

Redaktion

H.A. Baba, Essen



CrossMark

V. H. Koelzer^{1,2} · K. Glatz³ · L. Bubendorf³ · A. Weber⁴ · A. Gaspert⁴ · G. Cathomas¹ · A. Lugli⁵ · A. Zippelius⁶ · W. Kempf⁷ · K. D. Mertz¹

¹ Institut für Pathologie, Kantonsspital Baselland, Liestal, Schweiz

² Translational Research Unit (TRU), Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern, Schweiz

³ Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

⁴ Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universität Zürich und Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

⁵ Klinische Pathologie, Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern, Schweiz

⁶ Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

⁷ Kempf und Pfaltz Histologische Diagnostik, Research Unit, Zürich, Schweiz

Pathologie der Nebenwirkungen von Immune-Checkpoint-Inhibitoren

Die Behandlung mit Immune-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) ist ein zentraler Bestandteil der onkologischen Immuntherapie. Aufgrund verbesserten Gesamtüberlebens und dauerhaften Ansprechens steigt die Anzahl behandelter Patienten stetig an. Der Wirkmechanismus der ICI führt zur Aktivierung von Immun-Effektorzellen, die den Tumor angreifen. Diese Immunaktivierung kann jedoch auch zu unerwünschten immunvermittelten Organschäden führen. Die korrekte Diagnose, Klassifikation und Therapie dieser spezifischen Komplikationen benötigt einen interdisziplinären Ansatz. Hierbei spielt die Pathologie eine zentrale Rolle.

Wirkung der Immune-Checkpoint-Inhibitoren

Die Interaktion des Immunsystems mit entarteten Zellen ist dynamisch. Das bedeutet, dass die Immunantwort die Tumorphysion sowohl hemmen als auch begünstigen kann. Dieser scheinbare Gegensatz erklärt sich aus der Expression von pro- und antitumoralen Faktoren in der Tumormikroumgebung [11]. So kann die antitumorale Immunantwort durch die CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CD152) und

PD-1 (*programmed cell death protein 1*, CD279) Signalwege gehemmt werden. Diese sogenannten „Immune Checkpoints“ sind ein wichtiger Ansatzpunkt der onkologischen Immuntherapie [19].

Physiologisch dient die Aktivierung der Immune Checkpoints der Unterdrückung von Autoimmunreaktionen. Die Ligation des inhibitorischen Rezeptors PD1 hemmt potenziell autoreaktive T-Zellen und kontrolliert ihre klonale Expansion [21]. Eine Überexpression des PD1-Liganden (PD-L1, CD274) durch solide und hämatologische Neoplasien oder tumorassoziierte antigenpräsentierende Zellen (APCs) unterdrückt allerdings auch einen Angriff CD8-positiver zytotoxischer T-Zellen auf den Tumor. Ganz ähnlich funktioniert die Interaktion von CTLA-4 auf T-Zellen mit seinen Liganden B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) auf APCs in lymphatischen Geweben und im Tumormikromilieu: Die Aktivierung von CTLA-4 hemmt die T-Zellantwort und verhindert somit eine effektive Tumorabwehr [19].

Immune-Checkpoint-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper, die gegen die immunsuppressiven Oberflächenmoleküle CTLA-4 (Ipilimumab), PD-1 (Nivolumab) oder PD-L1 (Pembrolizumab) gerichtet sind [19]. Die Blockade von CTLA-4 fördert die Aktivierung von T-Zellen in lymphatischen Geweben.

Daher unterstützt eine Behandlung mit Ipilimumab vor allem die Frühphase der Immunantwort. Eine Blockade von PD1/PD-L1 kann zusätzlich immun-suppressive Mechanismen im Tumormikromilieu unterbrechen und damit die Effektorantwort im Tumorgewebe unterstützen. Somit begünstigen ICI die immunvermittelte Tumorabwehr.

Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen (*immune related adverse events*, irAEs)

Die Therapie mit ICI eröffnet für Patienten mit fortgeschrittenen Tumorleiden Therapiemöglichkeiten mit außerordentlich hoher und teils lang anhaltender Wirksamkeit. Der Wirkmechanismus der ICI birgt jedoch auch ein Risiko für die Entstehung immunvermittelter unerwünschter Wirkungen (*immune related adverse events*, irAEs) [36]: Aktivierte, kreuzreaktive T-Zellen können sowohl den Tumor attackieren als auch immunvermittelte Organschäden verursachen [21, 23]. Es wird vermutet, dass die Zahl autoreaktiver T-Zellen, das intestinale Mikrobiom und vorangegangene Infektionen zur Entstehung von irAEs beitragen können [10, 52]. Auch Keimbahnpolymorphismen der humanen Leukozytenantigene (HLA) und anderer Gene der adaptiven Im-

Tab. 1 Einteilung des Schweregrads unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Grad	Kriterium
Grad 1	Mild, keine oder nur geringe Symptome, ausschließlich klinische Überwachung, Therapie ist nicht indiziert
Grad 2	Moderat, Einschränkung instrumenteller Alltagsaktivitäten, minimale, lokale oder nichtinvasive therapeutische Intervention ist indiziert
Grad 3	Schwere oder medizinisch bedeutsame Nebenwirkungen, nicht unmittelbar lebensbedrohlich, eingeschränkte Selbstversorgung, stationäre Behandlung ist indiziert
Grad 4	Lebensbedrohliche Nebenwirkungen, sofortige therapeutische Intervention ist indiziert
Grad 5	Tod infolge unerwünschter Wirkungen

Nach: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, U.S. Department of Health and Human Services, Version 4.0 vom 14. Juni 2010

Tab. 2 Inzidenz häufiger irAEs nach Organsystemen unter Monotherapie^a

Organ	Ipilimumab (in %)	Nivolumab (in %)	Pembrolizumab (in %)
Haut	40–50 [3]	30–40 [39]	30–40 [39]
Darm	30–40 [3]	1–16 [18, 39]	1–3 [39]
Leber	2–10 [3, 39]	5–10 [39]	5–10 [39]
Lunge	1–10 [36, 44]	3–9 [39, 40]	2–4 [39]
Endokrine Organe	<10 [3, 44]	1–6 [39]	1–6 [39]
Neurologische irAEs	1–3 [53]	Einzelfälle [39]	Einzelfälle [39]
Gelenke	1–5 [5, 36]	1–5 [5, 36]	1–5 [5, 36]
Herz	Einzelfälle [34]	0,06 [23]	Einzelfälle [31]

^aDie Inzidenz der irAEs ist abhängig von zahlreichen Faktoren einschließlich des genauen Therapieprotokolls, der Therapiedauer, des Tumortyps und intrinsischer Merkmale des Patienten (*host-related factors*)

munantwort könnten die Entwicklung der irAEs beeinflussen [15, 21]. Während die Neuentstehung von Autoimmunreaktionen unter Behandlung mit ICI gut beschrieben ist, existieren bislang nur wenige Daten über das Sicherheitsprofil der ICI bei Patienten mit einer bereits vorbestehenden Autoimmunerkrankung [24, 35, 44]. Bessere Möglichkeiten zur individuellen Vorhersage der Wirksamkeit und des Toxizitätsprofils der ICI mithilfe von multiparametrischen Biomarkern sind in Anbetracht der hohen Therapiekosten ein wichtiges aktuelles Forschungsthema [55].

Diagnose und Klassifikation der irAEs

Die häufigsten irAEs betreffen die Haut, den Gastrointestinaltrakt, das respiratorische System oder die endokrinen Organe [44]. Immunvermittelte Nebenwirkungen können jedoch prinzipiell in al-

len Organsystemen auftreten und sind klinisch teils schwierig zu fassen [28]. Die korrekte Diagnose und Klassifikation der irAEs ist wesentlich für eine adäquate, stufengerechte Therapie und die Verhinderung von Langzeitfolgen [44]. Hierzu ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit des behandelnden Ärzteteams mit Spezialisten aus der Pathologie, Radiologie, Endokrinologie und Labormedizin nötig. Ziel ist die korrekte Klassifikation der irAEs und der Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen wie Tumorprogression, Infektionen oder paraneoplastische Syndrome [44]. Die zeitliche Korrelation mutmaßlicher irAEs mit der Therapieinduktion stellt insbesondere bei Therapie mit Ipilimumab ein wichtiges Kriterium dar [58], während bei Nivolumab und Pembrolizumab eine größere zeitliche Streuung zu beobachten ist. Insbesondere können irAEs auch verzögert nach Abschluss der Therapie beobachtet werden [44]. Die korrekte Klas-

sifikation und Beurteilung des Schweregrades der irAEs unter Verwendung einer standardisierten Terminologie (gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]*) ist Voraussetzung für die evidenzbasierte Therapie gemäß etablierter Regularien ([6, 13]; ■ Tab. 1).

Frequenz der irAEs unter Mono- und Kombinationstherapie

irAEs werden besonders häufig unter Therapie mit Ipilimumab beobachtet ([36]; ■ Tab. 2). Eine Besonderheit dieses Medikaments ist eine Zunahme der Frequenz und des Schweregrads der irAEs mit steigender Dosis [44]. Leichtgradige irAEs (CTCAE Grad 1–2) können in bis zu 72 % der mit Ipilimumab behandelten Patienten nachgewiesen werden und sind bei Therapie mit Nivolumab und Pembrolizumab deutlich seltener. Es kann eine Strategie des Abwartens und Beobachtens (*watchful waiting*) verfolgt werden oder eine gezielte Behandlung mit Immunsuppressiva erfolgen. Leichtgradige Nebenwirkungen stellen keine Indikation zum Therapieabbruch dar [3].

Schwergradige irAEs (CTCAE Grad 3–4) wurden in klinischen Studien in bis zu 24 % der mit Ipilimumab behandelten Patienten beobachtet, letale Ausgänge (CTCAE Grad 5) sind mit <1 % der Fälle hingegen selten [36]. Das Nebenwirkungsprofil für Nivolumab und Pembrolizumab ist mit einer Frequenz schwergradiger irAEs von 5–10 % im Vergleich deutlich günstiger [18, 57]. Eine kombinierte Blockade von CTLA-4 und PD1/PD-L1 zeigt aufgrund des nicht redundanten Wirkmechanismus eine gesteigerte therapeutische Wirksamkeit, ist jedoch in Abhängigkeit von der therapeutischen Dosierung auch mit einer erhöhten Frequenz schwergradiger irAEs assoziiert [30].

Die Kombination von Ipilimumab mit konventionellen Chemotherapeutika wurde bei Patienten mit malignen Melanomen [17, 48] und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen [33] in klinischen Phase II-III-Studien untersucht. Die Autoren beschreiben ein gering verbessertes therapeutisches Ansprechen

Pathologie der Nebenwirkungen von Immune-Checkpoint-Inhibitoren

Zusammenfassung

Hintergrund. Die onkologische Immuntherapie hat mit der Entwicklung neuer Medikamente stark an Bedeutung gewonnen. Immune-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) sind monoklonale Antikörper, die durch Aktivierung antitumoraler T-Zellen eine effektive Tumorbeseitigung induzieren können. Dieser Wirkmechanismus birgt jedoch auch ein Risiko für die Entstehung immunvermittelter unerwünschter Wirkungen (*immune related adverse events*, irAEs). Die Diagnose und Klassifikation der irAEs entwickelt sich zu einer wichtigen Aufgabe der Pathologie.
Zielsetzung. Praxisorientierte Darstellung der Diagnostik und Klassifikation von irAEs.

Material und Methoden. Übersichtsarbeit auf Basis einer selektiven Literaturrecherche in PubMed und UpToDate® online.
Ergebnisse. Die häufigsten irAEs betreffen die Haut, den Gastrointestinaltrakt, die Leber und das respiratorische System. Die korrekte Diagnose und Klassifikation dieser irAEs durch ein interdisziplinäres Team aus Diagnostikern und Klinikern ist wesentlich für eine adäquate, stufengerechte Therapie und die Verhinderung von Langzeitfolgen. Weitere wichtige irAEs betreffen die endokrinen Organe, das Herz, die Gelenke, die Niere und das Nervensystem. Aufgrund ihrer Seltenheit oder der eingeschränkten Möglichkeiten zur bioptischen Untersuchung liegen bisher nur eingeschränkte Daten zur Morphologie und

Pathophysiologie dieser irAEs vor. Die Durchführung von Autopsien nach ICI-Therapie ist ein wichtiges Element der Qualitätssicherung und dient der besseren Dokumentation der Inzidenz und Pathogenese der irAEs.
Diskussion. Die Pathologie besitzt einen zentralen Stellenwert für die Diagnose und Behandlung der irAEs. Zukünftige Studien werden ein besseres mechanistisches Verständnis der irAEs und eine individualisierte, wissenschaftsbasierte Risikobewertung ermöglichen.

Schlüsselwörter

Immuntherapie · Unerwünschte Arzneimittelreaktionen · Autoimmunität · Personalisierte Medizin

The pathology of adverse events with immune checkpoint inhibitors

Abstract

Background. Immunotherapy has gained importance with the development of new effective cancer treatments. Immune checkpoint inhibitors (ICI) are monoclonal antibodies that promote T-cell mediated tumor immune rejection. Checkpoint blockade also carries the risk of inducing autoimmune reactions (*“immune related adverse events”*, irAEs). The diagnosis and classification of irAEs constitute a new and important field in pathology.
Aim. Practice-oriented review of the diagnosis and classification of irAEs.
Materials and methods. Structured, selective literature review based on PubMed and UpToDate® online.

Results. The most common irAEs affect the skin, the gastrointestinal tract, the liver, and the respiratory system. The correct diagnosis and classification of irAEs by an interdisciplinary care team is essential for appropriate therapy and the prevention of long-term sequelae. Other important irAEs affect the endocrine organs, the heart, the joints, the kidneys and the nervous system. Because of their rarity and/or limited options for bioptical diagnosis, only limited data on the morphology and pathophysiology of these irAEs are currently available. Autopsies carried out after ICI therapy constitute an important element of quality control and

allow better documentation of the incidence and pathogenesis of irAEs.
Discussion. Pathology plays a central role in the diagnosis and treatment of irAEs. Future studies may contribute to a better mechanistic understanding of irAEs for individualized knowledge-based risk assessment.

Keywords

Immunotherapy · Adverse drug event · Autoimmunity · Personalized medicine

in Assoziation mit einer erhöhten Inzidenz von irAEs. Erste Studien zur Anwendung von ICI mit Radiotherapie unterstützen ebenfalls eine potenzielle synergistische Wirksamkeit [45, 51]. Hingegen wurde in einer prospektiven Studie zur Kombinationstherapie fortgeschrittener Melanome mit Ipilimumab und dem selektiven BRAF-Inhibitor Vemurafenib eine hohe Frequenz hepatischer und kutaner irAEs festgestellt, die einen vorzeitigen Therapieabbruch erforderten [46]. Auch eine prospektive Studie zur Dreifachkombination des BRAF-Inhibitors Dabrafenib mit dem

MEK-Inhibitor Trametinib und Ipilimumab bei Melanompatienten musste aufgrund schwerwiegender gastrointestinaler Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen werden [37]. Das gesteigerte Risiko unerwünschter Wirkungen bei Anwendung der ICI außerhalb der genehmigten Indikation sollte damit keinesfalls unterschätzt werden [37]. Außerdem ist zu erwarten, dass neue Kombinationstherapien zu einem neuartigen Nebenwirkungsspektrum führen könnten.

Pathologische Diagnostik als wesentliche Komponente für Klassifikation und Management von irAEs

Haut und Schleimhäute

Dermatologische, meist niedriggradige Toxizität ist die häufigste Nebenwirkung der ICI und wird in bis zu 50 % der mit Ipilimumab behandelten Patienten beobachtet ([3, 18]; **Tab. 2**). Mit 30–40 % ist die Inzidenz unter Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab etwas geringer [18, 39]. Zumeist handelt es sich

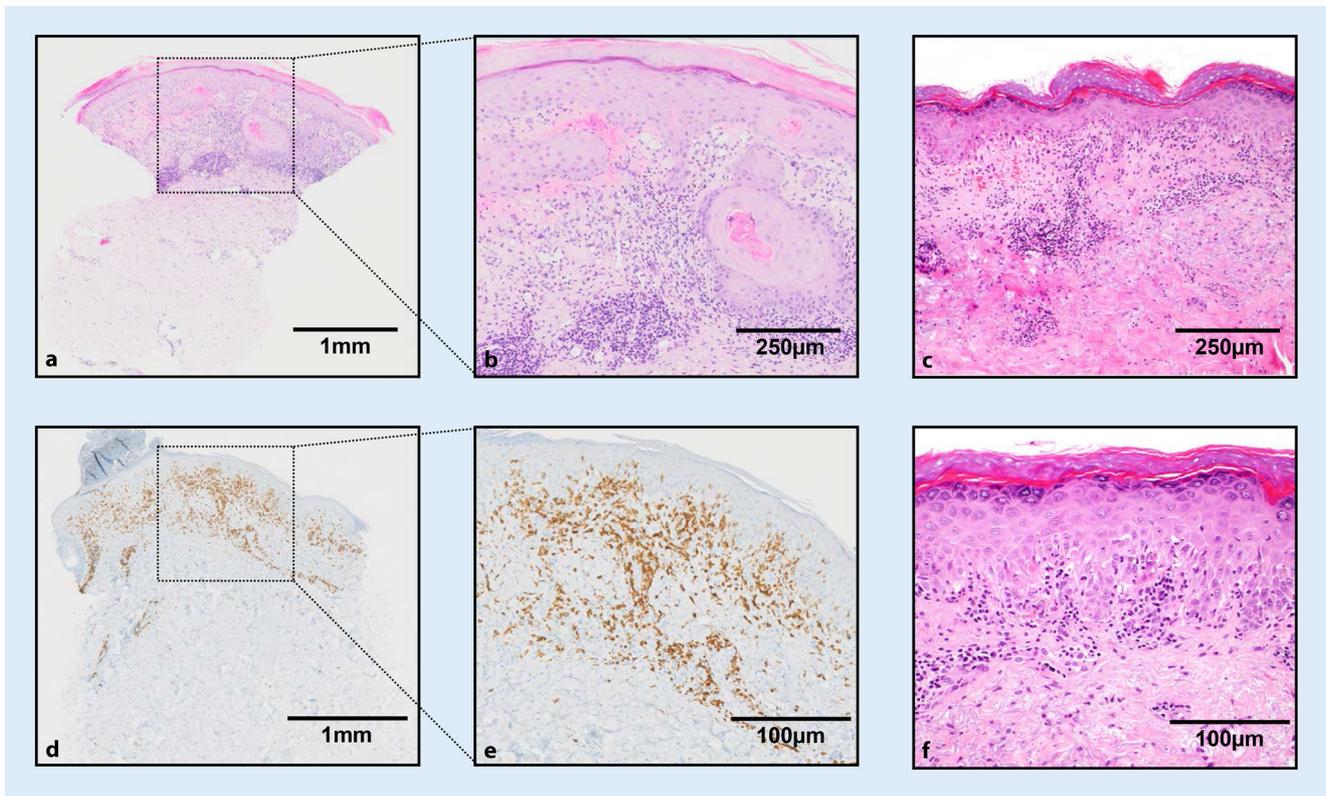


Abb. 1 ▲ ICI-induzierte Schädigungsmuster der Haut und Schleimhäute. **a, b** Lichenoides Dermatitis. Hautbiopsie einer 56-jährigen Patientin mit metastasiertem, wenig differenziertem, großzelligem Karzinom der Lunge unter Nivolumab-Therapie. Makulopapulöses Exanthem. Lichenoides Entzündungsinfiltrat im Bereich der dermoepidermalen Junktionszone mit teils bandförmigem und teils perivaskulär akzentuiertem Infiltrat. Geringgradiges intraepidermales lymphozytäres Infiltrat (**b**). H.E.-Färbung. Immunhistochemischer Nachweis zahlreicher CD8-positiver T-Zellen (**d, e**). **c, f** Pembrolizumab assoziierte SJS-artige Reaktion (sog. *lichenoid cytotoxic reaction*). 58-jähriger Mann mit disseminierten, initial papulösen, erosiven, hämorrhagischen und nekrotischen Läsionen unter Pembrolizumab. Rasche Progredienz der Hautveränderungen. Multifforme Reaktion mit perivaskulär akzentuiertem Entzündungsinfiltrat (**c**). Ausgeprägte Interface-Dermatitis mit Vakuolisierung in der dermoepidermalen Junktionszone, Exozytose von Lymphozyten und nekrotischen Keratinozyten (**f**). H.E.-Färbung

um intensiven Juckreiz, einen makulopapulösen Ausschlag oder einen Lichen planus [18]. Biopsien aus läsionaler Haut zeigen häufig das Bild einer akuten lichenoiden Dermatitis mit lymphozytär dominiertem, teils perivaskulär akzentuiertem Entzündungsinfiltrat sowie Vakuolisierung im Bereich der dermoepidermalen Junktionszone und fokalen Apoptosen ([15]; ■ **Abb. 1**). Eine Vermehrung von eosinophilen Granulozyten wird gelegentlich beobachtet, teilweise assoziiert mit einer Eosinophilie im peripheren Blut [20, 25]. Ätiologisch ist von einer T-Zell vermittelten Typ IV-Reaktion auszugehen.

Eine weitere häufige Nebenwirkung (10 % der Fälle) ist eine Vitiligo, vor allem bei Melanompatienten [20, 44]. Sie kann als Hinweis auf eine Reaktivierung tumorspezifischer T-Zellen gewertet wer-

den und ist somit ein indirektes Zeichen für die Wirksamkeit der Therapie [18, 36]. Eine orale Mukositis kann gehäuft unter Therapie mit Nivolumab beobachtet werden [54]. Eine wichtige Differentialdiagnose zu einer solchen Mukositis ist insbesondere die orale Candidose, die mit Spezialfärbungen (PAS, Grocott) leicht abgeklärt werden kann.

Schwergradige kutane irAEs in Form eines Stevens-Johnson Syndroms (SJS) oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse sind selten. Das histologische Bild ist durch eine multifforme Reaktion mit ausgeprägter Ansammlung von T-Zellen in der dermoepidermalen Junktionszone, zahlreiche apoptotische Keratinozyten bis hin zu ausgedehnterer epidermaler Nekrose und subepidermaler Blasenbildung infolge Vakuolisierung gekennzeichnet ([15]; ■ **Abb. 1**). Interessanter-

weise finden sich dort gehäuft CD8- und PD1-positive zytotoxische T-Zellen, die Ähnlichkeit zu den tumorinfiltrierenden T-Zellen unter ICI-Therapie aufweisen [15, 56]. In Einzelfällen sind exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme oder eine transiente akantholytische Dermatitis (Morbus Grover) unter ICI-Therapie beschrieben worden [27, 29]. Die Korrelation des klinischen Erscheinungsbildes mit den histopathologischen Befunden ist ein wesentlicher Faktor für die korrekte Diagnose, Klassifikation und Therapie dieser seltenen irAEs. Der Ausschluss einer kutanen Infektion vor der Behandlung mit Immunsuppressiva (Steroiden) ist eine wichtige Aufgabe der Pathologie in dieser Situation [8, 36, 44].

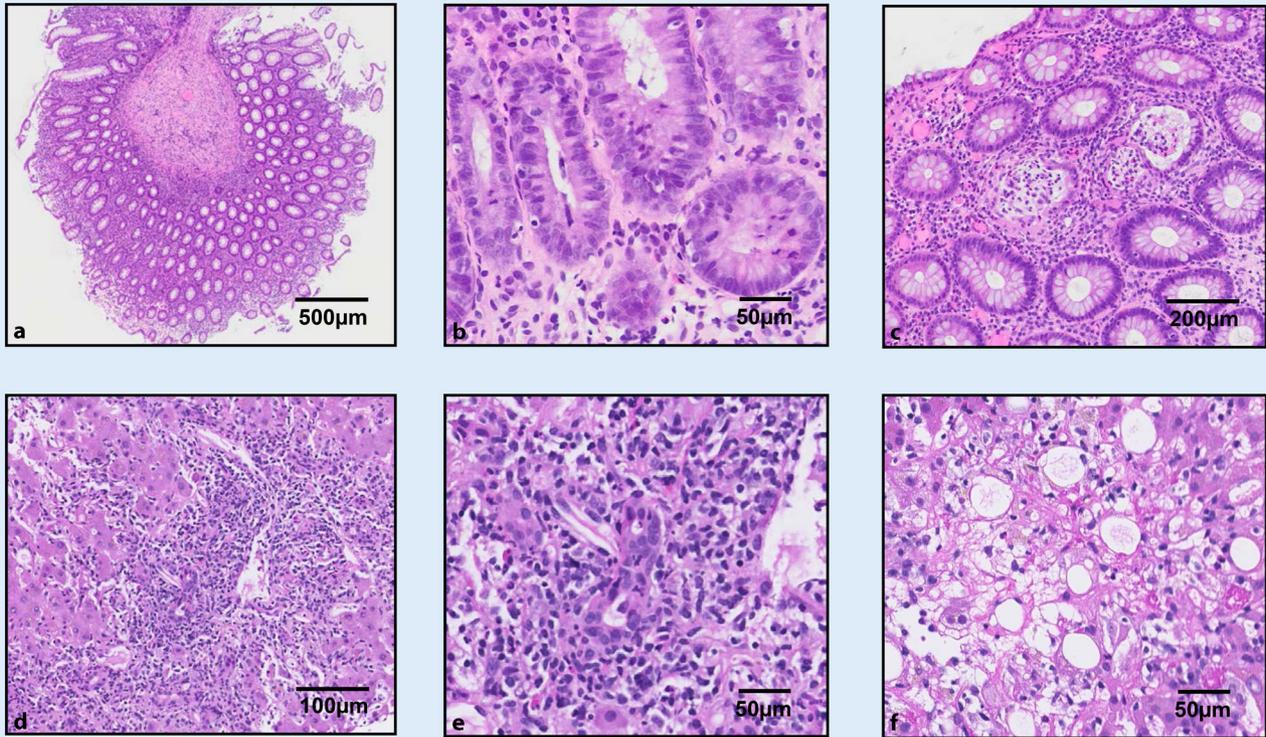


Abb. 2 ▲ ICI-induzierte Schädigungsmuster des Gastrointestinaltrakts und der Leber. a–c Ipilimumab-Kolitis. Kolonbiopsie einer 88-jährigen Patientin mit metastasiertem Melanom unter Ipilimumab-Therapie, klinisch Diarrhoe. Dickdarmschleimhaut mit erhaltener Kryptenarchitektur und vermehrtem Entzündungsinfiltrat der Lamina propria (a). Gesteigerte Epithelregeneration (b). Fokale Kryptitis, Kryptenabszesse und partielle entzündliche Kryptendestruktion (c). H.E.-Färbung. d–f Akute Hepatitis. Leberbiopsie eines 65-jährigen Patienten mit metastasiertem Melanom unter Ipilimumab-Therapie. Metabolisches Syndrom. Keine vorbekannte Hepatopathie. Akute Hepatitis mit portalen, periportalen und lobulären Entzündungsinfiltraten unter Beteiligung von Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten (d). Fokale Gallengangschädigung, eosinophile Granulozyten (e). Hepatozytenschädigung mit konfluierenden, perivenulär betonten Nekrosen und Läppchenkollaps (f). H.E.-Färbung

Magen-Darm-Trakt

Gastrointestinale irAEs manifestieren sich meist unter dem klinischen Bild einer Enterokolitis unterschiedlichen Schweregrades. Eine Ipilimumab induzierte Kolitis tritt in bis zu 40 % der behandelten Patienten auf, mit schwerem Verlauf in 5–20 % der Fälle [3, 18]. Unter Therapie mit Nivolumab sind auch gastrointestinale irAEs seltener, mit einer Frequenz von 6–16 % (Grad 1–2) und 1–2 % (Grad 3–4) ([18, 36, 39]; ■ **Tab. 2**). Leitsymptome sind Diarrhoe, Tenesmen, Flatulenz und Peritonismus. Allerdings kann eine ICI-vermittelte Kolitis auch ohne Diarrhoe auftreten [44]. Das endoskopische Bild der ICI-vermittelten Kolitis ist außerordentlich variabel und kann ein noduläres, diffuses oder fleckförmiges Erythem, Ulzerationen oder

Granularität der Schleimhaut zeigen [32]. Die Entnahme von Stufenbiopsien und die mikrobiologische Untersuchung von Stuhlproben ist deshalb für die Klassifikation des Schweregrades und für die Abgrenzung gegenüber einer Kolitis anderer Ätiologie äußerst wichtig.

Die ICI-Kolitis zeigt histologisch vermehrte lymphoplasmazelluläre Entzündungsinfiltrate der Lamina propria, eine Vermehrung intraepithelialer Lymphozyten und zahlreiche Apoptosen [32, 38, 42]. Bei höhergradiger Entzündungsaktivität finden sich eine Kryptitis und Kryptenabszesse [32, 42]. Eine schwergradige ICI-Kolitis kann tiefgreifende Ulzerationen bis hin zur Kolonperforation verursachen [38]. Eine Kryptenarchitektur-störung ist ungewöhnlich und tritt vor allem bei lang andauernden und therapieresistenten Verläufen auf [32]. Epithe-

loidzellige Granulome sind selten ([36]; ■ **Abb. 2**). Die Suche nach einer Virusinfektion (speziell *Zytomegalovirus*) ist wesentlich vor Induktion einer immun-suppressiven Therapie.

Differentialdiagnostisch sollte vor allem eine infektiöse Kolitis, eine medikamentös-toxische Schleimhautschädigung durch einen anderen Wirkstoff, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung oder eine ischämische Kolitis in Betracht gezogen werden. Bei Transplantationspatienten ist insbesondere eine Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (*Graft-versus-Host-Disease*, GvHD) zu bedenken. Wichtig ist es, diese Differentialdiagnosen unter Einbeziehung der mikrobiologischen, laborchemischen und anamnestischen Befunde einzugrenzen, da die Präsentation der ICI-Kolitis nicht spezifisch ist. Einzelne morphologische

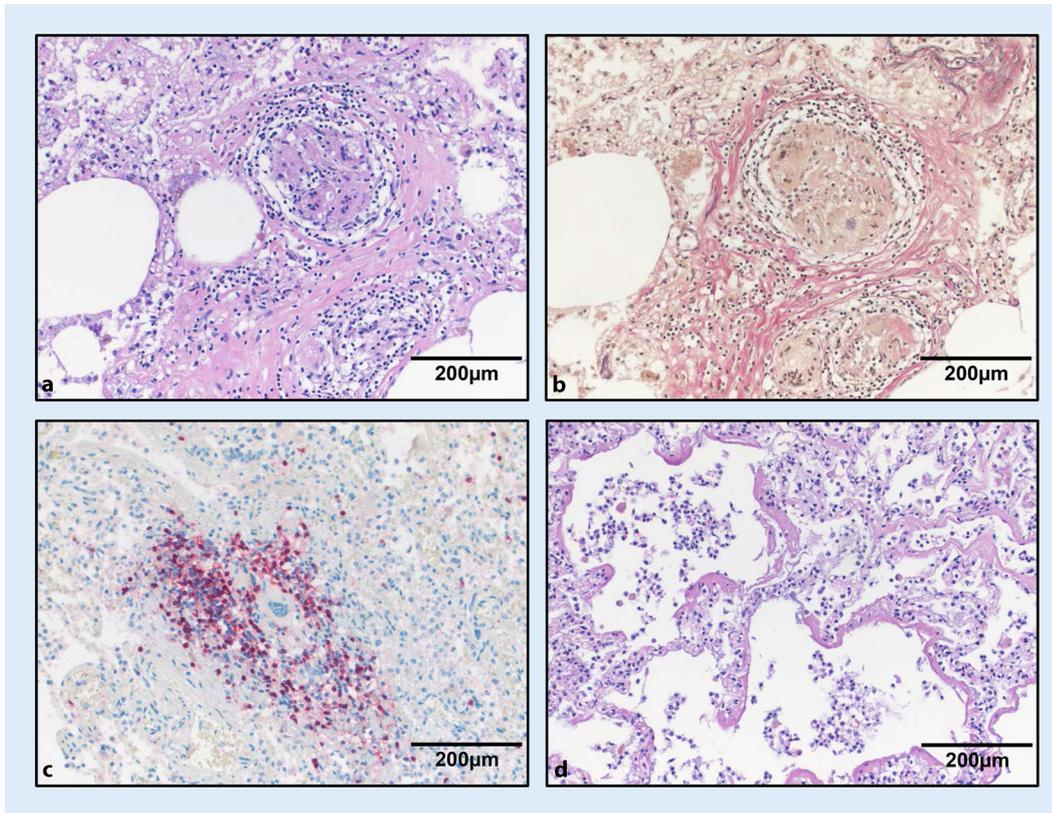


Abb. 3 ◀ ICI-induzierte Schädigungsmuster der Lunge. a–c Sarkoid-like reaction der Lunge. 35-jährige Patientin mit metastasiertem Melanom nach sequenzieller Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab. Keine vorbestehende Pneumopathie. Autopsiebefund der Lunge mit septalen epitheloidzelligen und riesenzellhaltigen Granulomen mit interlobulärer, peribronchialer und subpleuraler Verteilung (a, H.E.-Färbung). Deutlicher fibrotischer Ring in der Elastica-van-Gieson-Färbung (b). Immunhistochemischer Nachweis zahlreicher intra- und perigranulomatöser CD8-positiver T-Zellen (c). d Diffuser Alveolarwandschaden mit Ausbildung hyaliner Membranen. Ebenfalls Autopsiebefund der Lunge dieser 35-jährigen Patientin mit metastasiertem Melanom. H.E.-Färbung

Merkmale können bei der Abgrenzung gegenüber einer Kolitis anderer Ätiologie dennoch hilfreich sein. So ist eine Architekturstörung bei der ICI-Kolitis im Vergleich zu einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (insbesondere vom Typ einer Colitis ulcerosa) deutlich seltener. Auch Granulome werden eher selten beobachtet.

Aktuelle Studien zeigen eine Korrelation des Schweregrads der ICI-assoziierten Kolitis mit einer Vermehrung CD8-positiver T-Zellen und regulatorischer T-Zellen in der entzündeten Schleimhaut [42]. Eine systemische Aktivierung inflammatorischer Gene korreliert stark mit dem Auftreten und dem Schweregrad der ICI-Kolitis [50]. Es liegen aber noch keine Daten zum möglichen diagnostischen Nutzen dieser Forschungsergebnisse vor. Auch die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms scheint für die Entstehung gastrointestinaler Nebenwirkungen eine Rolle zu spielen [10]. Zukünftige Entwicklungen zur Prävention gastrointestinaler irAEs durch spezifische Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms sind damit denkbar.

Leber

Eine Hepatotoxizität wird bei Monotherapie mit Ipilimumab oder Nivolumab eher selten beobachtet (Inzidenz bis 10 %) und ist meist niedriggradig ([3, 39]; ▶ Tab. 2). Die Inzidenz und der Schweregrad hepatischer irAEs sind unter Kombinationstherapie deutlich erhöht (bis zu 20 % Grad 3 irAEs) und korrelieren mit der Ipilimumab-Dosis [16, 44]. Schwergradige Hepatotoxizität ist zudem ein häufiges, teils lebensbedrohliches Ereignis bei Behandlung mit Ipilimumab und selektiven Proteinkinaseinhibitoren [37, 46]. Typischerweise treten hepatische irAEs unter Ipilimumab etwa 8–12 Wochen nach Therapiebeginn auf [58]. Die klinische Präsentation ist durch eine asymptomatische Erhöhung der Leberenzyme charakterisiert, seltener begleitet von erhöhten Bilirubinwerten, Fieber, Oberbauchschmerzen und Ikterus [44].

Das histologische Bild der ICI-assoziierten Hepatotoxizität ähnelt in erster Linie dem einer Autoimmunhepatitis [22]. Bioptisch findet sich eine panlobuläre Hepatitis mit prominenten peripor-

talen lymphohistiozytären Infiltraten, Interphaseaktivität und Endothelialitis ([22, 26, 28]; ▶ Abb. 2). Hepatozytäre Rosettenbildung und Ansammlungen eosinophiler Granulozyten können beobachtet werden [22, 26]. Häufig finden sich zudem prominente Ansammlungen intrasinusoidaler Makrophagen mit Schaumzellmorphologie [22, 28]. Auch Fibrin-Ring-Granulome wurden bei zwei Patienten unter kombinierter Therapie mit Ipilimumab/Nivolumab beschrieben [12]. Seltener kann die Behandlung mit Ipilimumab auch vorbestehende subklinische Lebererkrankungen demaskieren [22]. Wichtige Differentialdiagnosen umfassen eine medikamentös bedingte Hepatotoxizität anderer Ätiologie, eine Virus- oder Autoimmunhepatitis.

Respiratorisches System

Pulmonale irAEs zeigen klinisch und histologisch ein heterogenes Bild [41]. Bis zu 10 % der Patienten unter Therapie mit anti-CTLA4 oder anti-PD-1/PD-L1 Antikörpern entwickeln im Verlauf eine Autoimmunpneumonitis ([36, 39, 40]; ▶ Tab. 2). Eine erhöhte Inzidenz wird un-

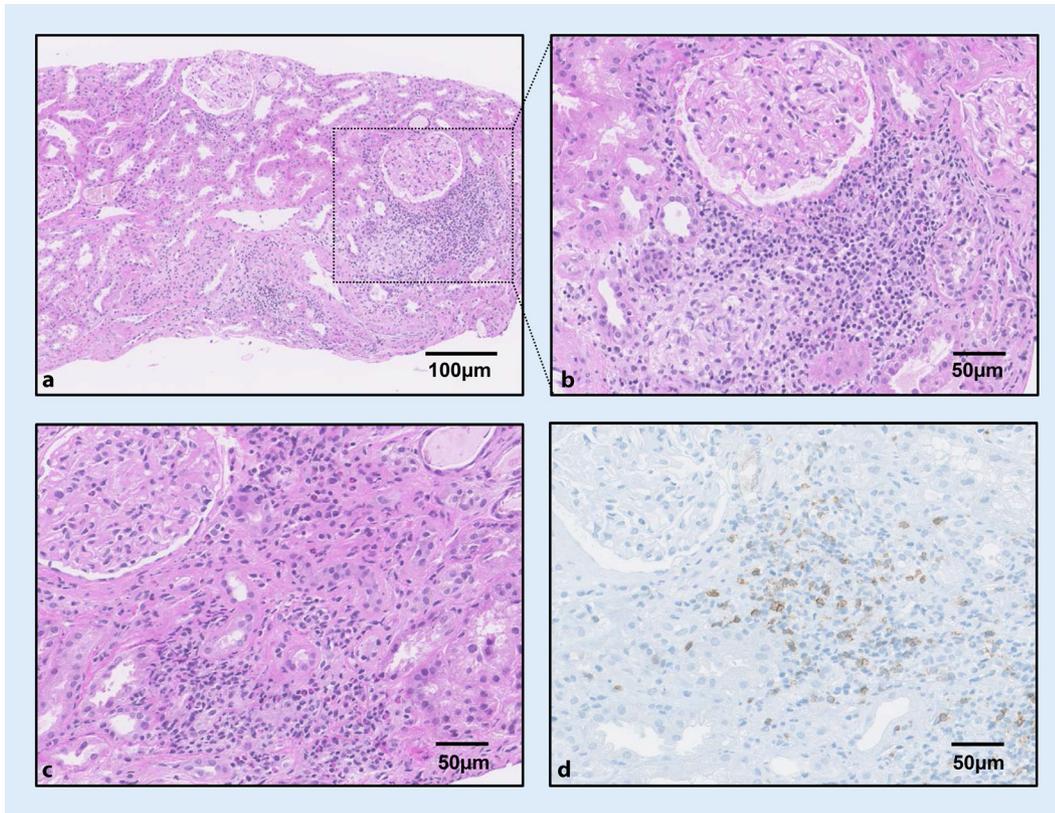


Abb. 4 ◀ ICI-induzierte Schädigungsmuster der Niere. **a, b** Akute granulomatöse tubulointerstitielle Nephritis. Nierenbiopsie eines 50-jährigen Patienten mit metastasiertem malignem Melanom in Studie unter Ipilimumab vs. Nivolumab vs. Kombination der beiden Medikamente (nicht entblinded) [30]. Akutes Nierenversagen. Überwiegend lymphohistiozytäre Infiltrate unter Beimengung eosinophiler Granulozyten und einzelner Plasmazellen sowie ein epitheloidzelliges Granulom ohne Nekrose (**a, b**). H.E.-Färbung. Interstitielle lymphohistiozytäre Infiltrate mit vermehrten eosinophilen Granulozyten (**c**). H.E.-Färbung. Immunhistochemischer Nachweis zahlreicher CD8-positiver T-Zellen (**d**)

ter Kombinationstherapie und bei Patienten mit Lungenkarzinomen beobachtet [39]. Zumeist (etwa 70 %) handelt es sich bei den Nebenwirkungen der PD-1/PD-L1 Antikörper um niedriggradige irAEs in Form von Dyspnoe oder Husten, die ein gutes Ansprechen auf Immunsuppressiva zeigen [40]. Radiographisch werden häufig diffuse Parenchymverschattungen mit dem Muster einer kryptogenen organisierenden Pneumonie (COP) oder einer nicht spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP) nachgewiesen [41]. Bis zu 30 % der Patienten zeigen isolierte radiologische Auffälligkeiten ohne klinisch fassbare Symptome [39, 44]. Selten (maximal 11 %) kommt es zu schwergradigen Verläufen, teils mit Entwicklung einer akuten interstitiellen Pneumonie (AIP) [41]. Bei letalen Verläufen sind meist zusätzliche infektiöse Komplikationen oder eine Tumormprogression todesursächlich [40, 44].

Lungenbiopsien werden bei typischem klinisch-radiologischem Bild selten durchgeführt [14]. Bei ICI-Pneumonitis wurden bislang zwei unterschiedliche Schädigungsmuster beschrieben (▣ **Abb. 3**). In einer Autopsiestudie konn-

te man das klassische Bild eines diffusen Alveolarschadens mit Ausbildung hyaliner Membranen bei einer Patientin mit Autoimmunpneumonitis nach sequenzieller Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab nachweisen [28]. Daneben wurde die Induktion pulmonaler sarkoidoseartiger granulomatöser Entzündungsreaktionen unter ICI-Therapie beobachtet [2, 28]. Histologisch zeigen sich gut formierte, septale epitheloidzellige Granulome mit interlobulärer, peribronchialer und subpleuraler Verteilung. In Bindegewebsfärbungen erkennt man einen deutlichen fibrotischen Ring. Selten finden sich auch kleine zentrale Nekrosen [2, 28]. Die umgebenden lymphozytären Infiltrate sind reich an CD8-positiven T-Zellen [2, 28]. Der pathophysiologische Mechanismus der Entstehung dieser irAEs ist bislang nicht geklärt, jedoch wird ein Zusammenhang zwischen einer unspezifischen T-Zell-Aktivierung durch ICI und der Entstehung sarkoidoseartiger irAEs vermutet [28]. In einzelnen Fällen wurde auch die Entstehung einer organisierenden Pneumonie unter Therapie mit Ipilimumab beschrieben [1]. Auch hier ist

die Ätiologie dieser seltenen Nebenwirkung der ICI noch unklar. Die Rolle der Pathologie liegt bei Verdacht auf ICI-assoziierte Pneumonitis vor allem in der Suche eines Infektes oder einer erneuten Manifestation des Primärtumors, insbesondere auch durch Beurteilung der bronchoalveolären Lavage [36, 40, 44].

Niere

Eine Nierenschädigung ist eine seltene Komplikation der ICI-Therapie. Die geschätzte Inzidenz liegt zwischen 1–2 % bei Patienten unter Monotherapie und bei bis zu 5 % unter ICI-Kombinationstherapie [7, 44]. Das häufigste histologische Bild ist eine akute tubulointerstitielle Nephritis [7, 44]. In Einzelfällen werden granulomatöse tubulointerstitielle Nephritiden oder eine thrombotische Mikroangiopathie nachgewiesen (▣ **Abb. 4**). Die Latenzzeit liegt im Schnitt bei 91 Tagen [7]. Histopathologisch bestehen Ähnlichkeiten zu einer medikamenteninduzierten akuten tubulointerstitiellen Nephritis, jedoch präsentiert sich die ICI-assoziierte Nephrotoxizität teils mit einer etwas längeren Latenzzeit [7].

Hämatologische irAEs

Eine autoimmunvermittelte hämatologische Toxizität von Ipilimumab wurde nur in einzelnen Fallberichten beschrieben. Das Spektrum hämatologischer irAEs umfasst eine Panzytopenie, Neutropenie aufgrund isolierter myeloider Hypoplasie, Thrombopenie, eine reine Aplasie der roten Blutkörperchen sowie eine Hämophilie vom Typ A [36, 44]. Ein vermehrtes Auftreten hämatologischer irAEs bei Lymphompatienten wird vermutet [36]. Spezifische irAEs sollten bei der Beurteilung von Knochenmarksbiopsien von Patienten unter ICI-Therapie differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden.

irAEs mit begrenzten diagnostischen Möglichkeiten der Pathologie

Eine weitere wichtige Gruppe der irAEs betrifft die endokrinen Organe, das Herz, die Gelenke und das zentrale und periphere Nervensystem. Aufgrund der Seltenheit dieser irAEs oder der eingeschränkten bzw. fehlenden Möglichkeiten zur bioptischen Untersuchung sind kaum qualitativ hochwertige morphologische oder pathophysiologische Daten verfügbar. Umso wichtiger ist die Durchführung von Autopsien nach ICI-Therapie, um das histologische Erscheinungsbild, die Pathogenese und Inzidenz dieser irAEs besser zu verstehen [23, 28].

Endokrine Organe und Pankreas

irAEs des endokrinen Systems manifestieren sich zumeist als Hypophysitis, Thyreoiditis oder Adrenitis [36, 44]. Aufgrund variabler Dokumentation in klinischen Studien sind nur limitierte Daten zur Häufigkeit der endokrinen irAEs verfügbar [44]. Die kumulative Inzidenz wird zwischen 5–10 % geschätzt, wobei die meisten Fälle unter Behandlung mit Ipilimumab beobachtet werden [36, 39].

Die klinische Symptomatik in Kombination mit gezielter Labordiagnostik und Bildgebung ist wegweisend für die korrekte Diagnose und Therapie von irAEs der endokrinen Organe. Die führenden klinischen Symptome werden durch eine

Beeinträchtigung der Hormonsekretion verursacht und sind häufig von unspezifischen Beschwerden wie Müdigkeit oder Leistungsabfall begleitet. Bei schwergradiger Hypophysitis (Inzidenz 1–2 %) können zudem Kopfschmerzen, Sehstörungen, Gedächtnisstörungen, Benommenheit, Libidoverlust, Konstipation und meningeale Reizsymptome auftreten [36, 44]. Dieser Akutphase folgt meist ein permanenter Hypopituitarismus, der eine dauerhafte Hormonsubstitution erfordert [36]. Die Autoimmunthyreoiditis (Inzidenz ca. 2 %) kann sich sowohl als destruktive Thyreoiditis mit konsekutivem Hypothyreoidismus wie auch als Hyperthyreoidismus in Form eines Morbus Basedow manifestieren [44]. Die Schilddrüsenfunktion sollte deshalb regelmäßig kontrolliert werden [44]. Die schwerwiegendste Endokrinopathie ist eine akute Insuffizienz der Nebennieren (M. Addison) mit Elektrolytstörungen, Dehydratation und Hypotension. In Einzelfällen wurde auch ein akutes Auftreten eines Diabetes mellitus mit akuter Hypoglykämie und Ketoazidose unter Therapie mit Nivolumab beschrieben [43].

Eine asymptomatische Erhöhung der Pankreasenzyme Amylase und Lipase wurde gehäuft bei Patienten unter Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab beobachtet (10–15 %) [9, 47]. Eine akute, immunvermittelte Pankreatitis unter ICI-Therapie ist jedoch mit einer Inzidenz von <1 % ein äußerst seltenes Ereignis [58]. Eine kontinuierliche Überwachung der Pankreasenzyme unter ICI-Therapie wird deshalb nicht empfohlen [44].

Kardiovaskuläres System

Die Autoimmunmyokarditis ist das häufigste irAE des kardiovaskulären Systems. Kardiale irAEs wurden insbesondere bei kombinierter oder sequenzieller Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab beschrieben (Inzidenz 0,27 % vs. 0,06 % bei Nivolumab-Monotherapie) ([23, 28, 31, 44]; **Tab. 2**). Die Daten zur Inzidenz der ICI-induzierten Myokarditis sind jedoch auf Fälle mit klinisch auffälliger Symptomatik beschränkt, da in den durchgeführten klinischen Studien zum Sicher-

heitsprofil von Ipilimumab und Nivolumab keine systematische Überwachung anhand kardialer Bildgebung oder laborchemischer Tests auf myokardiale Schädigung durchgeführt wurde [23].

Das histologische Bild der akuten ICI-Myokarditis ist durch fleckförmige bis diffuse lymphohistiozytäre Entzündungsinfiltrate mit fokalem Untergang der Kardiomyozyten gekennzeichnet ([23, 28, 31]; **Abb. 5**). Die Entzündungsinfiltrate sind reich an CD8- und PD1-positiven zytotoxischen T-Zellen sowie CD68-positiven Makrophagen [23, 28, 31]. Eine simultane Myositis der Skelettmuskulatur kann beobachtet werden. Molekulare Analysen lassen auf eine Kreuzreaktivität tumorspezifischer zytotoxischer T-Zellen mit Antigenen des Myokards und der Skelettmuskulatur schließen [23]. Bei simultanem Auftreten einer Myositis und Myokarditis unter ICI-Therapie sollte eine Arzneimittelnebenwirkung differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Die Durchführung einer Myokardbiopsie dient der Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer lymphozytären Myokarditis, ist jedoch im Allgemeinen auf große Zentren mit entsprechender Kompetenz und Erfahrung begrenzt. Der Ausschluss einer viralen Ätiologie anhand laborserologischer Untersuchungen und der molekularpathologischen Analyse des Biopsiematerials ist essenziell vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie [31].

Neurologische und ophthalmologische irAEs

Die kumulative Inzidenz neurologischer irAEs liegt bei 1–3 % bei Monotherapie und bei bis zu 14 % unter Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab [53]. Das klinische Spektrum neurologischer irAEs ist außerordentlich divers und umfasst sowohl autoimmunvermittelte Erkrankungen des zentralen Nervensystems (u. a. aseptische Meningitis und Meningoenzephalitis (**Abb. 5**), posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, transverse Myelitis) als auch des peripheren Nervensystems (u. a. Guillain-Barré-Syndrom, inflammatorische enterische Neuropathie, Myasthe-

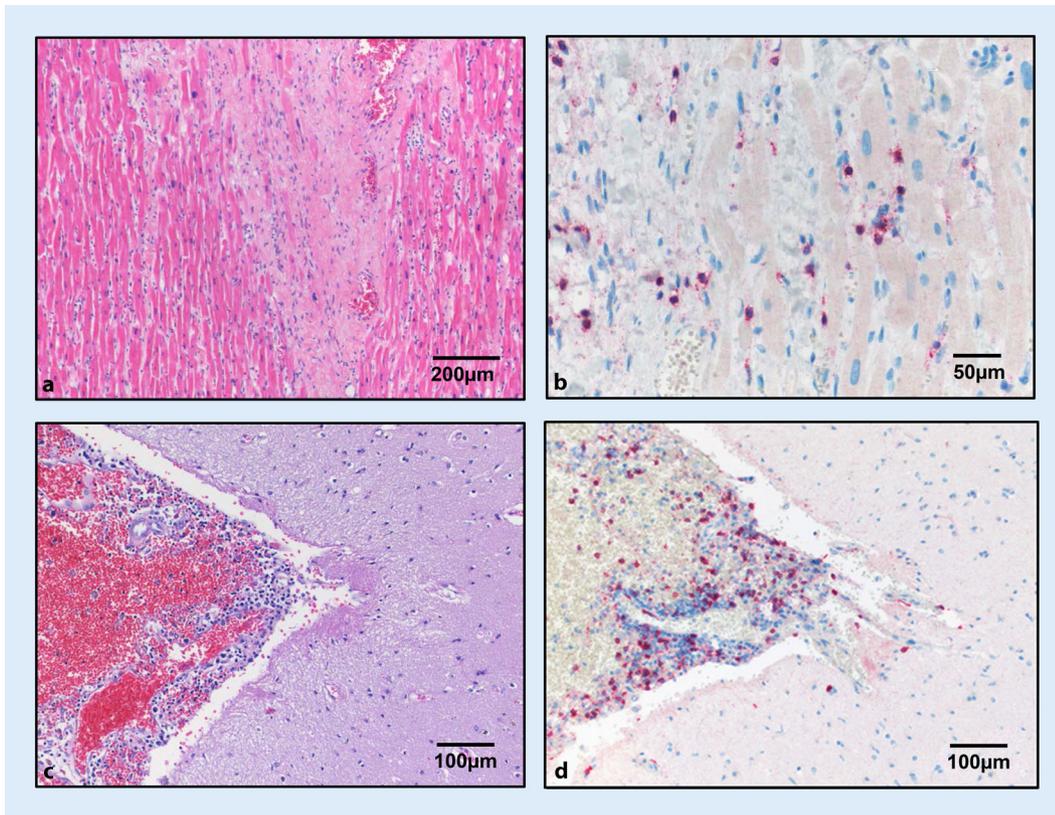


Abb. 5 ▲ ICI-induzierte Schädigungsmuster des kardiovaskulären Systems und des zentralen Nervensystems. **a, b** Lymphozytäre Myokarditis. 35-jährige Patientin mit metastasiertem Melanom nach sequenzieller Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab. Keine Anhaltspunkte für eine infektiöse Myokarditis in umfangreichen serologischen und molekularpathologischen Untersuchungen. Keine Vaskulitis. Unauffälliger Koronarstatus. Autopsiebefund des Herzens mit fleckförmiger myokardialer Fibrose (**a**, H.E.-Färbung). Immunhistochemischer Nachweis einer diffusen Infiltration des Myokards durch zahlreiche CD8-positive T-Zellen (**b**). **c, d** Aseptische Meningoenzephalitis. 35-jährige Patientin mit metastasiertem Melanom nach sequenzieller Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab. Autopsiebefund mit Nachweis einer diffusen lymphozytären Meningitis mit fokalem Übergreifen auf das Hirnparenchym (**c**, H.E.-Färbung). Immunhistochemischer Nachweis eines hohen Anteils CD8-positiver T-Zellen (**d**)

nia gravis) [4, 36, 53]. Entzündliche Erkrankungen des Auges (Episkleritis, Konjunktivitis, Uveitis, idiopathische orbitale Entzündung) werden insbesondere unter Therapie mit Ipilimumab beobachtet (Inzidenz <1 %) [36, 49]. Aufgrund der relativen Seltenheit der neurologischen und ophthalmologischen irAEs stützt sich das bisherige Wissen zu Art und Erscheinungsbild vor allem auf kleine Fallserien und einzelne Fallstudien. Systematische klinisch-pathologische Untersuchungen wurden bislang nicht durchgeführt. Die Bedeutung der Autopsie zur Erweiterung des pathophysiologischen Verständnisses und zur Identifikation subklinischer Verläufe ist damit nicht zu unterschätzen [28].

Polyarthrit

Eine Polyarthrit wird in 1–5 % der Patienten unter ICI-Therapie beobachtet und tritt insbesondere unter kombinierter CTLA-4 und PD-1 Blockade auf ([5, 36]; ■ Tab. 2). Eine atypische Präsentation mit schwergradigen, teils erosiven Verläufen bei negativer Autoimmunserologie wurde in einer systematischen Analyse von 13 Patienten beschrieben [5]. Auffällig ist zudem eine gehäufte Assoziation der ICI-Arthritis mit einer Sicca-Symptomatik und hohem Bedarf an Immunsuppressiva zur Kontrolle der klinischen Symptome [5]. Eine systematische histologische Analyse der ICI-Arthritis steht bislang noch aus.

Zukunftsperspektiven

Die Pathologie besitzt schon heute einen zentralen Stellenwert bei der Diagnose und Behandlung von irAEs. Die gegenwärtige Forschung führt zu einem besseren mechanistischen Verständnis der irAEs und fördert die Weiterentwicklung von Immuntherapien in Richtung einer personalisierten Anwendung. Die Entwicklung neuer Testsysteme und die systematische Weiter- und Fortbildung von Spezialisten ist außerordentlich wichtig, um dieses Ziel in Zukunft zu erreichen. Nicht zuletzt ist es auch die gezielte Anwendung etablierter diagnostischer Möglichkeiten, z. B. der Autopsie, die es erlaubt, das Spektrum der irAEs in der gesamten Breite zu verstehen.

Fazit für die Praxis

- Immune-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) zeigen vielversprechende Resultate bei der Krebstherapie und sind gegenwärtig zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten malignen Melanomen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen, Nierenzellkarzinomen und Urothelkarzinomen zugelassen.
- Die immunvermittelten Nebenwirkungen der ICI sind vielfältig und betreffen häufig die Haut, den Gastrointestinaltrakt und das respiratorische System.
- Der Beitrag der Pathologie ist essenziell für die Diagnose, Klassifikation und die optimale Behandlung dieser unerwünschten Nebenwirkungen.
- Die Durchführung von Autopsien ist zur Dokumentation und Charakterisierung seltener unerwünschter Arzneimittelreaktionen äußerst wichtig.
- Die Pathologie wird für die personalisierte Therapie mit ICI durch den starken Anstieg der Patientenzahlen und die Entwicklung neuer prädiktiver Biomarker weiter an Bedeutung gewinnen.

Korrespondenzadresse



PD Dr. K. D. Mertz
 Institut für Pathologie,
 Kantonsspital Baselland
 Mühlemattstraße 11,
 4410 Liestal, Schweiz
 kirsten.mertz@ksbl.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. H. Koelzer, K. Glatz, L. Bumbendorf, A. Weber, A. Gaspert, G. Cathomas, A. Lugli, A. Zippelius, W. Kempf und K. D. Mertz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt.

Literatur

1. Barjaktarevic IZ, Qadir N, Suri A et al (2013) Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma. *Chest* 143:858–861
2. Berthod G, Lazor R, Letovanec I et al (2012) Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by ipilimumab. *J Clin Oncol* 30:e156–e159
3. Bertrand A, Kostine M, Barnette T et al (2015) Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 13:211
4. Botl I, Blank CU, Boogerd W et al (2013) Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Pract Neurol* 13:278–280
5. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN et al (2017) Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 76:43–50
6. Chen TW, Razak AR, Bedard PL et al (2015) A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. *Ann Oncol* 26:1824–1829
7. Cortazar FB, Marrone KA, Troxel ML et al (2016) Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 90:638–647
8. Del Castillo M, Romero FA, Arguello E et al (2016) The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. *Clin Infect Dis* 63:1490–1493
9. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M et al (2009) Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother* 58:1297–1306
10. Dubin K, Callahan MK, Ren B et al (2016) Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 7:10391
11. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD (2006) Interferons, immunity and cancer immunoeediting. *Nature reviews. Immunology* 6:836–848
12. Everett J, Srivastava A, Misdraji J (2017) Fibrin ring granulomas in checkpoint inhibitor-induced hepatitis. *Am J Surg Pathol* 41:134–137
13. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA (2016) Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2:1346–1353
14. Gautschi O, Brand C, Criblez D et al (2016) Immunvermittelte Nebenwirkungen von onkologischen Immuntherapien. *Schweiz Med Forum* 16:836–841
15. Goldinger SM, Stieger P, Meier B et al (2016) Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 22:4023–4029
16. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR et al (2014) Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 32(suppl):abstr4504
17. Hersh EM, O'day SJ, Powderly J et al (2011) A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs* 29:489–498
18. Hofmann L, Forschner A, Loquai C et al (2016) Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 60:190–209
19. Hoos A (2016) Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat Rev Drug Discov* 15:235–247
20. Jaber SH, Cowen EW, Haworth LR et al (2006) Skin reactions in a subset of patients with stage IV melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 monoclonal antibody as a single agent. *Arch Dermatol* 142:166–172
21. Jiang TT, Martinov T, Xin L et al (2016) Programmed death-1 culls peripheral accumulation of high-affinity autoreactive CD4 T cells to protect against autoimmunity. *Cell Rep* 17:1783–1794
22. Johncilla M, Misdraji J, Pratt DS et al (2015) Ipilimumab-associated hepatitis: clinicopathologic characterization in a series of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 39:1075–1084
23. Johnson DB, Balko JM, Compton ML et al (2016) Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 375:1749–1755
24. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA et al (2016) Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol* 2:234–240
25. Khoja L, Atenafu EG, Templeton A et al (2016) The full blood count as a biomarker of outcome and toxicity in ipilimumab-treated cutaneous metastatic melanoma. *Cancer Med* 5:2792–2799
26. Kleiner DE, Berman D (2012) Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. *Dig Dis Sci* 57:2233–2240
27. Koelzer VH, Buser T, Willi N et al (2016) Grover's-like drug eruption in a patient with metastatic melanoma under ipilimumab therapy. *J Immunother Cancer* 4:47
28. Koelzer VH, Rothschild SI, Zihler D et al (2016) Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors—an autopsy study. *J Immunother Cancer* 4:13
29. Lacouture ME, Wolchok JD, Yospovitch G et al (2014) Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 71:161–169
30. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al (2015) Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 373:23–34
31. Laubli H, Balmelli C, Bossard M et al (2015) Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 3:11
32. Lord JD, Hackman RC, Moklebus A et al (2010) Refractory colitis following anti-CTLA4 antibody therapy: analysis of mucosal FOXP3+ T cells. *Dig Dis Sci* 55:1396–1405
33. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A et al (2012) Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 30:2046–2054
34. Mehta A, Gupta A, Hannallah F et al (2016) Myocarditis as an immune-related adverse event with ipilimumab/nivolumab combination therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Res* 26:319–320
35. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S et al (2016) Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 34(abstr9515):abstr9515
36. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S et al (2016) Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 54:139–148

37. Minor DR, Puzanov I, Callahan MK et al (2015) Severe gastrointestinal toxicity with administration of trametinib in combination with dabrafenib and ipilimumab. *Pigment Cell Melanoma Res* 28:611–612
38. Mitchell KA, Kluger H, Sznol M et al (2013) Ipilimumab-induced perforating colitis. *J Clin Gastroenterol* 47:781–785
39. Naidoo J, Page DB, Li BT et al (2015) Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 26:2375–2391
40. Naidoo J, Wang X, Woo KM et al (2016) Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/jco.2016.71.0434
41. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM et al (2016) PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res* 22:6051–6060
42. Oble DA, Mino-Kenudson M, Goldsmith J et al (2008) Alpha-CTLA-4 mAb-associated panenteritis: a histologic and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 32:1130–1137
43. Okamoto M, Okamoto M, Gotoh K et al (2016) Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy. *J Diabetes Investig* 7:915–918
44. Postow M, Wolchok J (2017) Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. In: UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy>. Zugegriffen: 10. Okt 2016
45. Qin R, Olson A, Singh B et al (2016) Safety and efficacy of radiation therapy in advanced melanoma patients treated with Ipilimumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96:72–77
46. Ribas A, Hodi FS, Callahan M et al (2013) Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med* 368:1365–1366
47. Robert C, Ribas A, Wolchok JD et al (2014) Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 384:1109–1117
48. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al (2011) Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364:2517–2526
49. Robinson MR, Chan CC, Yang JC et al (2004) Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma: a new cause of uveitis. *J Immunother* 27:478–479
50. Shahabi V, Berman D, Chasalow SD et al (2013) Gene expression profiling of whole blood in ipilimumab-treated patients for identification of potential biomarkers of immune-related gastrointestinal adverse events. *J Transl Med* 11:75
51. Sharabi AB, Lim M, Deweese TL et al (2015) Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol* 16:e498–e509
52. Snyder A, Makarov V, Merghoub T et al (2014) Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 371:2189–2199
53. Spain L, Walls M, Julve K et al (2016) Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol*. doi:10.1093/annonc/mdw558
54. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF et al (2014) Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 32:1020–1030
55. Topalian SL, Taube JM, Anders RA et al (2016) Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 16:275–287
56. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH et al (2014) PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 515:568–571
57. Weber JS, D'angelo SP, Minor D et al (2015) Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:375–384
58. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A (2012) Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 30:2691–2697

Möchten Sie einen Beitrag einreichen?

Wir freuen uns, dass Sie unsere Zeitschrift *Der Pathologe* mitgestalten möchten.



Für folgende Rubriken können Manuskripte eingereicht werden:

- Übersichten
- Originalien
- Kasuistiken

Um Ihnen bei der Manuskripterstellung behilflich zu sein, haben wir für unsere Autoren ausführliche Autorenleitfäden und Musterbeiträge für die verschiedenen Rubriken zusammengestellt. Diese und weitere Hinweise zur Manuskripterstellung finden Sie online unter dem Menüpunkt „Hinweise für Autoren“ unter: www.derpathologe.de

Die Einreichung Ihres Manuskripts erfolgt über den Editorial Manager unter: <http://www.editorialmanager.com/depa/>.

Bei Fragen zur Manuskriptgestaltung steht Ihnen die Redaktion gerne zur Verfügung:

Helena Weber
helena.weber@springer.com

Wir freuen uns auf Ihre Beiträge!

Ihre Redaktion von *Der Pathologe*

Hier steht eine Anzeige.

