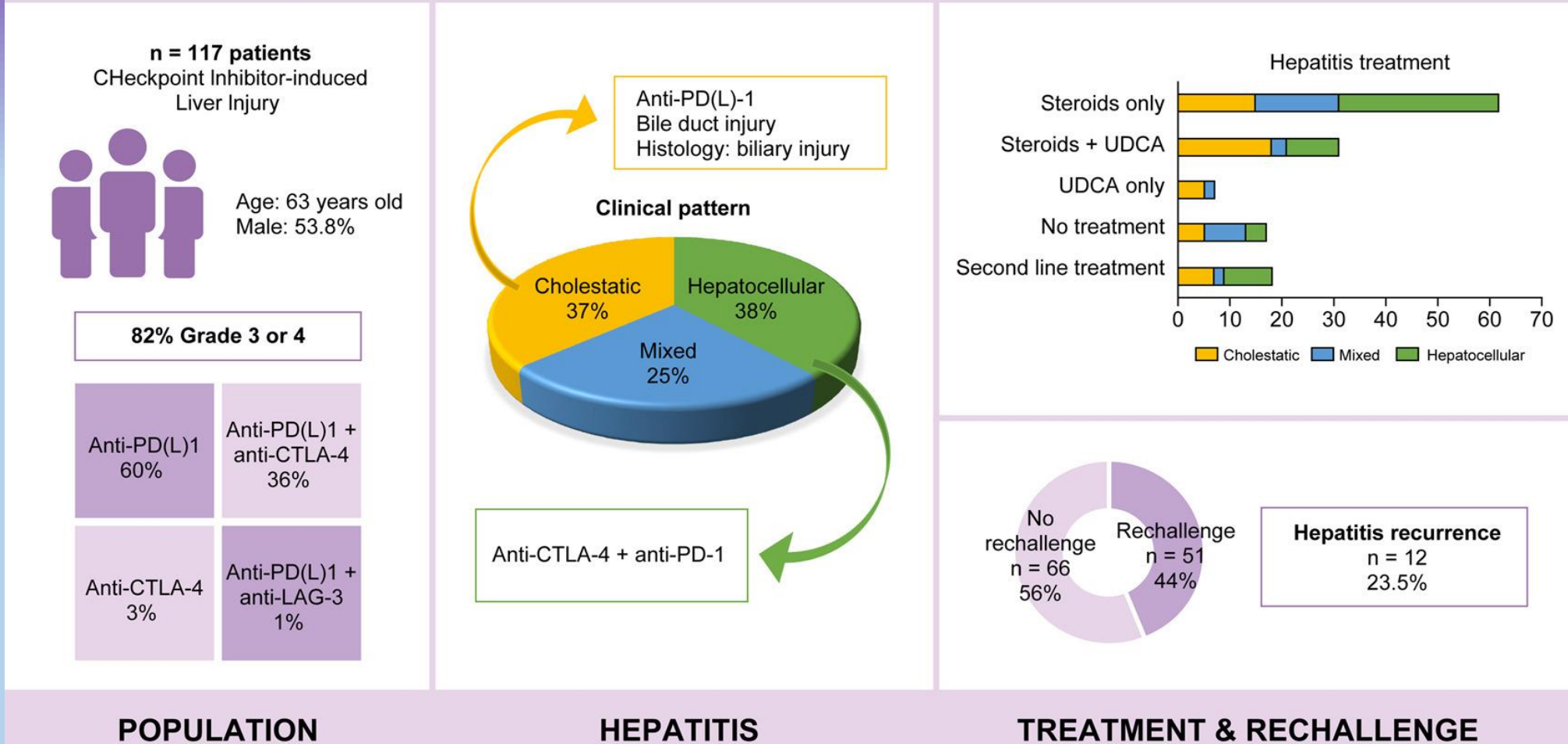
Immunmedieret cholangitis hos en 78-årig mand med metastatisk melanom efter 10 måneders behandling med Atezolizumab.

CT-scanning påviste bilateral intrahepatisk galdegang dilatation (hvide pilespidser i A).

-paraklinisk: stigning i GGT, mens transaminaseniveauer var normale.

-MR-cholangiopancreatografi (B) bekræftede CT-fund og andre årsager til obstruktion blev ikke fundet, derfor konkluderet som immunmedieret cholangitis.

CHeckpoint Inhibitor-induced Liver Injury (CHILI): A multicenter cohort of 117 patients



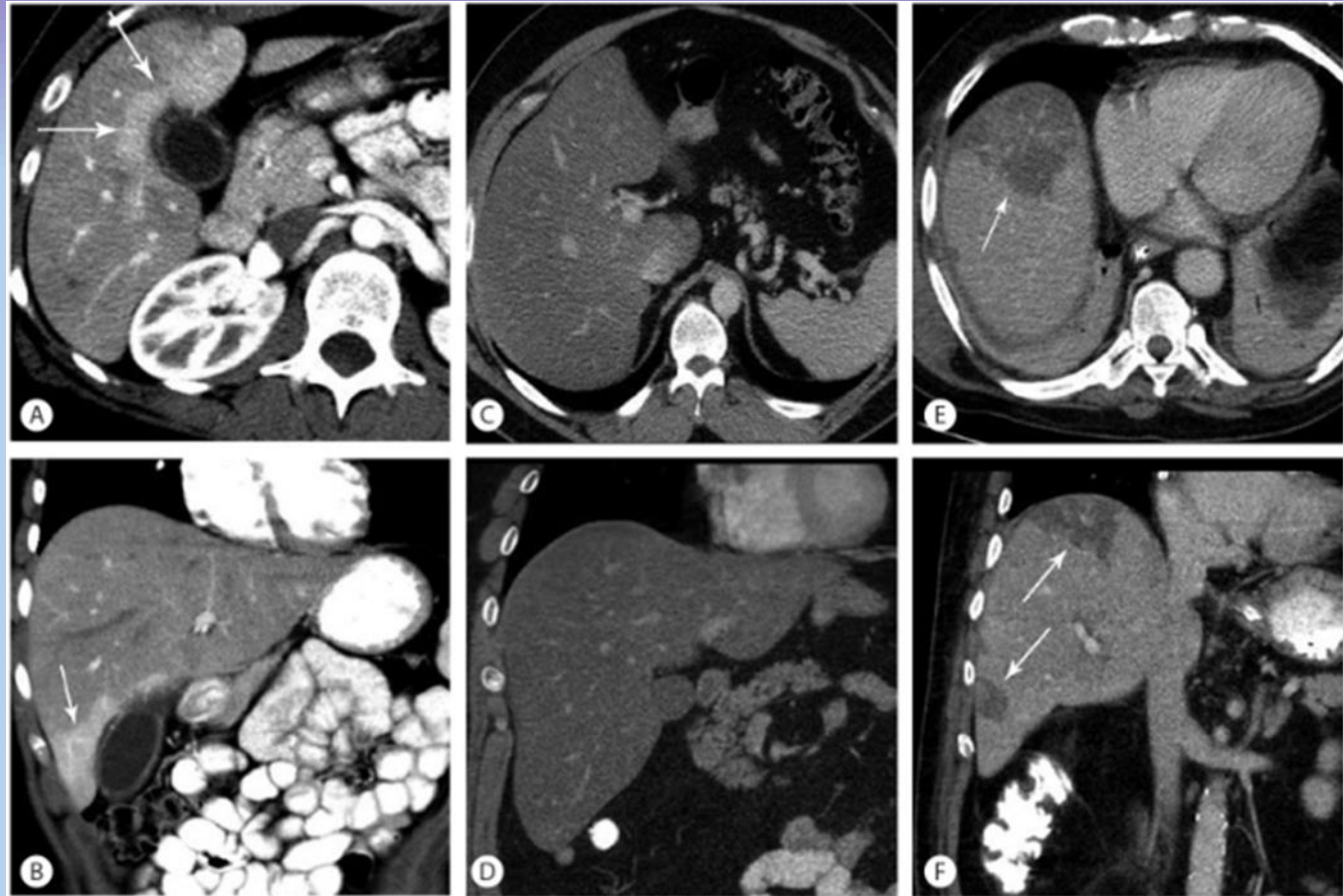
POPULATION

HEPATITIS

TREATMENT & RECHALLENGE

Clinical pattern of checkpoint inhibitor-induced liver injury in a multicentre cohort
 Author links open overlay panellina Hountondji 1 †, Christophe Ferreira De Matos 2 †, Fanny Lebossé 3, Xavier Quantin 4,

Lever steatose



Steatose mønstre, iv CT.

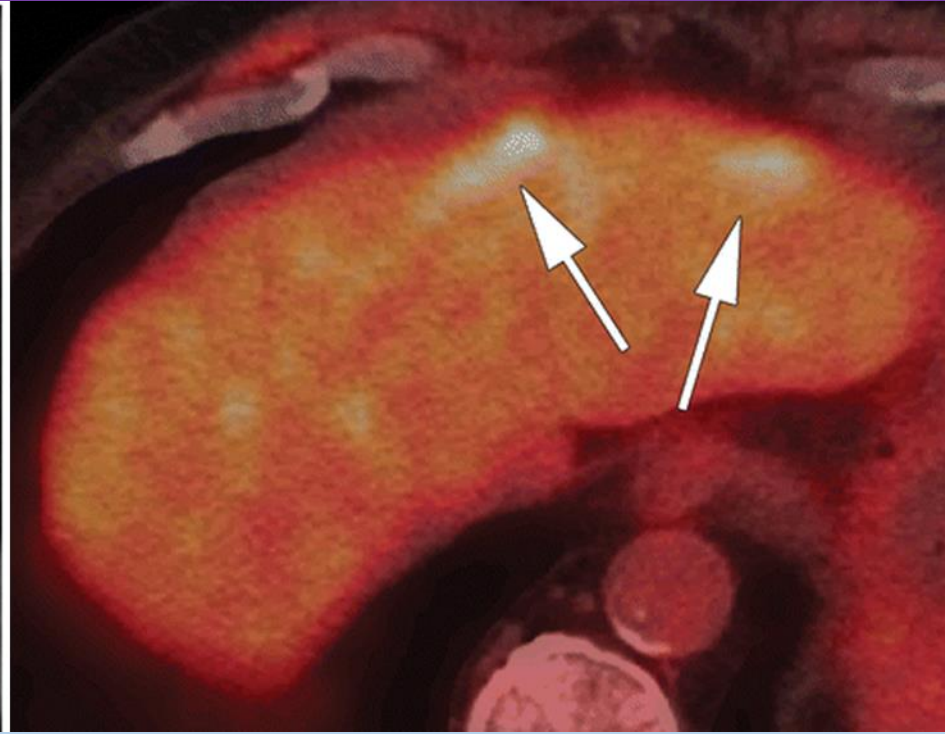
A og B viser diffus leversteatose med fokal sparing (hvide pile), fælles mønster.

C og D viser diffus steatose uden fokal sparing, fælles mønster.

E og F viser geografiske fedtforandringer (hvide pile), mindre almindeligt mønster.

-patogenese er sandsynligvis multifaktoriel.
-generelle teori -ICI-induceret immunaktivering ikke kun fører til et tumorspecifikt T-cellerespons, men også tab af perifer tolerance mod patientens egne celler med immunaktivering mod hepatocytter til en T-cellemediert hepatitis og hepatocyttdød.

Det er også stadig uklart, hvorfor visse patienter udvikler ICH, men ikke andre. –genetik og kombination terapi, associeret medikamina- f.eks. paracetamol



Granulomatøs hepatitis hos en 71-årig mand med en historie med metastatisk galdeblærekræft og urinblærekræft behandlet med intravesikal BCG vedligeholdelsesbehandling.

Histopatologisk analyse efter delvis hepatektomi afslørede granulomatøs hepatitis.

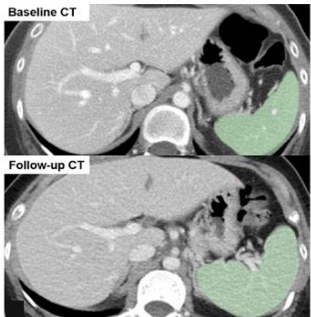
Miltforandringer: splenomegali



Splenic volume as a predictor of treatment response in patients with non-small cell lung cancer receiving immunotherapy, PLoS One. 2022; 17(7): e0270950. Published online 2022 Jul 7. doi: 10.1371/journal.pone.0270950

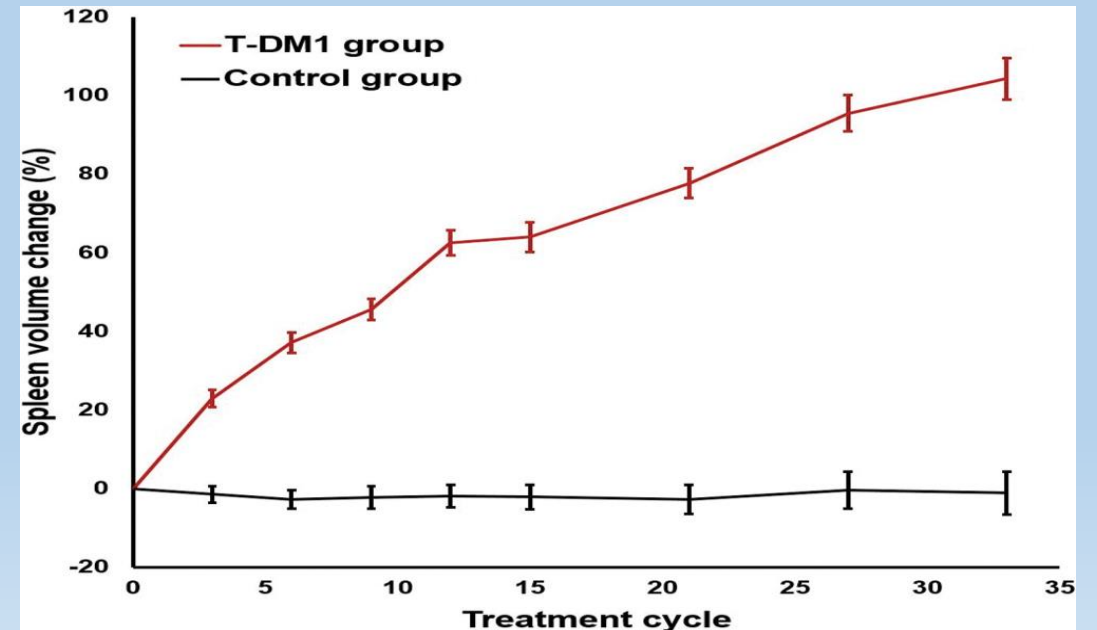
44 årig kvinde ,C. mammae diss ,eval under Enhertu (Trastuzumab)

Noncirrhotic Portal Hypertension after Trastuzumab Emtansine in HER2-positive Breast Cancer as Determined by Deep Learning-measured Spleen Volume at CT

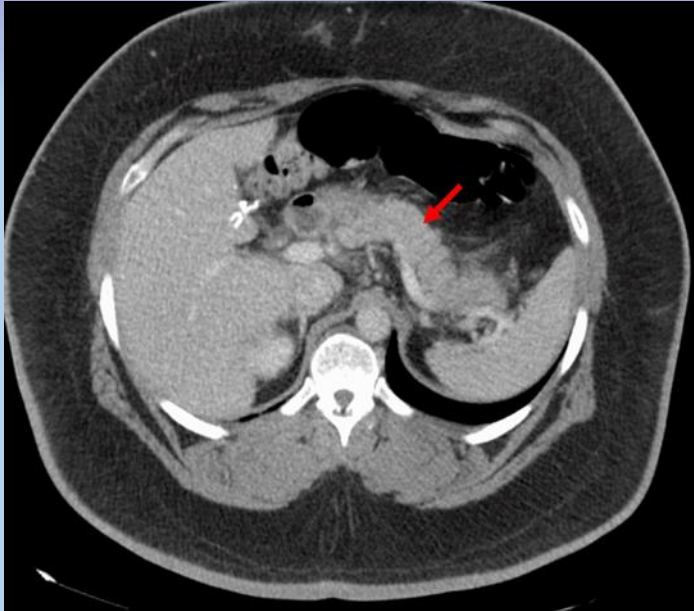


CT images at baseline and after the 12th cycle of T-DM1 therapy show an increase in spleen volume after T-DM1 therapy.

- In a retrospective study of patients with HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab emtansine (T-DM1) ($n = 111$) or lapatinib and capecitabine (control patients, $n = 122$), spleen volume measured progressively increased with T-DM1 therapy but remained constant in control patients ($104\% \pm 5$ vs $-1\% \pm 6$ at 33rd treatment cycle; $P < .001$).
- Signs of portal hypertension were more frequent in patients treated with T-DM1 than with lapatinib and capecitabine.

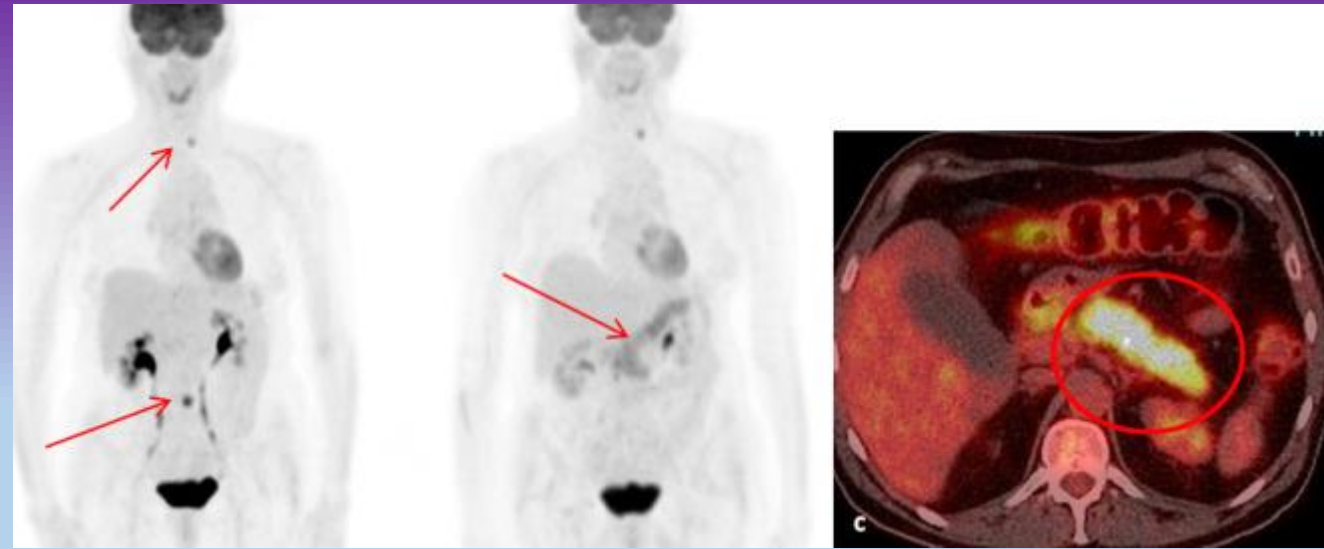


Pancreas relateret IR events- pancreatit 1%



54-årig mand med pancreatitis efter 1.
dosis pembrolizumab
Pancreatitis -fedtstranding

Forbigående , ikke nekrotiserende



50-årig kvinde, metastatisk melanom umbilikalt med T11 knoglemetastase. -
kombinationsimmunoterapi initialt med delvis respons, ændret til single-agent
nivolumab.

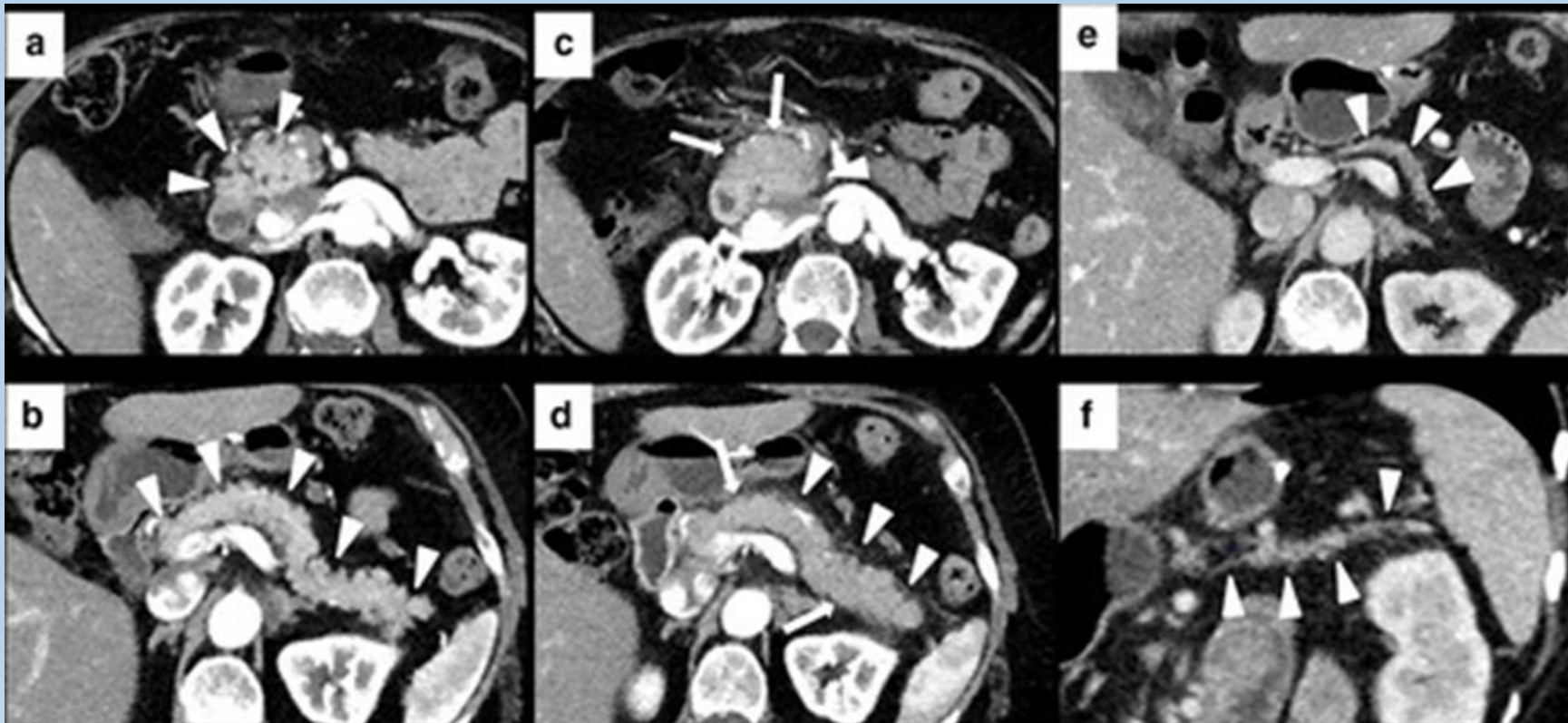
- (a) Pre-nivolumab FDG PET/CT MIP billede viser fokal optagelse i navlen.
Tilfældig ivrig skjoldbruskkirtelknold blev tidligere vurderet med ultralyd
+ FNA og fundet godartet.
- (a) -3 måneder efter påbegyndelse af nivolumab. FDG PET/CT viser diffust
øget optagelse i bugspytkirtlen.
- (a) -fusioneret PET/CT-billede : intens optagelse diffust i pancreas. Ingen
peripancreatisk fedtstranding. Ingen historie med galdesten eller
alkoholforbrug. Dette var ikke forbundet med inflammatoriske
ændringer på CT-komponenten, men serumamylase blev identificeret
som let forhøjet - udseendet er i overensstemmelse med en
behandlingsrelateret pancreatitis.

61-årig kvinde med metastatisk melanom, behandlet med nivolumab.

Baseline CT viste normalt udseende af pancreas (a og b)

CT efter 4 måneder pga dyspepsi, epigastriske smerter, diarré og forhøjet niveau af lipase og amylase :let og homogen forstørrelse af hele bugspytkirtlen med tab af den fysiologiske lobulation (hvide pile i C og D) forbundet med diskret peripancreatisk fedtstranding (hvide pilespidser i C og D)-betragtet som pancreatitis ICI-behandling blev afbrudt indtil normalisering af blodlipase- og amylaseniveauer.

Opfølgings-CT viste post-pancreatitis parenkymal atrofi (hvide pilespidser på henholdsvis aksial og koronal CT i E og F).

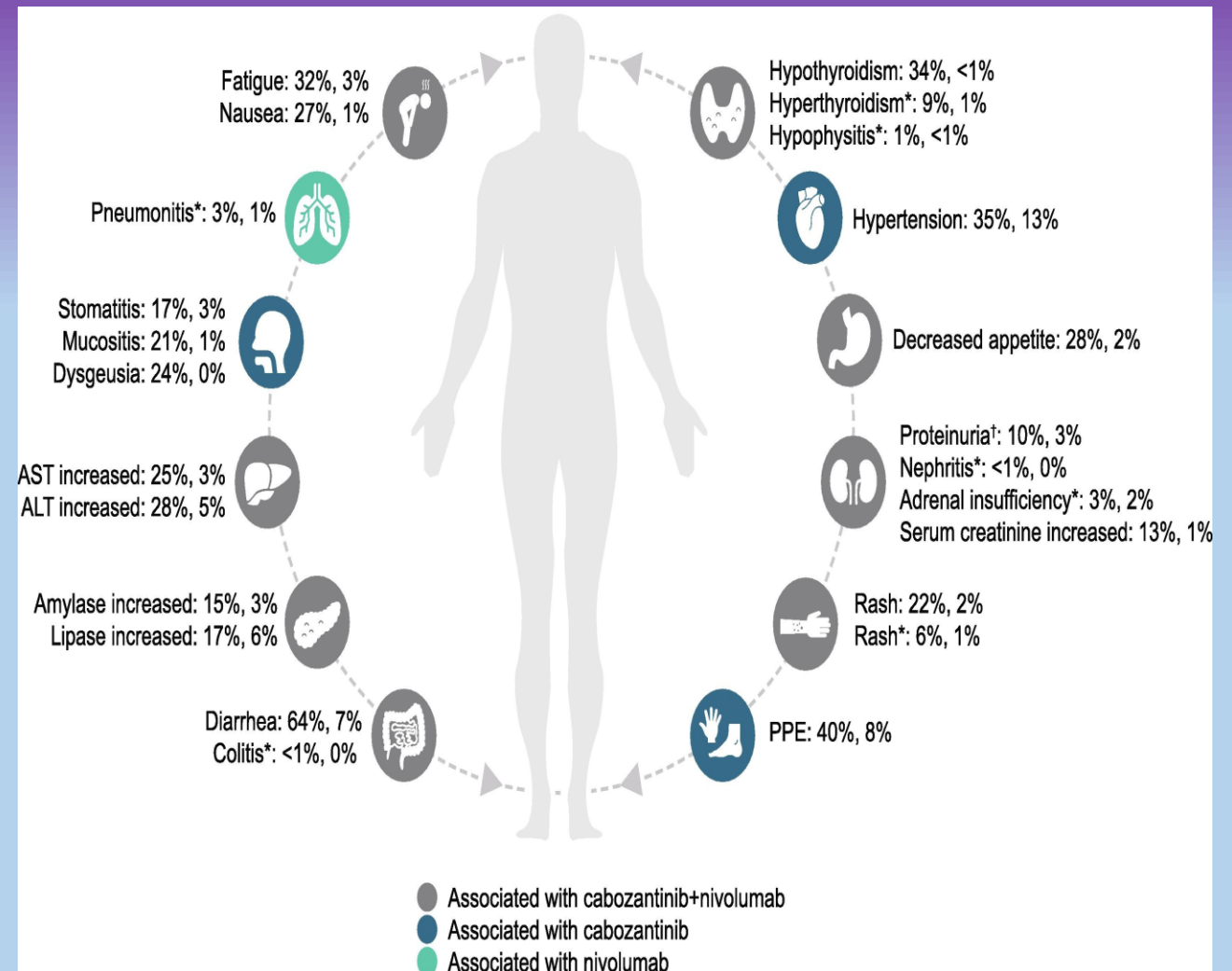


Gastrointestinal kanalen

Gastrointestinal perforation

-bivirkning relateret til brug af bevacizumab og tyrosinkinasehæmmer cabozantinib i kombination med det anti-programmerede celledødsprotein-1 antistof nivolumab (hos patienter med tidligere ubehandlet fremskreden RCC).

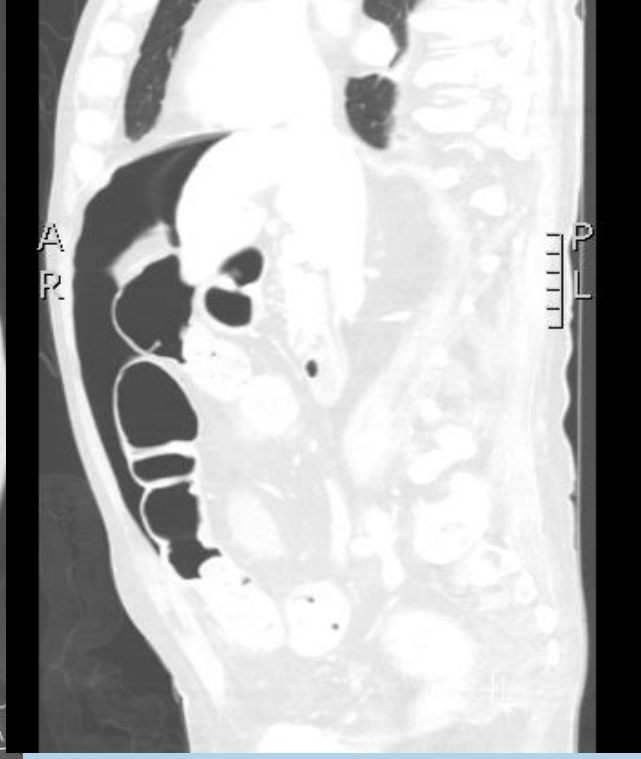
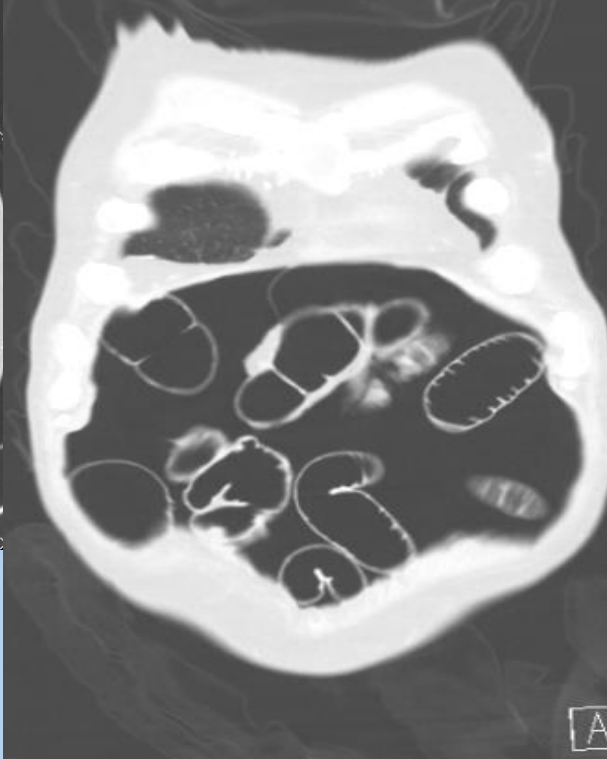
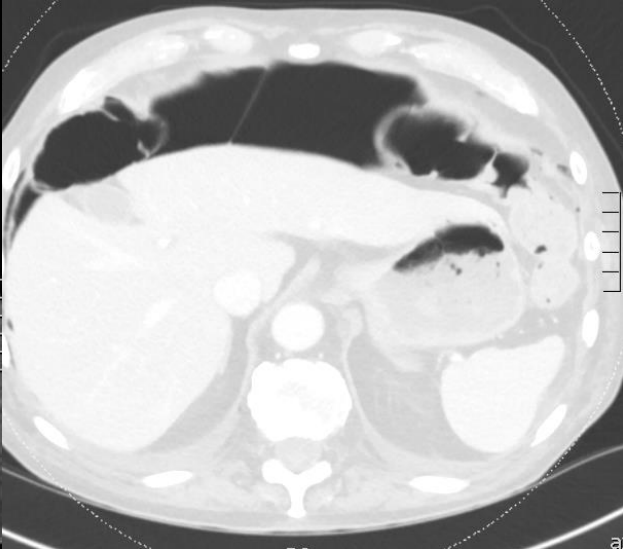
- Bevacizumab er et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof rettet mod vaskulær endotelvækstfaktor, er et antiangiogent middel godkendt til behandling af multiple solide tumorer
-indiceret til behandling af kolorektale cc, visse undertyper af ikke-småcellet lungecarcinom, metastatiske nyrecellekarcinomer, ovarie- og livmoderhalskræft.



Management of adverse events associated with cabozantinib plus nivolumab in renal cell carcinoma: A review

Author links open overlay panelBradley McGregor a, Amir Mortazavi b, Lisa Cordes c, Cristina Salabao a, Susan Vandlik d, Andrea B. Apolo e

<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102333>



84 årig mand, kendt med c. renis diss. I cabozantinib beh. CRP 282.
CT thorax abdomen ønskes obs fokusjagt

Immunoinduceret colitis

Det opstår typisk 6 til 8 uger efter påbegyndelse af ICI-behandling

-symptomer som diarré og mavesmerter

-sværhedsgraden af ICIC er graderet fra 1 til 5

-behandlingen varierer afhængigt af sygdommens grad

- Milde tilfælde (grad 1) behandles konservativt, mens moderate til svære tilfælde (grad 2 til 4) kan kræve systemiske kortikosteroider og i nogle tilfælde biologisk behandling

Differentialdiagnoser: Immunmedieret colitis kan forveksles med andre tilstande såsom Crohns sygdom, colitis ulcerosa, infektiøs colitis og pseudomembranøs colitis

24.10.2023



08.12.2023



Case: 40 årig med okulært melanom , ipi/nivo behandling

8/12: Indlagt med ir-pancolit efter ipi/nivo, senest 2. serie d. 1.12.

Steroid non-responder. Inkluderet i VEICO. infliximab

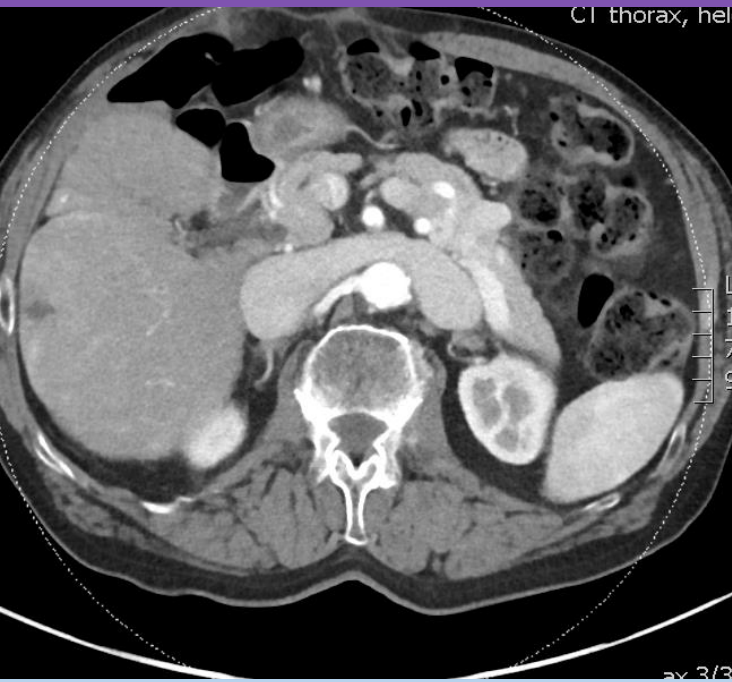
13/12: 1. infliximab (god effekt) Skopi med pancolit + ileit

15/12 Overgået til tal prednisolon 50 mg. sep solu-medrol 80+40+40 mg. Orlov

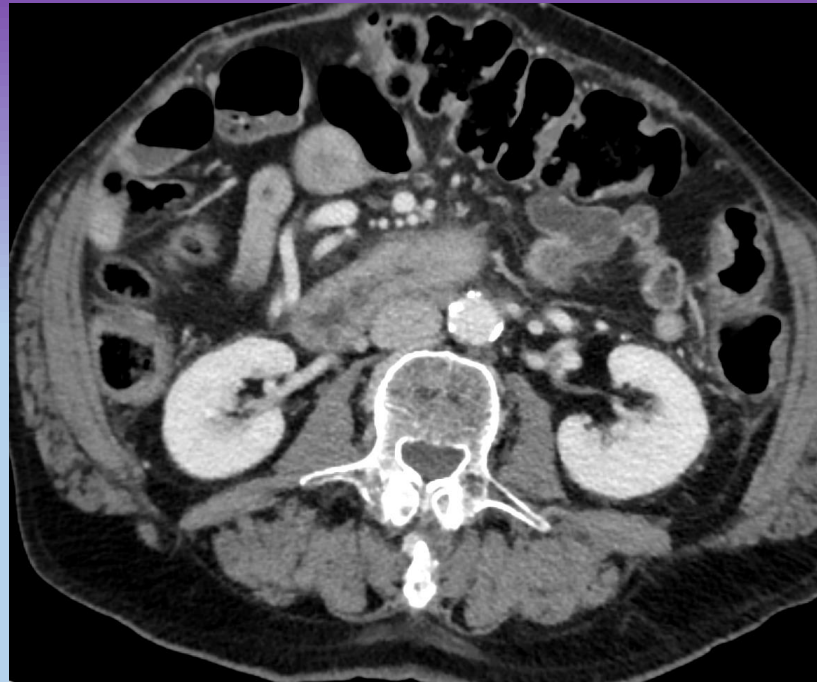
18/12: Afføring hver 2. time inkl natlige diareer øget i prednisolon 50 x 2.

19/12: Bedring, kun 5 diareer det seneste døgn. udskrives.

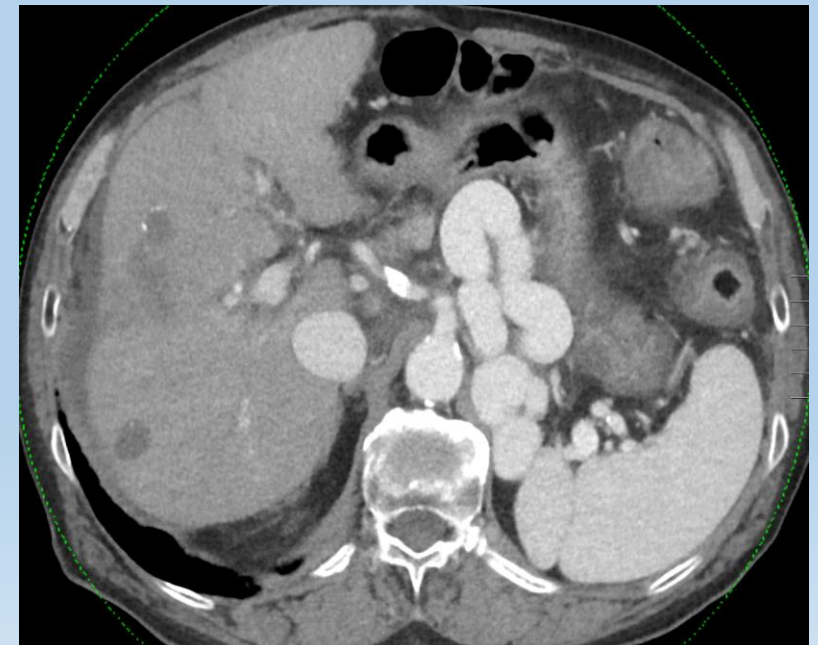
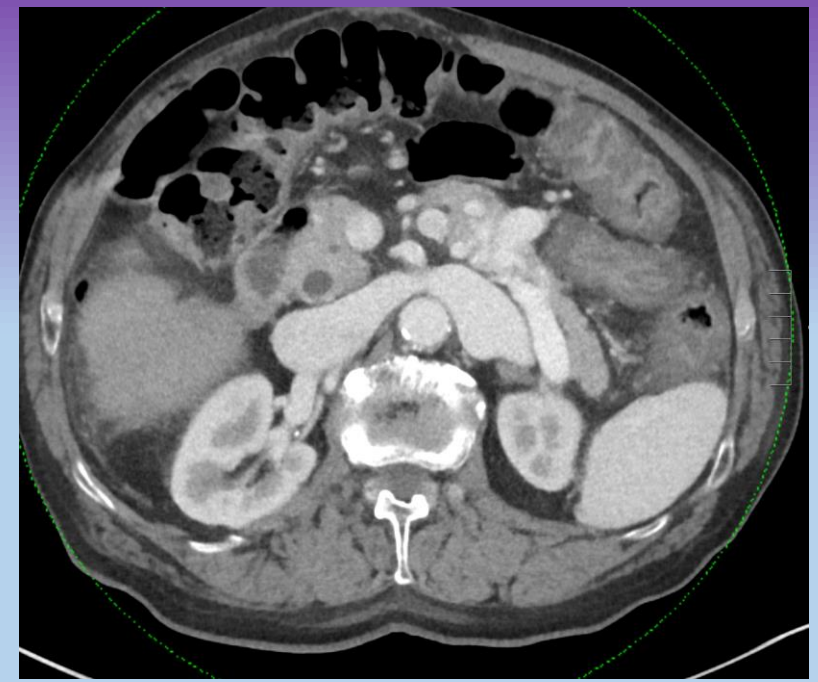
12.09.2023



15.12.2023

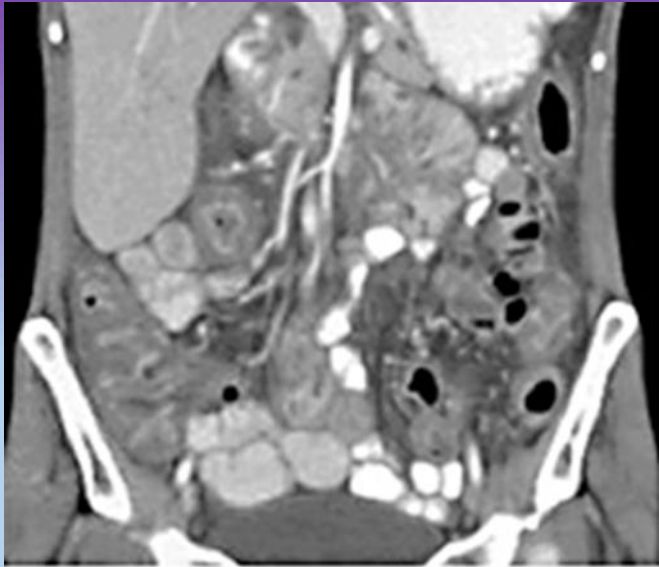


27.12.2023

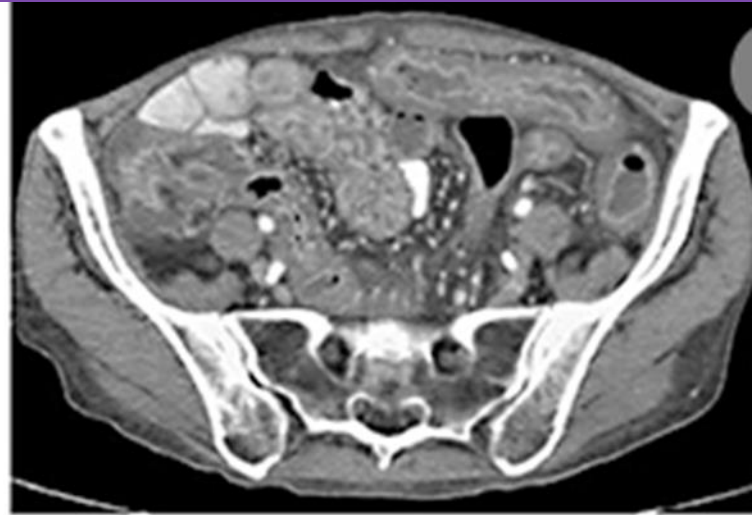


80 årig pt. ,HCC i cirrotisk lever, status efter 4 serier
Atezolizumab og bevacizumab

???? Andre fund?



A



56-årig kvinde med metastatisk NSCLC behandlet med pembrolizumab, pemetrexed og carboplatin

-dehydrering og hypokaliæmi sekundært til voldsom, vandig, intermitterende blodig diarré i 10 dage.

-diffuse mavesmerter, dårligt oralt indtag og vægttab.

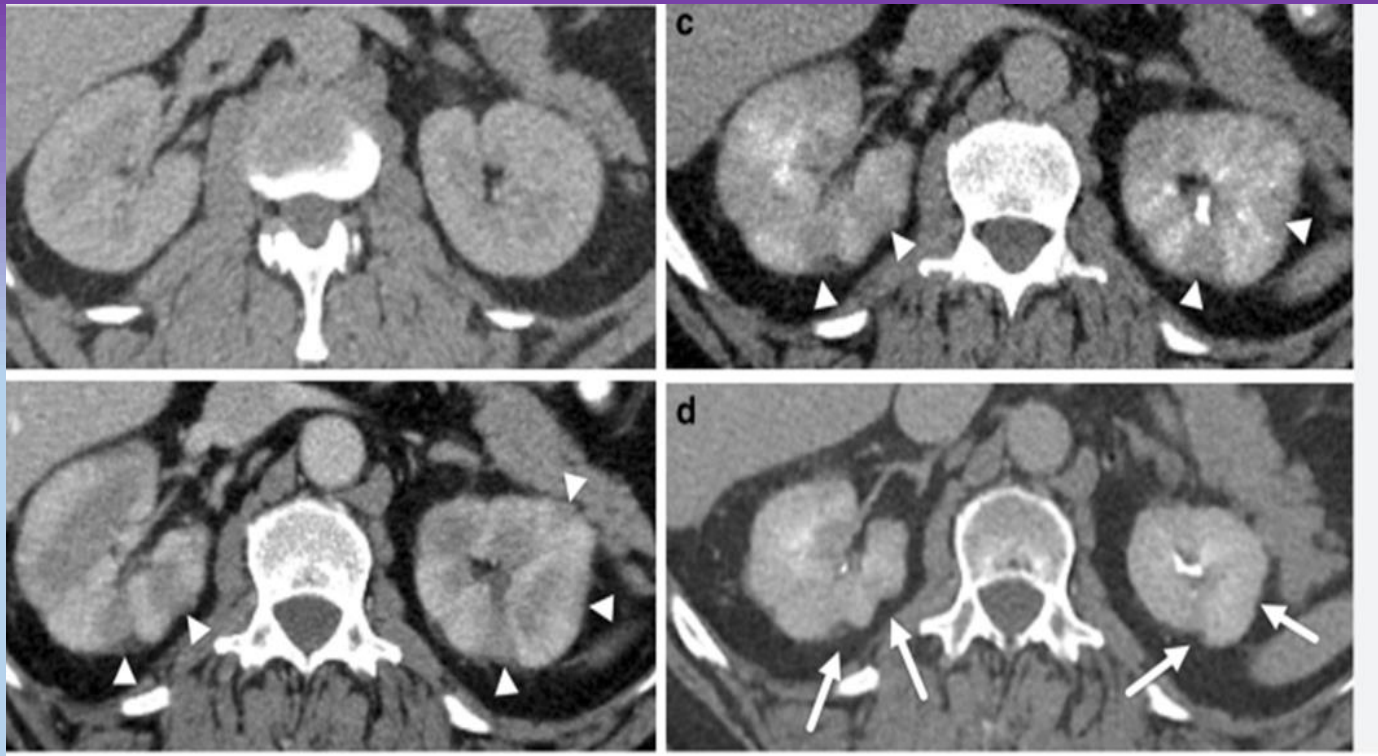
-kræftbehandling var startet 9 uger før denne indlæggelse med pembrolizumab, pemetrexed og carboplatin.

-Syv dage før indlæggelsen havde hun modtaget sin tredje cyklus af kræftbehandling.

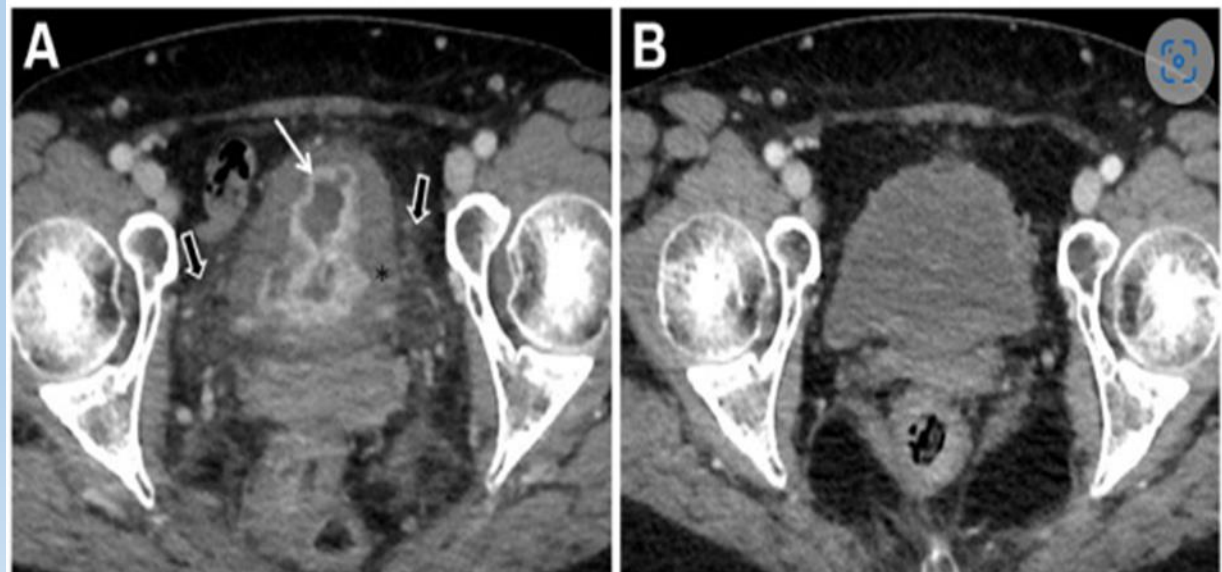
-positiv C. difficile afføringspolymerasekædereaktion (PCR) test.

Nefrologiske bivirkninger

Type of kidney disease	Drug	Typical clinical symptoms	Histological changes	Reference
AIN	Ipilimumab, nivolumab, or combination	Elevated sCr; mild proteinuria	Infiltrates of CD3+, CD4+ lymphocytes, plasma cells, and eosinophils; immunofluorescence revealed C3 along vessel walls	[13]
	Nivolumab or pembrolizumab or ipilimumab			[20]
	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab			[21]
Focal segmental glomerulosclerosis	Ipilimumab and nivolumab	Elevated sCr, urea, and potassium and a decreased albumin; macroproteinuria	Glomeruli segmental collapse of capillaries; podocyte microvillous change with massive foot-process effacement	[14]
	Nivolumab			[22]
	Pembrolizumab			[77]
IgA nephropathy	Nivolumab	Elevated sCr and minimal proteinuria	Diffused mesangial matrix expansion and cell proliferation; C3 and IgA deposition on mesangial areas; electron microscopy showing mesangial electron-dense and immune complex deposits	[23]
	Nivolumab			[24]
	Pembrolizumab			[25]
MN	Nivolumab	Elevated sCr, urea; hypoproteinemia	Thick glomerular capillaries; immunofluorescence revealed capillary granular IgG and C3 deposits and strongly PLA2R positive	[27]
	Durvalumab			[28]
Lupus nephropathy	Ipilimumab	Elevated sCr; macroproteinuria; hematuresis; antinuclear and anti-dsDNA antibodies positive	Slight hypertrophy of podocytes and extramembranous deposits; extramembranous and mesangial deposits of IgG, IgM, C3, and C1q	[29]
Thrombotic microangiopathy	Nivolumab and ipilimumab	Elevated sCr; acute progressive kidney failure	Arterioles exhibited pronounced fibrinoid necrosis of the walls; massive fibrin thrombi in the lumens	[30]
Minimal change disease	Nivolumab	Elevated sCr and reduced serum albumin; proteinuria; edema; hypoalbuminemia	Mildly ischemic glomeruli with periglomerular fibrosis; electron microscopy revealed podocyte effacement	[31]
RTT	Nivolumab	Elevated sCr; hypokalemia and metabolic acidosis	Moderate tubulitis in distal convoluted tubules and collecting ducts with partially atrophic tubules	[32]
	Pembrolizumab			[33]
	Nivolumab and pembrolizumab			[9]
ATN	Pembrolizumab	Elevated sCr; proteinuria	Mild focal interstitial inflammation; severe tubular epithelial cell injury	[38]
	Nivolumab			
	Ipilimumab			



Akut tubulær nefropati i forbindelse med CPI



Blæren med mindsket volumen, ødematøs submucosal vægfortykkelse og markant kontrastopladning af slimhinden (hvid pil). Infiltration af det omgivende fedt (sorte pile).

(B) Opfølgings-CT efter systemisk steroidbehandling, der viser normalisering af blærevæggen

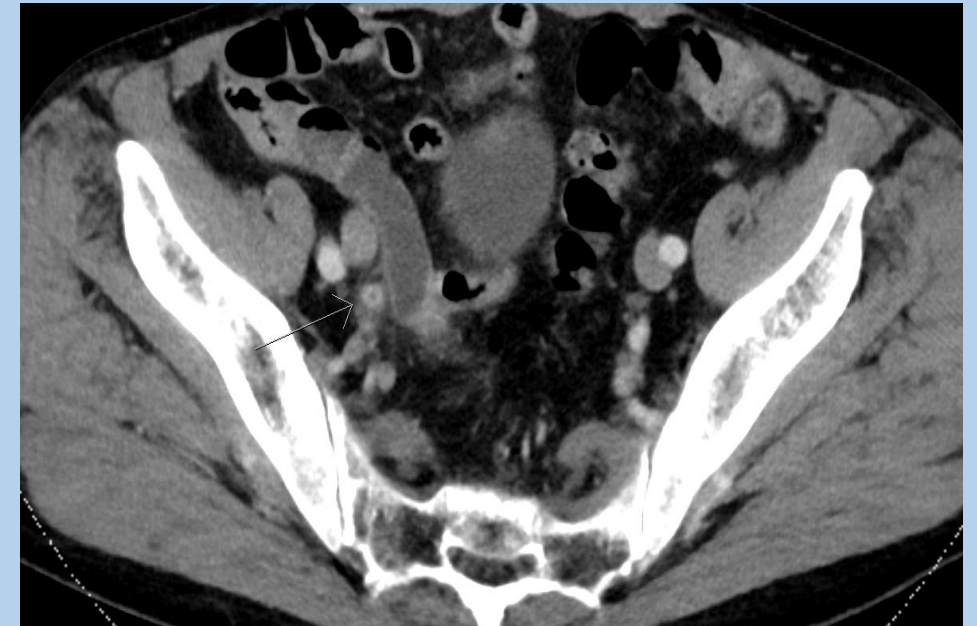


Smerter svt. hø. fossae VAS 8 kommer turevist. Debut af smerter i tirsdag, i onsdags hos EL som sendte pt. i akutmodtagelse. Her mistanke om obstipation og fået 8 breve movicol.

Smerterne det sidste døgn nu forværret, pt. har ingen kvalme, men kastet op i går efter føde indtage.

Sidst haft afføring i nat, lille mængde som var blød.

Pt. har ingen svie eller smerte ved vandladning, men fortæller urinen er brun med røde trævler.



prednisolon 5 mg tablet; 2 tabletter Morgen; til forebyggelse af bivirkninger.

Behandlingsstart: 08-01-2024, slut: 29-01-2024

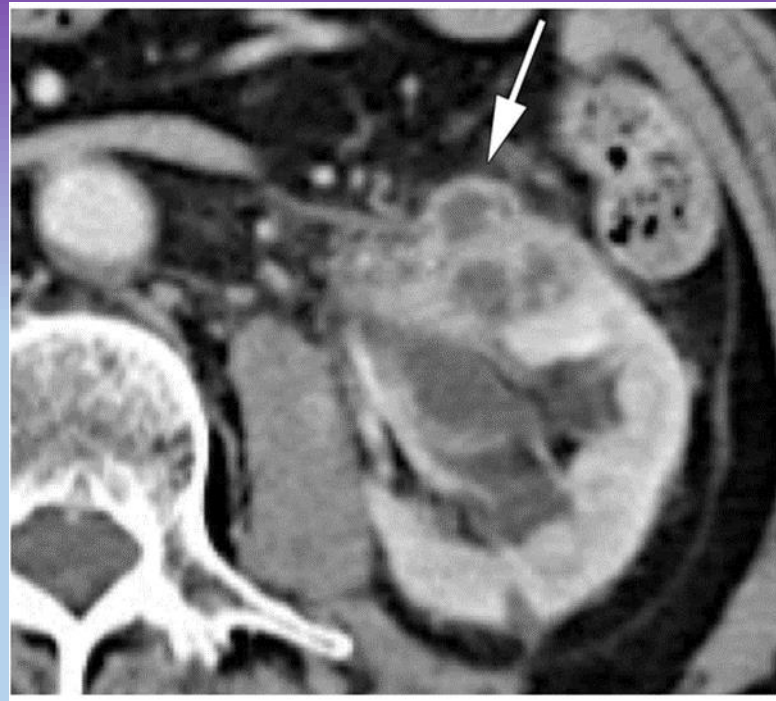
triptorelin (PAMORELIN) 22,5 mg depotinjektionsvæske, pulver og solvens til suspension; 2 ml Hver 6. måned; behandling af prostatacancer. Behandlingsstart: 14-02-2019

denosumab (XGEVA) 120 mg injektionsvæske, opløsning; 1,7 ml hver 8. uge; mod knogleskørhed.

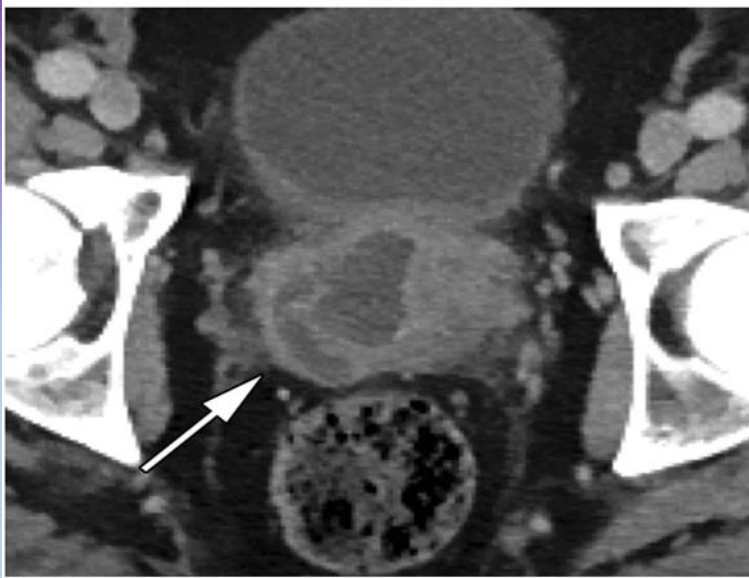
Immune-related ureteritis and cystitis induced by immune checkpoint inhibitors:

Case report and literature review

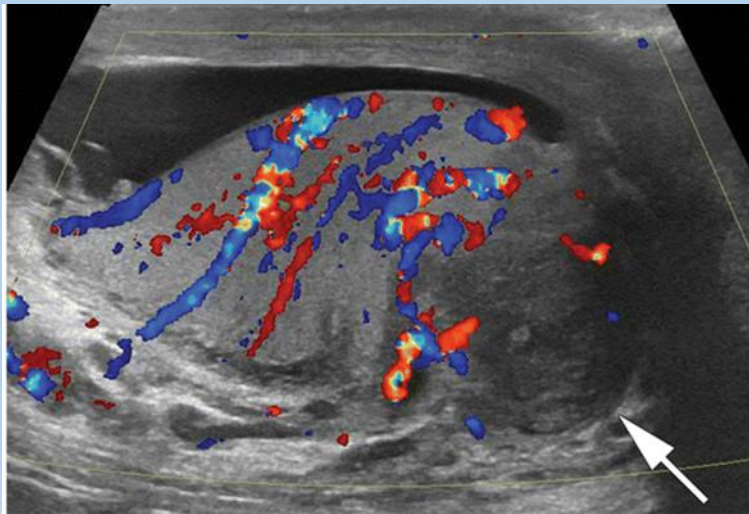
Jun Li, Yafen Yu, Xiaoyun Qi, Yuan Du, Chun-Qing Li



Pyelonefritis og nyreabsces hos patienter som BCG skylninger



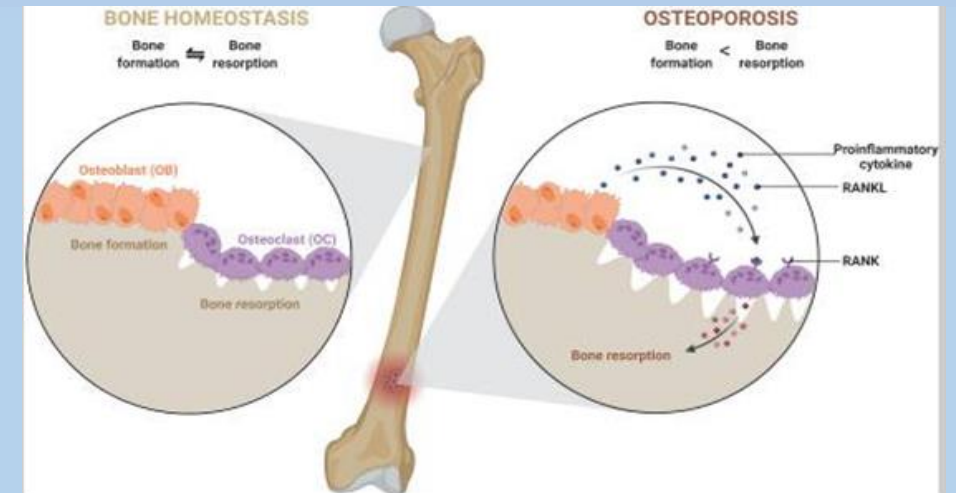
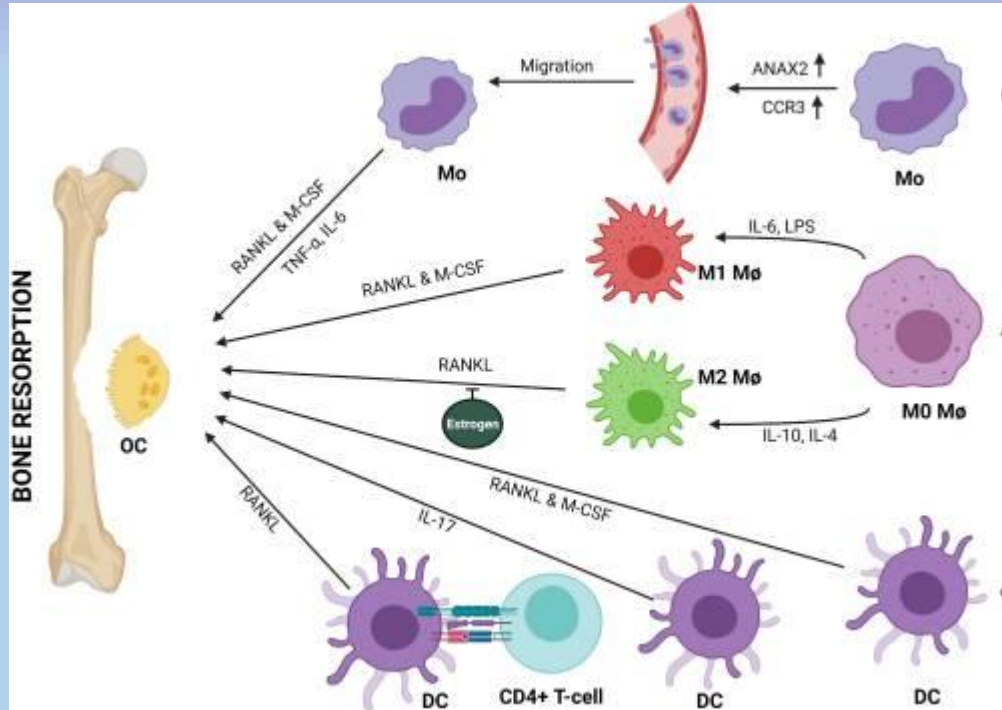
Prostata abcess hos en 63-årig mand, der gennemgår intravesikal vedligeholdelses-BCG-behandling, ekstraprostatisk komponent.



Testikelgranulom hos en 84-årig mand, der gennemgår intravesikal BCG-vedligeholdelsesbehandling, som præsenterede sig med hævelse af højre skrotum. Granulom blev diagnosticeret efter orkiektomi.

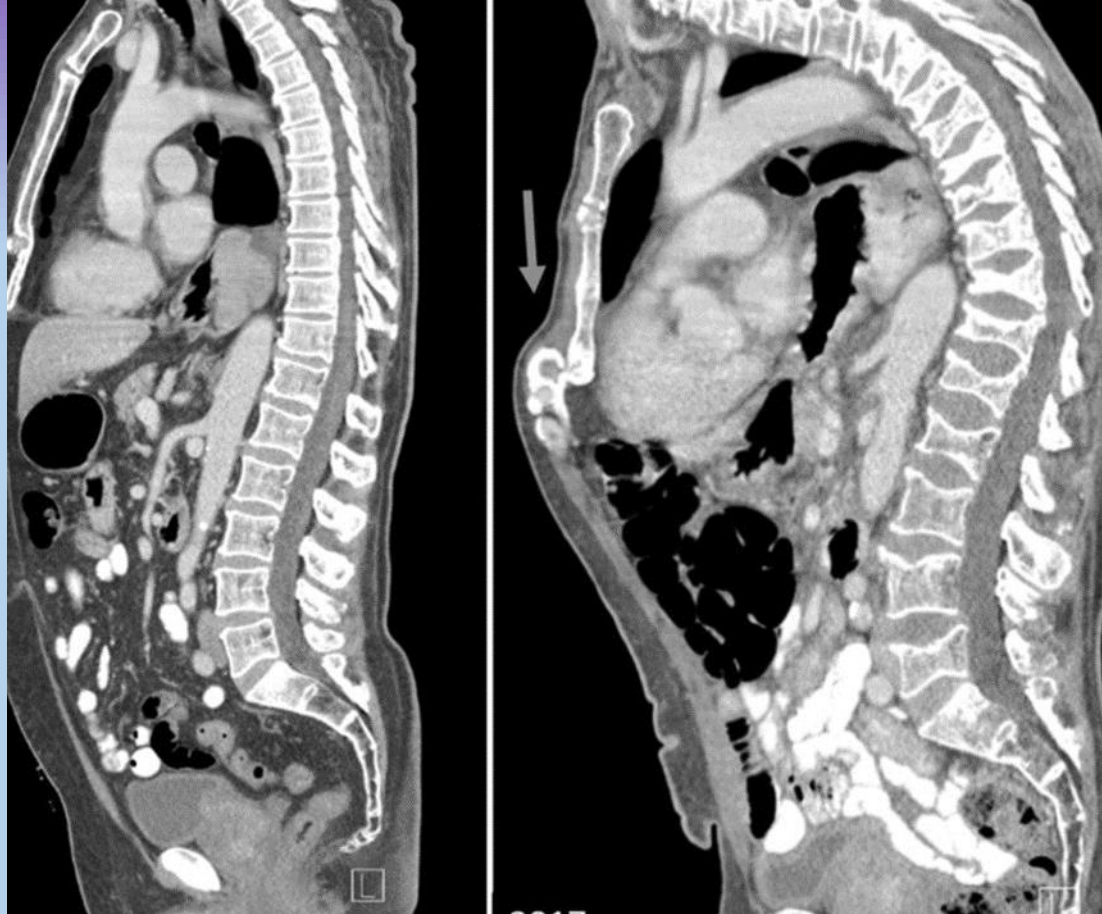
Muskuloskeletale bivirkninger

"Immunoporose" blev foreslået af Srivastava et al. (2018, 2022-
betydning af immunceller i osteoporose.



Monocytter (Mo), makrofager (M ϕ) og dendritiske celler (DC'er) kan være direkte involveret i knogleresorption ved at differentiere til osteoklast (OC).

(Srivastava RK, Dar HY, Mishra PK. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Frontiers in immunology*. 2018;9:657)



CT-scanning thorakale - og lumbale kompressionsfrakturer, udviklet over et år på immunterapi, 2016 sammenlignet med 2017
sternal deformitet/fraktur i forbindelse med markeret kyfose



Case: 59-årig mand - stadium IV melanom, der kun involverer leveren. Behandlet med kombinationen ipilimumab og nivolumab i første linje og oplevede to irAE'er (hypofysitis efter 2 måneders ICI, pneumonitis efter 3 måneders ICI-behandling, med en anden pneumonitisepisode 5 måneder efter ICI-start).

- 8 måneder efter ICI-start - symptomer på skulderubehag og nedsat mobilitet.

- MR viser destruktiv læsion med omgivende knoglemarvsødem, caput humeri og glenoiden (a). Diff.dg: potentiel infektion eller metastaser.

To separate knoglebiopsier viste kun et blandet inflammatorisk infiltrat;

- startet på en kortikosteroid

evaluering ved reumatologi : inflammatoriske markører forhøjede, synovitis i de små led i hænder og håndled, inflammatorisk arthritis.

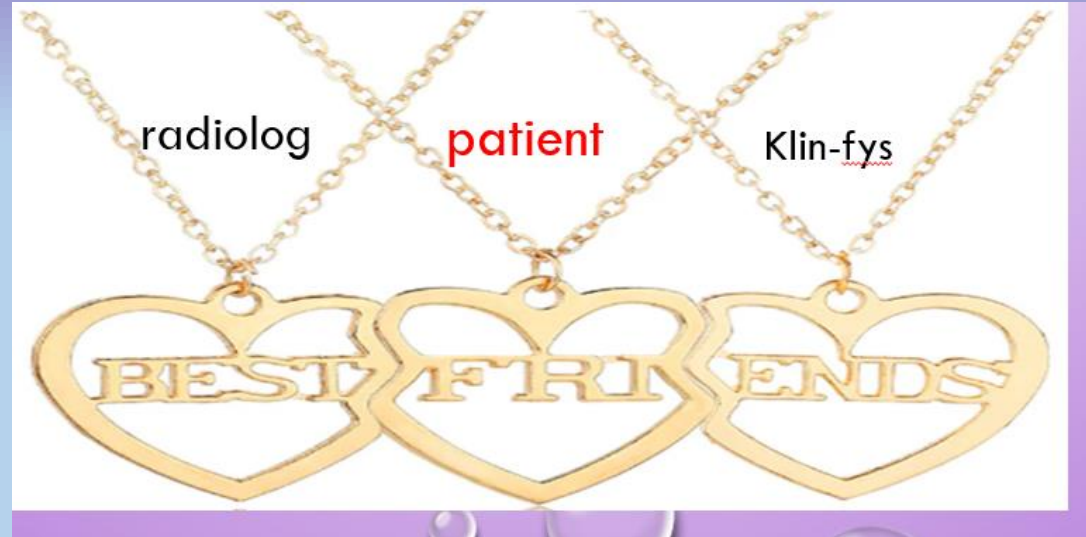
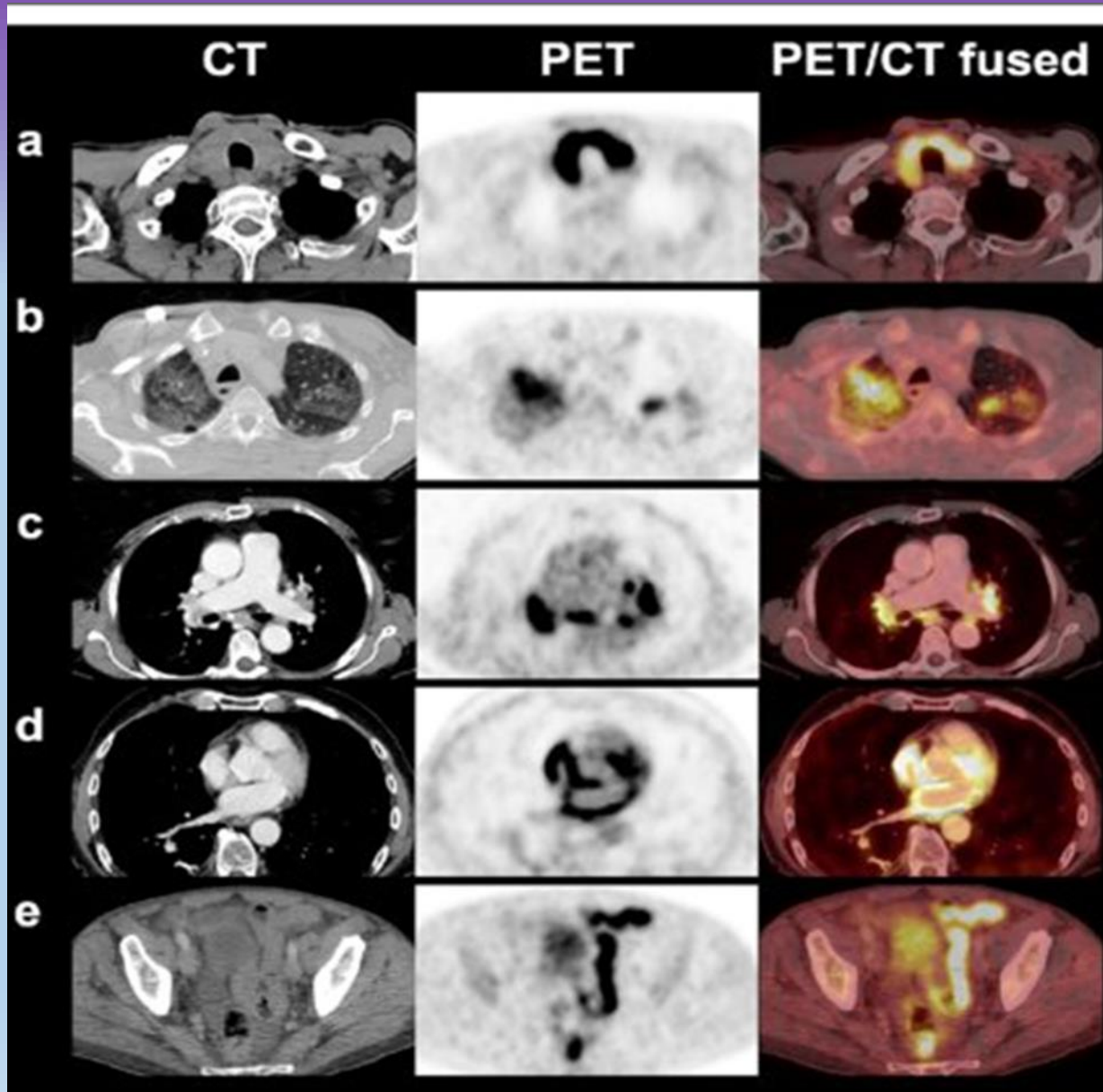
- Baseret på hans inflammatoriske arthritis, knoglebiopsier, der viste steril inflammation og forhøjede inflammatoriske markører, blev han startet på behandling med adalimumab, en TNF-hæmmer.



59-årig mand med metastatisk melanom inklusive små lunge- og hjernemetastaser. (a) FDG PET/CT MIP: før behandling; lunge- og hjernemetastaser er ikke let synlige. (b) 6 måneder efter påbegyndelse af behandling med nivolumab: FDG PET/CT MIP viser lavt niveau optagelse i venstre skulder og begge knæ. (c) 12 måneder efter påbegyndelse af behandling med nivolumab: FDG PET/CT MIP viser markant FDG-optagelse i flere led inklusive skuldre, hofter, knæ og håndled.
-inflammatorisk bilateral symmetrisk polyartropati. Patienten har ingen tidligere sygehistorie med artropati.

Spondylodiscitis hos en 76-årig mand, der gennemgik intravesikal BCG-vedligeholdelsesbehandling , henvender sig med med subakutte rygsmerter





Immunrelaterede uønskede hændelser på PET-CT: øget 18F-FDG-optagelse.

- a Thyroiditis.
- b Lungebetændelse.
- c Sarcoid-lignende reaktion.
- d Perikarditis.
- e Colitis

Take home points!

Immunterapien har ændret landskabet i cancer behandling men også i billeddiagnostik (**fra paraklinisk til klinisk radiologi**)

Den anderledes virkningsmekanisme afføder en anden toksicitet profil

Billeddiagnostisk erkendes bivirkninger som kan forveksles med de andre kendte inflammatoriske sygdomme

!!!!Overdiagnostik !!!! Underdiagnostik-LÆS PATIENT JOURNAL!

Livstruende hyperimmunitet kan ses på billeder



Krav til vores kollegaer fra kliniske afdelinger: hvilke cancer og hvilken behandling skal skrives på henvisning , evt.lab fund

Nyttige links:

-<https://www.pneumotox.com>

-LIVERTOX – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
(free database from NIH of drugs associated with liver injury)

-<https://www.perplexity.ai/>

Tak for opmærksomheden!

