


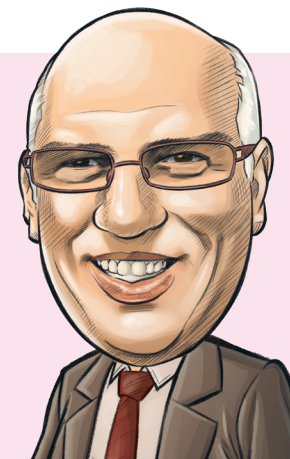
***Guida alla gestione delle reazioni
avverse della terapia con inibitori
di check-point immunologici***



**fondazione melanoma
ONLUS**



*Guida alla gestione delle reazioni
avverse della terapia con inibitori
di checkpoint immunologici*



Dr. PAOLO ASCIERTO
*Presidente Fondazione Melanoma,
Direttore della UOC Oncologia
Sperimentale Clinica Melanoma,
Immunoterapia e Terapie Innovative.*

Gli inibitori di checkpoint immunitario (ICPi) appartengono alla famiglia degli anticorpi monoclonali e, nelle ultime due decadi, hanno rivoluzionato il trattamento di diversi tipi di tumore. Essi agiscono bloccando alcune vie metaboliche, denominate checkpoint, deputate al controllo della risposta immunitaria. Le proteine di checkpoint CTLA-4 (antigene 4 associato ai linfociti T citotossici) e PD-1 (proteina di morte cellulare programmata 1) sono recettori espressi sulla superficie delle cellule T citotossiche e interagiscono con i loro ligandi, CD80/CD86 nel

caso del CTLA-4 e PD-L1 (ligando di morte programmata 1) nel caso del PD-1. Queste vie sono utilizzate dalle cellule tumorali per eludere il meccanismo immunitario citotossico mediato dalle cellule T e gli ICPi sono in grado di inibirle a diversi livelli.¹ Di seguito vedete gli anticorpi attualmente disponibili per il trattamento dei pazienti affetti da tumore, utilizzati sia in monoterapia che in associazione:

- anti-CTLA-4 > ipilimumab;
- anti-PD-1 > pembrolizumab, nivolumab;
- anti-PD-L1 > atezolizumab, durvalumab, avelumab.¹

Voglio sottolineare che lo scenario terapeutico è in rapida evoluzione in quanto gli ICPi vengono valutati per molteplici nuove indicazioni e quindi le opzioni di trattamento aumentano rapidamente.¹

Nonostante i benefici clinici spesso durevoli di queste terapie, l'uso di ICPi è associato a uno spettro di eventi avversi correlati al meccanismo di azione che possono interessare più organi; come potete vedere dall'immagine (Figura 1), nella maggior parte dei casi coinvolgono la cute, il tratto gastrointestinale, i polmoni, il sistema endocrino (tiroide, surrene, ipofisi), l'apparato muscoloscheletrico, i reni, il sangue, il sistema nervoso, cardiovascolare e oculare.¹

Cari Colleghi,

benvenuti! Insieme ai miei amici Laura, Nicola, Pietro ed Uberto vi accompagneremo in questo viaggio attraverso la gestione delle tossicità da immunoterapia. Insieme, cercheremo di darvi anche dei consigli pratici e, soprattutto, vi dimostreremo come il lavoro di squadra tra i diversi specialisti è fondamentale!
Buona lettura.

Figura 1 A Distribuzione degli irAE di grado 1-2

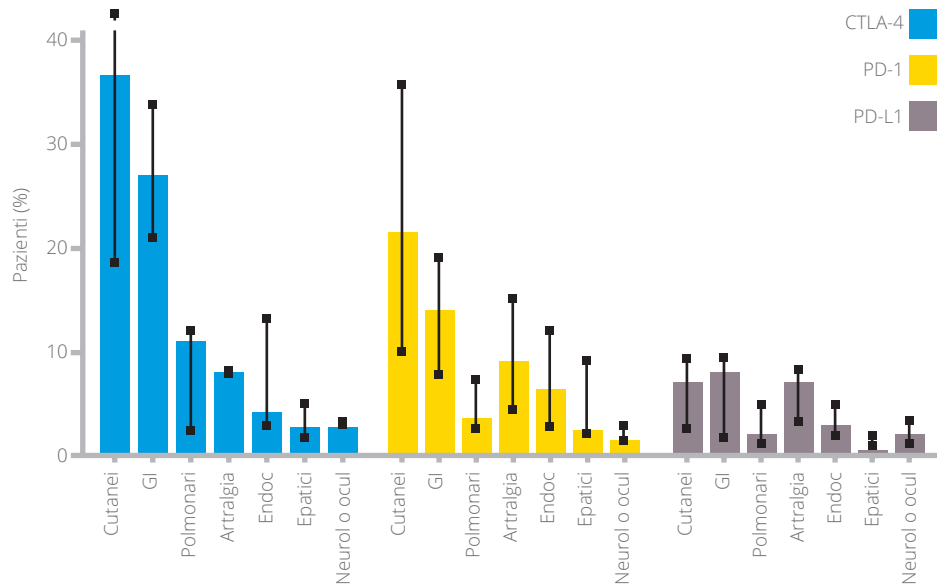


Figura 1 A Distribuzione di eventi avversi immuno-correlati (irAE) associati alla terapia con ICPI (Ref. 2)

Gli eventi avversi immuno-correlati (irAE) di grado 3 o superiore si verificano più frequentemente nei pazienti che ricevono la monoterapia con anti-CTLA-4 (ipilimumab da 15% a 42%) rispetto a quelli trattati con monoterapia anti-PD-1 (nivolumab 8%; pembrolizumab da 5% a 10%) o anti-PD-L1 (atezolizumab da 5% a 7%; durvalumab 2%; avelumab da 1% a 2%).¹ Alcune evidenze indicano come la terapia combinata esponga ad un maggior rischio di sviluppare eventi avversi. Una recente meta-analisi ha rivelato un rischio per polmonite di tutti i gradi significativamente maggiore (3,7 volte; $p=0,002$) con la combinazione anti-CTLA-4 e anti-PD-1 (ipilimumab e nivolumab) rispetto alla monoterapia con anti-CTLA-4.¹ Il maggior rischio di sviluppare polmonite con terapie di combinazione rispetto alla monoterapia è confermato anche con l'uso di PD-L1 e PD-1.²

Inoltre, la terapia combinata anti-CTLA-4 e anti-PD-1 aumenta significativamente il rischio di eruzione cutanea di grado 3 e 4 e di *fatigue*.¹

Figura 1 B Distribuzione degli irAE di grado 3-5

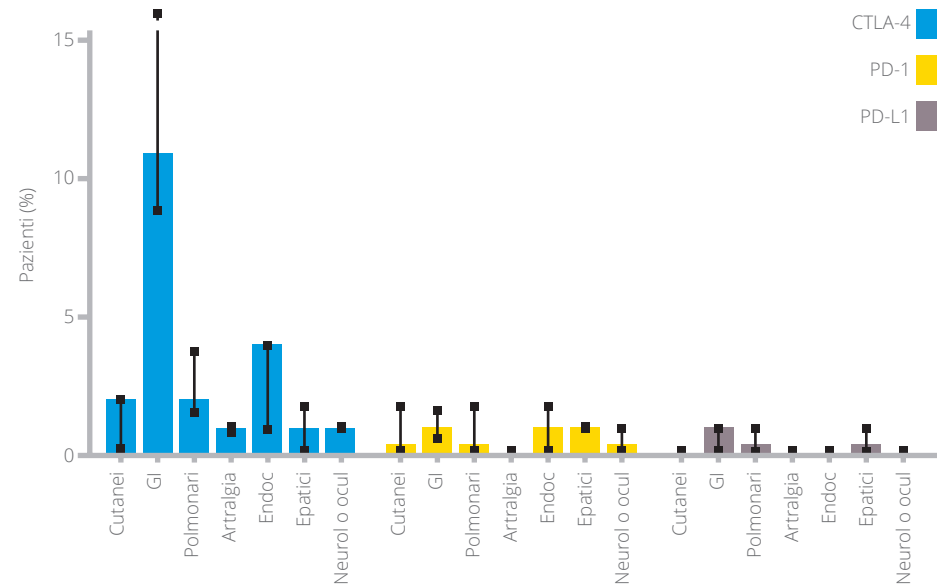
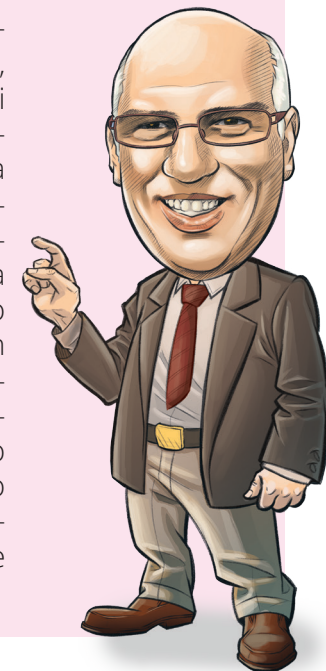


Figura 1 B Distribuzione di eventi avversi immuno-correlati (irAE) associati alla terapia con ICPI (Ref. 2)

In linea generale, la terapia con ICPI può continuare, associata ad un attento monitoraggio, in presenza di irAE di lieve entità. Tuttavia, gli irAE di entità moderata e severa possono indurre grave declino della funzionalità organica e della qualità della vita e, poiché sono stati segnalati anche esiti fatali, queste tossicità richiedono un'individuazione precoce e una corretta gestione.¹ Ciò è infatti fondamentale per l'uso appropriato degli anti PD-1 in monoterapia e in combinazione con anti CTLA-4. Poiché una reazione avversa può, con queste terapie, verificarsi in qualsiasi momento (durante il trattamento o dopo la sua sospensione), i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio continuo, almeno fino a 5 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose.³



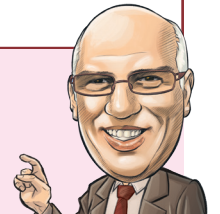


Qui riporto le **raccomandazioni generali** da seguire indipendentemente dagli organi colpiti, ispirate alle Linee Guida dell'European Society for Medical Oncology (Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)⁴ e quelle dell'American Society of Clinical Oncology (Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy)¹, pubblicate rispettivamente nel 2017 e nel 2018. Per la gestione delle specifiche tossicità vi rimando alle tabelle per organo/sistema che vedremo successivamente.

- In generale, gli eventi avversi si verificano abbastanza presto, generalmente dopo qualche settimana fino a 3 mesi dall'inizio della somministrazione di ICPI. Tuttavia, l'insorgenza di irAE è stata documentata anche dopo un anno dall'interruzione del trattamento;
- Complessivamente, gli irAE si possono suddividere in due grandi categorie in base alla loro incidenza: frequenti (dermatologici, gastroenterologici, endocrini, respiratori e reumatologici/muscoloscheletrici) e non comuni (cardiovascolari, ematologici, renali, neurologici, oftalmologici);
- Prima di iniziare la terapia, i pazienti devono essere valutati in termini di suscettibilità allo sviluppo di irAE. Ad esempio, pazienti con una malattia autoimmune pregressa o in atto sono a rischio di peggioramento mentre sono in trattamento con ICPI;
- I pazienti e i caregiver devono ricevere un'educazione aggiornata e tempestiva riguardo ai trattamenti immunoterapici, il loro meccanismo d'azione e il profilo di safety prima dell'inizio della terapia, durante il trattamento e anche in seguito;
- Il livello di sospetto che i nuovi sintomi siano correlati al trattamento con ICPI deve essere alto;
- In generale, la terapia con ICPI può essere portata avanti, con uno stretto monitoraggio delle tossicità, per eventi di grado 1, con l'eccezione di alcune tossicità neurologiche, ematologiche e cardiache;

- Sospendere gli ICPI per la maggior parte delle tossicità di grado 2 persistente e considerare la possibilità di riprendere quando i sintomi e/o i valori di laboratorio ritornano al grado 1 o inferiore. In caso di persistenza della tossicità di grado 2, nonostante la terapia sintomatica, possono essere somministrati corticosteroidi (dose iniziale da 0,5 a 1 mg/kg/die di prednisone per os o equivalente);
- Sospendere gli ICPI per tossicità di grado 3 e avviare corticosteroidi ad alto dosaggio (prednisone da 1 a 2 mg/kg/die per os o metilprednisolone EV da 1 a 2 mg/kg/die). I corticosteroidi devono essere ridotti gradualmente per almeno 4-6 settimane. Se i sintomi non migliorano dopo 48-72 ore di corticosteroidi ad alto dosaggio, si possono somministrare altri immunosoppressori tipo infliximab o micofenolato, a seconda del tipo di tossicità immuno-correlata;
- Quando i sintomi e/o i valori di laboratorio ritornano al grado 1 o inferiore, può essere offerta al paziente la possibilità di ri-somministrare gli ICPI; tuttavia, si consiglia cautela, specialmente in quei soggetti che hanno presentato irAE ad esordio precoce. Sono sconsigliati gli aggiustamenti di dosaggio;
- In generale, le tossicità di grado 4 giustificano l'interruzione permanente degli ICPI, ad eccezione delle endocrinopatie controllate mediante terapia ormonale sostitutiva.

Può esservi utile nella pratica quotidiana la Tabella 1, di conversione degli steroidi, tenendo conto che ogni colonna corrisponde a una equivalenza farmacologica, desunta dalla letteratura.⁵⁻⁹



Steroide	Dosaggio in mg						
Idrocortisone	20	40	100	120	200	2500	10000
Prednisone	5	10	25	30	50	625	2500
Prednisolone	5	10	25	30	50	625	2500
Triamcinolone	4	8	20	24	40	500	2000
Metilprednisolone	4	8	20	24	40	500	2000
Betametasone	1	1,50	3,75	4,50	7,50	94	375
Desametasone	1	1,50	3,75	4,50	7,50	94	375
Deflazacort	6	12	30	36	60	750	3000

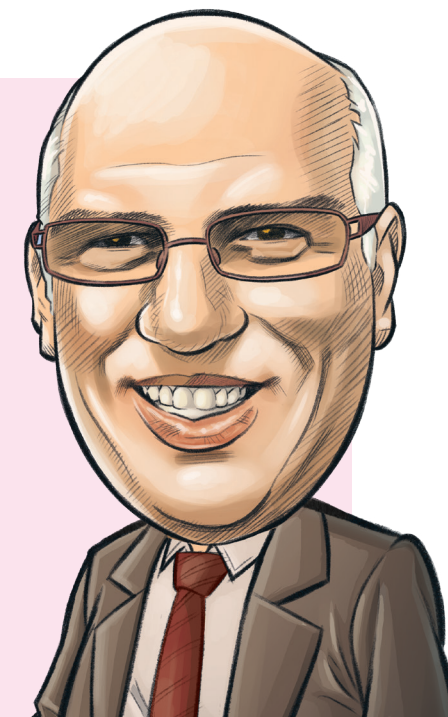
Tabella 1 Tabella per la conversione degli steroidi



Ottima lezione, ti ringrazio. Volevo però chiederti se possiamo entrare più nel dettaglio... Sulla **polmonite** immuno-correlata quali sono le raccomandazioni?



La polmonite o la malattia polmonare interstiziale grave può insorgere sia con la monoterapia, sia con la combinazione di immunoterapici. Con la combinazione l'incidenza è più elevata (10% contro il 3% della monoterapia).^{1, 4} Qualsiasi sintomo o segno respiratorio deve essere attentamente monitorato, dal momento che sono stati segnalati anche casi di polmonite fatali.⁴ La frequenza della patologia e dei decessi ad essa correlati sembrano variare rispetto al tipo di tumore.¹ Con gli anti-PD-1/PD-L1 è stata riportata una frequenza di decessi pari allo 0,2%.⁴ Si sviluppa con una mediana di insorgenza di circa 3 mesi.^{1, 4} Per la sua gestione ti rimando alla Tabella 2.



POLMONITE

GRADO	Cosa valutare	Come gestire l'evento
1 Asintomatica, coinvolto 1 lobo o <25% del parenchima, osservazione clinica o diagnostica	Esame fisico e ossimetria, TAC, considerare RX torace. È possibile ripetere TAC e spirometria/DLCO (se presenti al basale) dopo 3-4 settimane	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento con ICPI • Monitorare i sintomi settimanalmente • Se peggiorano trattare come G2
2 Sintomatica, coinvolti >1 lobo o 25-50% del parenchima, ADL limitate, indicato intervento medico	Come G1 + tampone nasale, espettorato emocoltura, urinocoltura. Considerare broncoscopia con BAL	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere l'ICPI fino a risoluzione a ≤ G1 • Monitorare i sintomi ogni 3 giorni • Prednisone 1-2 mg/kg/die per os • Considerare l'antibiototerapia empirica • Se nessun miglioramento dopo 48-72 ore trattare come G3
3 Sintomi severi, coinvolti tutti i lobi o >50% del parenchima, richiesta ospedalizzazione, ADL limitate, indicata ossigenoterapia	Broncoscopia con BAL (lavaggio broncoalveolare) ± biopsia transbronchiale. Considerare visita pneumologica e infettivologica	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente l'ICPI e ricoverare il paziente • Trattare con (metil)prednisolone 1-2 mg/kg/die EV + antibiototerapia empirica • Se nessun miglioramento dopo 48 ore aggiungere inflixmab 5 mg/kg o micofenolato mofetile 1 g due volte al giorno EV o immunoglobuline EV per 5 giorni o ciclofosfamide; ridurre gradualmente la dose dei corticosteroidi in 4-6 settimane
4 Condizioni potenzialmente letali, respirazione compromessa, indicato intervento urgente (intubazione)		

Tabella 2 Gestione della polmonite immuno-correlata in pazienti trattati con ICPI
Elaborazione da testo di ref. 1



Ho capito. E se il paziente sviluppa **diarrea** o **colite** immuno-correlata?



Durante il trattamento con ICPI devi sempre monitorare segni e sintomi di diarrea e colite gravi. In particolare, feci acquose e molli, con presenza di muco o sangue, dolori e distensione addominale, stipsi o febbre. Ricorda però che devono essere escluse infezioni ed eziologie correlate alla patologia.

I sintomi insorgono mediamente dopo 5–10 settimane di trattamento; la diarrea si sviluppa nel 19-54% dei pazienti, la colite nell'8-27% (gradi 3-4 nell'1-2% dei casi).^{1,4} Si sono registrate complicanze da enterocolite ipilimumab-indotte che hanno causato decessi nell'1,1% dei casi.⁴ Tuttavia, il rischio di perforazione intestinale potenzialmente letale per la vita del paziente, si è fortemente ridotto dall'introduzione dell'algoritmo per il trattamento della diarrea/colite immuno-correlata.

Considera inoltre che:

- uno dei principi saldi per il trattamento degli eventi avversi immuno-correlati, quali la diarrea, è la precocità della diagnosi e dell'inizio della terapia anti-steroidea. Non aver paura di incominciare un trattamento con steroidi per il management degli eventi avversi immuno-correlati. È stato accertato che l'uso degli steroidi per il trattamento degli effetti collaterali non inficia la terapia con ICPI;¹⁰
- se con gli steroidi per os ad alte dosi la sintomatologia non migliora nel giro di 3-5 giorni, non tergiversare e passa allo step successivo dell'algoritmo;
- infliximab, dato al momento opportuno (dopo 3-5 giorni di trattamento con steroidi ad alte dosi senza risultati), risolve il problema della diarrea nell'80% dei casi con una sola somministrazione (tuttavia, in caso di persistenza, può essere tranquillamente ripetuto) ed evita trattamenti prolungati con steroidi ad alte dosi.

Per la gestione dettagliata, vedi le informazioni contenute in Tabella 3.

Nota bene

In assenza di diarrea, la diagnosi di colite autoimmune non è clinica, ma può essere fatta solo dopo esecuzione di una colonscopia con biopsie che evidenzino una genesi autoimmune.

DIARREA / COLITE		
GRADO	Cosa valutare	Come gestire l'evento
1 Incremento di <4 scariche al giorno vs basale	Considerare consulto con gastroenterologo in caso di G1 prolungato	<ul style="list-style-type: none"> • Si può continuare con ICPI o sospenderli temporaneamente e riassumerli se la tossicità ritorna ≤ G1 • Monitorare la disidratazione, modificare la dieta e facilitare i contatti con il paziente/caregiver
2 Incremento di 4-6 scariche al giorno vs basale	Esame del sangue, coprocoltura, lactoferrina o calprotectina, EGD/colonscopia, endoscopia (da ripetere, se indicato). considerare imaging per valutare ulcerazioni (HIV, HAV, HBV, TBC) per la terapia con infliximab. Consulto con gastroenterologo	<ul style="list-style-type: none"> • Sospensione di ICPI a risoluzione a ≤ G1. • Considerare la definitiva sospensione di anti CTLA-4. • Terapia immunosoppressiva di mantenimento (<10 mg di prednisone o dose equivalente) e di supporto, se indicato. • Somministrare corticosteroidi iniziando con 1 mg/kg/die di prednisone per os o equivalente, da ridurre gradualmente in 4-6 settimane quando i sintomi sono ≤ G-1.
3 Incremento di ≥7 scariche al giorno vs basale, incontinenza, indicazione all'ospedalizzazione	Come G2 + Considerare di ripetere endoscopia/colonscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere di ICPI fino a risoluzione a ≤ G1. • Considerare la definitiva sospensione di anti CTLA-4. • Somministrare corticosteroidi iniziando con 1-2 mg/kg/die di prednisone per os o equivalente • Considerare l'ospedalizzazione • Se nessun miglioramento o peggioramento ≥ 3-5 giorni considerare corticosteroidi EV o aggiungere infliximab
4 Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente	Come G2 + Considerare di ripetere endoscopia/colonscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente gli ICPI • Ospedalizzare il paziente nella maggior parte dei casi • Trattare con (metil) prednisolone 1-2 mg/kg/die EV o equivalente sino a G1 e poi ridurre la dose in 4-6 settimane • Se nessun miglioramento o peggioramento dopo 2-3 giorni aggiungere infliximab 5-10 mg/kg; ridurre la dose dei corticosteroidi in 4-6 settimane

Tabella 3 Gestione di diarrea/colite immuno-correlate in pazienti trattati con ICPI
Elaborazione da testo di ref.1



Anche l'**epatite severa** è stata osservata con ICPI, vero? A questo proposito è corretto monitorare i pazienti per aumento delle transaminasi e della bilirubina totale, ittero sclerale e cutaneo, dolore in ipocondrio destro, nausea/vomito e stanchezza?



Sì, ma ricorda sempre di escludere infezioni ed eziologie correlate alla patologia.

Esami da effettuare per escludere infezioni epatiche

- Marker dell'epatite:
 - A** (anticorpi di tipo IgG, IgM)
 - B** (anticorpi di tipo HBc, HBc-IgM, HBe, HBs)
 - C** (anticorpi di tipo C)
- A volte è utile l'esame dei virus minori, come il citomegalovirus. Questo è molto importante nei pazienti trattati con alte dosi di corticosteroidi per lungo tempo e che all'improvviso sviluppano un incremento dei parametri di funzionalità epatica. In questi casi considerare sempre l'insorgenza di una epatite da virus opportunistici.



L'epatite presenta un'incidenza che varia dal 2-10% in monoterapia e dal 25-30% in combinazione. Insorge entro le prime 6-12 settimane dopo l'inizio del trattamento.¹ Tieni presente che i pazienti che presentano contemporaneamente epatite e colite immuno-correlate sono rari e più frequenti con la combinazione anti PD-1/ CTLA-4: la loro gestione deve includere la cessazione permanente degli ICPI e la somministrazione di agenti immunosoppressori che funzionano per entrambe le condizioni. Se il sospetto di epatite primaria autoimmune è elevato, puoi considerare la ricerca dei seguenti anticorpi: antinucleari (ANA), anti-muscolo liscio e citoplasmatici anti-neutrofili. In caso di epatite immuno-mediata resistente al trattamento con steroidi ti suggerisco l'uso di micofenolato e, in caso di persistenza della tossicità, anche l'aggiunta di tacrolimus.¹ Per il dettaglio vedi la Tabella 4.

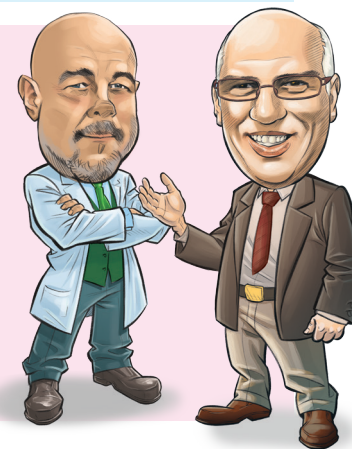
EPATITE		
GRADO	Cosa valutare	Come gestire l'evento
1 Asintomatica ALT/AST \leq 3 volte l'ULN e/o bilirubina totale \leq 1,5 l'ULN	Monitorare ALT/AST e bilirubina 1-2 volte alla settimana	<ul style="list-style-type: none"> • Continuare il trattamento con ICPI, effettuando uno stretto monitoraggio • Gestire con terapie di supporto i sintomi
2 Asintomatica ALT/AST da >3 a ≤ 5 volte l'ULN e/o bilirubina totale da $> 1,5$ a ≤ 3 l'ULN	Storia di alcoolismo, eventi tromboembolici, sideremia, enzimi epatici, screening per epatite virale, ecografia epatica, imaging per metastasi	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere ICPI fino a risoluzione a \leq G1 con prednisone ≤ 10 mg/die • Incrementare la frequenza del monitoraggio ogni 3 giorni • Se presenti significativi sintomi dopo 3-5 giorni trattare con prednisone 0,5-1 mg/kg/die per os o equivalente
3 Sintomatica, fibrosi alla biopsia, cirrosi compensata, riattivazione di epatite cronica, ALT/AST 5-20 volte l'ULN e/o bilirubina totale 3-10 volte l'ULN	Come G2 + Considerare consulto epatologico	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente ICPI • Incrementare la frequenza del monitoraggio laboratoristico ogni 1-2 giorni; considerare ricovero per pazienti con AST/ALT > 8 l'ULN • Trattare con metilprednisolone 1-2 mg/kg o equivalente; se refrattari considerare micofenolato mofetile o azatioprina • Agenti non-TNF-alfa sistemici possono essere somministrati in alternativa ad infliximab
4 Funzionalità epatica scompenzata ALT/AST >20 volte l'ULN e/o bilirubina totale >10 volte l'ULN	Come G2 + Consulto epatologico, considerare trasferimento in reparto specialistico	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere definitivamente ICPI • Trattare con metilprednisolone 2 mg/kg/die, da ridurre gradualmente in 4-6 quando i sintomi sono \leq G1. Se refrattari considerare micofenolato mofetile o azatioprina

Tabella 4 Gestione dell'epatite immuno-correlata in pazienti trattati con ICPI. Elaborazione da testo di ref.1



Ci sono altre reazioni avverse come le **endocrinopatie**, no?

Sì, le endocrinopatie (ipotiroidismo, tireotossicosi, insufficienza surrenale, ipofisite, diabete mellito) sono state osservate durante il trattamento in monoterapia o in combinazione. In una recente metanalisi effettuata su più di 7000 pazienti trattati con ICPI, l'incidenza globale di endocrinopatie è stata di circa il 10%.¹ In questo caso è fondamentale sentire il parere dell'esperto: l'endocrinologo.





Frequentemente le endocrinopatie immuno-relate presentano una repentina insorgenza ed una rapida evoluzione. La sintomatologia appare spesso difficilmente riconoscibile, aspecifica e sfumata; pertanto è assolutamente necessario un monitoraggio biochimico stretto ed attento, che includa elettroliti sierici, glicemia, funzionalità tiroidea. I segni ed i sintomi possono essere tra i più svariati, quali cefalea, variazione della visione, tachicardia, sudorazione aumentata, affaticamento, debolezza, dolore muscolare, variazione di peso, aumento dell'appetito, perdita dei capelli, alterazione dell'alvo. Le tireopatie rappresentano l'effetto collaterale endocrinologico più frequente conseguente all'immuno-terapia. Si presentano generalmente entro le prime 16 settimane dall'inizio del trattamento. Nei casi di riscontro di TSH inibito o soppresso è necessario escludere l'insorgenza di M. di Basedow mediante il dosaggio di anticorpi anti-TSH recettore; tuttavia bisogna ricordare che molto più frequentemente tali alterazioni derivano da forme distruttive, autolimitanti e che spesso virano molto rapidamente in ipotiroidismo conclamato. Per la gestione delle tireopatie immuno-relate si può fare riferimento alle Tabelle 5 e 6.

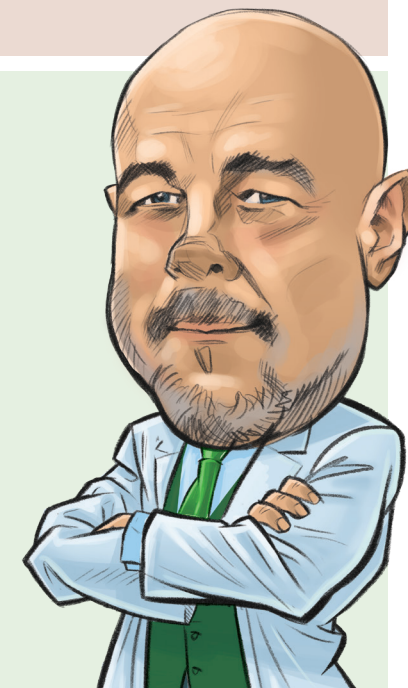
IPOTIROIDISMO		
GRADO	Cosa valutare	Come gestire l'evento
1 Asintomatico e TSH <10 mU/l	Monitorare TSH e FT4 ogni 4-6 settimane	<ul style="list-style-type: none"> Proseguire il trattamento con ICPI Stretto follow up e monitoraggio
2 Sintomi moderati e TSH >10 mU/l in grado di svolgere attività quotidiane	Monitorare TSH ogni 4-6 settimane durante titolazione della terapia ormonale sostitutiva (HRT) e ogni 6 settimane se in terapia con ICPI. Considerare consulto endocrinologico urgente	<ul style="list-style-type: none"> Trattare con HRT
3-4 Sintomi severi, conseguenze potenzialmente letali, non in grado di svolgere attività quotidiane	Consulto endocrinologico. Rivalutare come in G2	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere ICPI fino a risoluzione dei sintomi con appropriata supplementazione Ricovero ospedaliero per terapia EV in caso di segni di mixedema (bradicardia, ipotermia)

Tabella 5 Gestione dell'ipotiroidismo immuno-correlato in pazienti trattati con ICPI
Elaborazione da testo di ref.1

TIREOTOSSICOSI		
GRADO	Cosa valutare	Come gestire l'evento
1 Asintomatico o sintomi lievi	Monitorare TSH e FT4 ogni 2-3 settimane per intercettare una eventuale rapida evoluzione in ipotiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> Proseguire il trattamento con ICPI Stretto follow up e monitoraggio
2 Sintomi moderati, in grado di svolgere attività quotidiane	Come G1 + consulto endocrinologico urgente. Considerare valutazione di TSI (immunoglobulina stimolante la tiroide) o TRAb (auto - anticorpi antitiroidei) per malattia di Graves	<ul style="list-style-type: none"> Proseguire il trattamento con ICPI Trattare con β-bloccanti (atenololo, propranololo) In caso di ipertiroidismo persistente (>6 settimane) indagare per malattia di Graves e considerare l'uso di tiamidoli (metimazolo o propiltiouracile) Idratazione e terapia di supporto
3-4 Sintomi severi, conseguenze potenzialmente letali, non in grado di svolgere attività quotidiane	Come G1 + consulto endocrinologico urgente	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere ICPI fino a risoluzione dei sintomi con appropriata supplementazione Trattare con β-bloccanti (atenololo, propranololo) Ricovero ospedaliero, se appropriato Iniziare terapia con prednisone 1-2 mg/kg/die o equivalente, riducendone la dose in 1-2 settimane Considerare l'uso di ioduro di potassio o di tiamidoli (metimazolo o propiltiouracile)

Tabella 6 Gestione della tireotossicosi immuno-correlata in pazienti trattati con ICPI. Elaborazione da testo di ref.1

Inoltre vorrei sottolineare che il sospetto di insufficienza surrenalica deve sempre essere considerato in presenza di astenia, ipotensione, iperkaliemia, iponatriemia, ipoglicemia. E' da ricordare, tuttavia, che l'insufficienza surrenalica secondaria all'immuno-terapia è un evento descritto, ma piuttosto raro. Molto più frequentemente l'insufficienza surrenalica è iatrogena (rapido decalage di terapie steroidee) o secondaria alla presenza di metastasi surrenaliche. La gestione dell'insufficienza surrenalica (vedi Tabella 7) è sempre alquanto delicata ed è raccomandata la stretta collaborazione con lo specialista endocrinologo.



Dr. UBERTO PAGOTTO
Endocrinologo

INSUFFICIENZA SURRENALICA		
GRADO	Cosa valutare	Come gestire l'evento
1 Asintomatica o sintomi lievi	Consulto endocrinologico, valutare ACTH, cortisolo, parametri metabolici (NA, K, CO ₂ , glucosio), considerare test di stimolazione ACTH se risultati indeterminati	<ul style="list-style-type: none"> Considerare la sospensione di ICPI fino a stabilizzazione con terapia ormonale sostitutiva (HRT) orale con prednisone 5-10 mg/die o idrocortisone 10-20 mg al mattino e 5-10 mg nel primo pomeriggio Può essere necessario fludocortisone (0,1 mg/die) Titolare le dosi a seconda dei sintomi
2 Sintomi moderati, in grado di svolgere attività quotidiane	Come G1	<ul style="list-style-type: none"> Considerare la sospensione di ICPI fino a stabilizzazione con HRT orale con prednisone 20 mg/die o idrocortisone 20-30 mg al mattino e 10-20 mg nel pomeriggio, da ridurre alla dose di mantenimento (come in G1) in 5-10 giorni
3-4 Sintomi severi, conseguenze potenzialmente letali, non in grado di svolgere attività quotidiane	Come G1 + TAC surrenalica per valutazione di metastasi o emorragie	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere ICPI fino a stabilizzazione con HRT Ricovero ospedaliero per normalizzazione salina e uso di corticosteroidi EV a dosi elevate (idrocortisone 100 mg o desametasone 4 mg), da ridurre a quelle di mantenimento (come in G1) 7-14 giorni dopo la dimissione

Tabella 7 Gestione dell'insufficienza surrenalica immuno-correlata in pazienti trattati con ICPI. Elaborazione da testo di ref.1

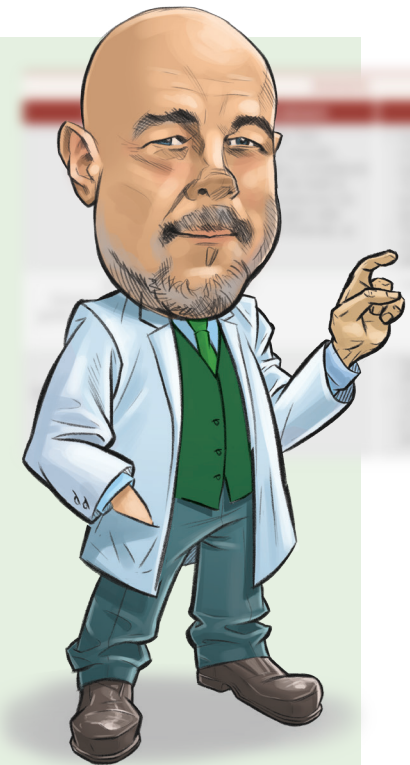


Vorrei, se possibile, qualche ragguglio anche sull'**ipofisite**...



L'ipofisite è stata osservata più frequentemente con la monoterapia con anticorpi anti CTLA-4 (ipilimumab, incidenza ≤10% alla dose di 3 mg/kg e fino al 17% alla dose di 10 mg/kg) e con la combinazione con trattamento anti PD-1/ CTLA-4 (incidenza ≤13%).² Il tempo mediano di insorgenza è di 8-9 settimane e i sintomi includono di solito cefalea (85%) e fatigue (66%); i cambiamenti del visus sono rari.

Il sospetto di ipofisite deve sempre essere considerato in presenza di clinica suggestiva accompagnata da valori di tropine inappropriatamente ridotti o nella norma rispetto a frazioni libere ormonali anch'esse ridotte (per esempio, TSH ridotto o nella norma a fronte di valori ridotti di fT3 e fT4).² A differenza delle ipofisiti linfocitarie, quelle correlate all'immunoterapia presentano spesso inizialmente alterazioni dell'asse tiroideo e cortico-surrenalico, preservando l'asse GH-IGF1. Per una maggiore definizione del quadro clinico può essere di aiuto l'esecuzione di RMN della sella turcica. La gestione della ipofisite (come riportato in Tabella 8) è alquanto difficoltosa e pertanto richiede la collaborazione con uno specialista endocrinologo.



IPOFISITE		
GRADO	Cosa valutare	Come gestire l'evento
1 Asintomatico o sintomi lievi	ACTH, cortisolo, TSH, FT4, elettroliti, consulto endocrinologico; considerare la valutazione dei livelli di LH, FSH e testosterone nei maschi o estrogeni nelle femmine, RM cerebrale, se indicato	<ul style="list-style-type: none"> Considerare la sospensione di ICPI fino a stabilizzazione con terapia ormonale sostitutiva (HRT, es. idrocortisone orale 10-20 mg al mattino e 5-10 mg nel primo pomeriggio; levotiroxina a seconda del peso corporeo) Testosterone o estrogeni, se necessario Iniziare i corticosteroidi alcuni giorni prima della terapia tiroidea
2 Sintomi moderati, in grado di svolgere attività quotidiane	Come G1	<ul style="list-style-type: none"> Come G1
3-4 Sintomi severi, conseguenze potenzialmente letali, non in grado di svolgere attività quotidiane	Come G1	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere ICPI fino a stabilizzazione con HRT somministrata come in G1 Considerare il trattamento intermittente con prednisone 1-2 mg/kg/die per via orale (o equivalenti) da ridurre gradualmente in almeno 1-2 settimane

Tabella 8 Gestione dell'ipofisite immuno-correlata in pazienti trattati con ICPI. Elaborazione da testo di ref.1



E in caso di **diabete**?



Il diabete mellito (DM) sembra essere più comune con gli anti-PD-1 e anti-PD-L1 o con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia con anti-CTLA-4. Il diabete immuno-relato ha presumibilmente una genesi immuno-mediata, sebbene gli anticorpi specifici possano spesso risultare negativi. L'insorgenza è frequentemente

esplosiva, con un rapido esaurimento della riserva pancreatica e la comparsa di glicemie molto elevate. Oltre allo stretto monitoraggio routinario della glicemia, della emoglobina glicata e dell'esame delle urine, è pertanto fondamentale istruire il paziente al rapido riconoscimento dei sintomi specifici: poliuria, polidipsia, calo ponderale, iperfagia.

Va inoltre ricordato che i pazienti in terapia steroidea possono presentare alterazioni glicemiche steroideo-indotte e pertanto devono essere attentamente monitorati.⁴ La sua gestione è riassunta, a seconda della gravità, nella Tabella 9.

DIABETE

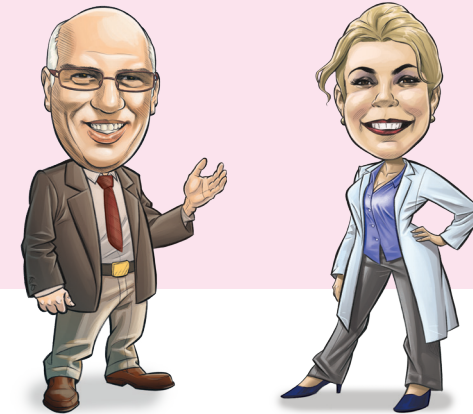
GRADO	Cosa valutare	Come gestire l'evento
1 Asintomatico o sintomi lievi, glicemia a digiuno >ULN (160 mg/dl), nessuna evidenza di chetosi o diabete mellito tipo1 (DMT1)	Segni e sintomi, storia clinica, fattori di rischio glicemia, screening per DMT1, se appropriato	<ul style="list-style-type: none"> • Proseguire il trattamento con ICPI con follow-up stringente ed esami di laboratorio • Terapia orale per i pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) di nuova insorgenza
2 Sintomi moderati, in grado di compiere ADL, glucosio a digiuno >160-250 mg/dl), chetosi o evidenza di DMT1	Urgente consulto endocrinologico per i pazienti con DMT1. Considerare il ricovero ospedaliero per i pazienti con DMT1 in caso di chetoacidosi	<ul style="list-style-type: none"> • In caso di peggioramento titolare la terapia orale o aggiungere insulina per i DMT2 • Insulina per DMT1
3-4 Sintomi severi, potenzialmente letali, non in grado di compiere ADL, glucosio a digiuno >250-500 mg/dl (G3) >500 mg/dl (G4)	Urgente consulto endocrinologico per tutti i pazienti	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere ICPI fino a controllo glicemico ottenuto e riduzione della tossicità ≤ G1 • Iniziare la terapia insulinica per tutti i pazienti • Ricovero ospedaliero per tutti i pazienti sintomatici indipendentemente dal tipo di diabete e per gestire la chetoacidosi

Tabella 9 Gestione del diabete immuno-correlato in pazienti trattati con ICPI. Elaborazione da testo di ref.1



Devo monitorare anche segni e sintomi di **disfunzione renale** immuno-correlate, vero?

Sì, così come aumenti asintomatici della creatinina sierica e altre anomalie nei test di funzionalità renale, incluso l'esame delle urine; inoltre, un'adeguata quantità di urine non è necessariamente sinonimo di una funzionalità renale normale. Qui sentiamo il parere dell'esperto nefrologo.



Dr.ssa LAURA COSMAI
Nefrologa

È importante innanzitutto escludere cause di sofferenza renale non correlate all'immunoterapia (disidratazione, uso di farmaci tossici per il rene, malattie concomitanti). Se non identifichi alcuna potenziale causa alternativa di insufficienza renale acuta, si può procedere all'esecuzione di una biopsia (scelta consigliata in quanto in grado di escludere una nefrite non autoimmune, che verosimilmente beneficerebbe di altre terapie), ovvero iniziare direttamente con la terapia immunosoppressiva. Per la gestione dettagliata rifatti alla Tabella 10.

NEFRITE			
GRADO	Cosa valutare	Come gestire l'evento	
		Nefrite	Nefrite sintomatica/follow up
1 Creatinina: incremento >0,3 mg/dl o 1,5-2 volte il basale	Creatinina sierica prima di ogni somministrazione di ICPI. Valutazione per escludere infezioni del tratto urinario	<ul style="list-style-type: none"> Adeguato follow up 	<ul style="list-style-type: none"> In caso di miglioramento, riprendere a monitorare la creatinina
2 Creatinina 2-3 volte il basale	Come G1 + Consulto nefrologico	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere temporanea- mente ICPI Se nessun miglioramento o peggioramento, iniziare prednisone 1-2 mg/kg/die o equivalente per via orale e sospendere definitivamente ICPI Se miglioramento a \leqG1 ridurre gradualmente la dose dei corticosteroidi in 4-6 settimane Se non ricorrenza di insuf- ficienza renale discutere la riassunzione di ICPI 	<ul style="list-style-type: none"> In caso di migliorameto a G1, ridurre gradualmente i corticosteroidi in almeno 3 settimane prima di riprendere il trattamento e monitorare la creatinina Se l'incremento persiste oltre 7 giorni o in caso di peggiora- mento senza ulteriori cause, trattare come G3
3 Creatinina >3 volte il basa- le o >4 mg/dl; indicata ospedalizzazio- ne	Come G2	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamen- te ICPI Somministrare prednisone alla dose iniziale di 1-2 mg/kg/die o equivalente 	<ul style="list-style-type: none"> In caso di migliorameto a G1, ridurre gradualmente i cortico- steroidi in almeno 4 settimane. Se l'incremento persiste oltre 3-5 giorni (in caso di G4 oltre 2-3 giorni) o con peggiora- mento, considerare terapia immunosoppressiva (es. micofenolato)
4 Conseguenze potenzialmen- te letali; indicata dialisi			

Tabella 10 Gestione della nefrite immuno-correlata in pazienti trattati con ICPI
Elaborazione da testo di ref.1



L'incidenza di questa tossicità varia da circa l'1% al 5,4% (tutti i gradi).¹¹ In talune casistiche l'incidenza sale addirittura al 29%¹, ma in questi casi vengono considerati indici indiretti e poco affidabili di disfunzione renale. Il danno renale autoimmune si può manifestare da 1 settimana a 12 mesi dall'inizio del trattamento. Nella maggior parte dei casi, i disturbi elettrolitici osservati non sono manifestazioni di danno renale, ma piuttosto hanno un'origine endocrinologica. Altre manifestazioni disimmuni di competenza nefrologica comprendono la sindrome nefrosica (caratterizzata dalla presenza di proteine nelle urine, a differenza delle nefriti) e le microangiopatie trombotiche (anemia, piastrinopenia, proteinuria e ipertensione).

Tossicità nefrologica da ICPI: warning particolari

Esami per valutare la funzione renale

Creatinina, eGFR (calcolata secondo CKD-EPI o MDRD), azotemia, quadro elettrolitico (sodio, potassio, calcio, magnesio, fosforo), uricemia, esame delle urine

- L'esame delle urine è un test semplice, ma estremamente importante per indirizzare la diagnosi di insufficienza renale da nefrite interstiziale autoimmune; inoltre, il dato basale permette di valutare gli eventuali cambiamenti in corso di terapia. Per quanto non esista una frequenza ideale, empiricamente l'esame delle urine dovrebbe essere effettuato almeno una volta al mese.
- In tal senso, è essenziale ricercare la presenza di proteine ed esterasi e, nel sedimento, di leucociti, globuli rossi, cilindri, cristalli, ecc, ovvero ciò che i nefrologi chiamano "sedimento attivo". Di particolare importanza è il riscontro di un tappeto di leucociti, in assenza di infezione urinaria. Per quanto riguarda le proteine, fondamentale è il monitoraggio evolutivo di una possibile proteinuria.

Gestione

Tossicità di grado I

- Sospendi i farmaci potenzialmente nefrotossici (FANS) ovvero in grado di alterare la funzione renale (ACE-inibitori, sartani, piuttosto che diuretici se il paziente è disidratato); se non si osserva alcun miglioramento, contatta il nefrologo!

Tossicità di grado II e superiori

- Contatta il nefrologo, sospendi il trattamento e inizia terapia steroidea; per tossicità di grado II, valuta la ripresa del trattamento a miglioramento del quadro

Non esistono trattamenti alternativi allo steroide per gestire la nefrite interstiziale; in caso di mancata risposta o ulteriore peggioramento, considera altri immunosoppressori quali il micofenolato. Nei casi di insufficienza renale acuta grave oligo-anurica non responsivi alla terapia immunosoppressiva, è necessario iniziare un trattamento dialitico.



Per quanto riguarda i pazienti dializzati, non esistono dati derivanti dagli studi randomizzati, ma un numero sempre crescente di casi clinici suggerisce la tollerabilità e l'efficacia della somministrazione in dialisi di ICPI che, per le loro dimensioni, vengono escreti dal sistema reticolo-endoteliale e non dai reni, né sono dializzati dalle membrane dialitiche. Molto più controverso è il loro uso nei pazienti trapiantati di rene in terapia immunosoppressiva cronica, ove sono stati descritti casi di rigetto del rene trapiantato.



E riguardo al **rash** e al **prurito**, vengono osservati spesso nei pazienti in trattamento con ICPI?



Sì, infatti sono tra le reazioni cutanee più frequenti. Il rash è riportato nel 24% dei pazienti trattati con ipilimumab, nel 15% di quelli che ricevono anti PD-1 e nel 40% di quelli in terapia di combinazione anti PD-1/CTLA-4.

Tuttavia, le eruzioni di grado 3 o 4 sono rare, con un'incidenza <3% con ipilimumab in monoterapia o anti-PD-1 e <5% con la combinazione. Il prurito è riportato in circa il 25%-35% dei casi con ipilimumab, 13%-20% con anti-PD-1 e 33% con la combinazione, ma raggiunge un grado 3 e 4 in meno del 2,5%.⁴

Devi monitorare infiammazioni cutanee, vesciche, ulcere e desquamazione cutanea. Soprattutto però devi ricordare che gli ICPI sono da utilizzarsi con cautela nei pazienti che hanno sperimentato una reazione avversa cutanea grave o potenzialmente letale con un precedente trattamento di farmaci antineoplastici ad azione immunostimolante. In generale l'incidenza delle reazioni cutanee con ICPI varia dal 30 al 50%.¹ La gestione del rash è riportata nella Tabella 11.

RASH		
GRADO	Cosa valutare	Come gestire l'evento
1 Sintomi che non influenzano la qualità di vita o controllati con farmaci topici e/o anti-prurito orali	Esame fisico, anamnesi. Escludere altre cause (infezioni, malattie virali). check up biologico/sierologico, con conta eritrocitaria e test epatici e renali, se indicato. Biopsia/fotografia cutanea, se indicato	<ul style="list-style-type: none"> • Proseguire il trattamento con ICPI • Evitare irritanti della pelle e l'esposizione solare • Trattare con emollienti topici, creme a base di steroidi con potenza lieve-moderata
2 Reazione infiammatoria che influenza la qualità di vita e richiede intervento su base diagnostica	Come G1	<ul style="list-style-type: none"> • Considerare la sospensione di ICPI e monitoraggio settimanale; se non si risolve interrompere ICPI fino a G1 • Considerare prednisone 1 mg/kg o equivalente, riducendolo gradualmente in almeno 4 settimane • Emollienti topici, antistaminici orali e corticosteroidi topici di potenza medio-elevata
3 Come G2 ma con fallimento alla risposta degli interventi indicati	Come G1 + Visita dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento con ICPI e valutare con il dermatologo la ripresa • Emollienti topici, antistaminici orali e corticosteroidi topici di potenza elevata • Iniziare (metil)prednisolone 1-2 mg/kg/die riducendone la dose in 2-4 settimane
4 Tutti i rash severi non gestibili con precedenti interventi e intollerabili	Come G1 + Visita dermatologica urgente	<ul style="list-style-type: none"> • Ricoverare il paziente • Sospendere il trattamento con ICPI e valutare con il dermatologo la ripresa (solo se ritornato a G1) • Trattare con (metil) prednisolone EV 1-2 mg/kg/die riducendolo lentamente alla risoluzione della tossicità • Considerare terapia antineoplastica alternativa se la reazione resta >G1

Tabella 11 Gestione del rash immuno-correlato in pazienti trattati con ICPI. Elaborazione da testo di ref.1



I sintomi **muscoloscheletrici** come l'artralgia e la mialgia sono comuni nei pazienti in terapia con ICPI?

Sono riportati con un'incidenza che raggiunge un massimo del 40% dei pazienti.¹ Le più comuni sono artrite, sindromi simili alla poli-mialgia e miosite. Questi eventi possono verificarsi con CTLA-4 o anti-PD-1/PD-L1, ma sembrano essere più frequenti con quest'ultima classe di farmaci e con la combinazione. Ti riporto in Tabella 12 informazioni sulla gestione della miosite.

MIOSITE		
GRADO	Cosa valutare	Come gestire l'evento
1 Debolezza lieve con o senza dolore	Anamnesi ed esami reumatologici e neurologici. Esame della cute per reperti suggestivi di dermatomiosite. Analisi del sangue per valutare l'infiammazione muscolare: innalzamento di creatinina chinasi (CK), AST, ALT, LDH e aldolasi Troponina ed ecocardio, se indicati. Marcatori infiammatori (VES e CRP). Considerare EMG, RM e/o biopsia se la diagnosi è incerta e si sovrappone a sindromi neurologiche e il test degli autoanticorpi paraneoplastici. Monitorare CK, VES e CRP	<ul style="list-style-type: none"> • Proseguire il trattamento con ICPI • Se CK elevate e debolezza muscolare, possibile terapia con corticosteroidi orali e trattare come G2 • Trattare con analgesici come paracetamolo o FANS, se non ci sono controindicazioni
2 Debolezza moderata con o senza dolore. ADL strumentali limitate	Come G1 + Test ematici per la miosite autoimmune. EMG e RM delle articolazioni interessate. Tempestivo consulto con un reumatologo o un neurologo	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere temporaneamente ICPI e riassumerli se i sintomi sono controllati, il CK è normale e il prednisone è <10 mg; se peggiora, trattare come da G3. • FANS, se indicato • Se CK è ≥3 volte il normale, iniziare prednisone o equivalente a 0,5-1 mg/kg. • Interruzione permanente di ICPI nella maggior parte dei pazienti con G2 sintomatico e risultati oggettivi (enzimi elevati, EMG, RM o biopsia anormali)
3-4 Debolezza severa con o senza dolore. ADL per la cura personale limitate	Come G2 + Visita reumatologica o neurologica urgente	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere ICPI fino a ≤G1 e in modo permanente se coinvolgimento del miocardio • Considerare il ricovero in ospedale per la debolezza grave • Iniziare trattamento con prednisone 1mg/kg o equivalente. • Considerare 1-2 mg/kg di metilprednisolone EV o in bolo a dose più elevata, in caso di grave compromissione • Considerare plasmaferesi, terapia con immunoglobuline EV e altri immunosoppressori, se i sintomi e i livelli di CK non migliorano o peggiorano dopo 4-6 settimane • Usare rituximab con cautela

Tabella 12 Gestione della miosite immuno-correlata in pazienti trattati con ICPI. Elaborazione da testo di ref.1



Vorrei qualche ragguglio anche sulle **tossicità neurologiche**.



Bene, coinvolgiamo il nostro esperto neurologo.



Dr. PIETRO ANNOVAZZI
Neurologo

Le tossicità neurologiche ICPI-correlate erano in precedenza riportate con un'incidenza dell'1%;¹ tuttavia, una recente analisi, elaborata su un totale di 9208 pazienti ha rilevato un'incidenza di irAE neurologici del 3,8% con gli anti-CTLA-4, del 6,1% con gli anti-PD-1 del 12,0% per i pazienti che ricevono la combinazione.¹² Ricorda che, sebbene più frequente in corso di terapia, la tossicità neurologica da ICPI può insorgere anche dopo aver terminato il trattamento.¹² La maggior parte degli eventi sono lievi, con il mal di testa e la neuropatia sensoriale periferica

registrati come più comuni.¹² Gli irAE neurologici di grado 3 o superiore si verificano nell'1% dei pazienti e possono coinvolgere il sistema nervoso periferico o centrale. Comprendono un ampio spettro di sindromi neurologiche, inclusa la miastenia grave, la meningite asettica, l'encefalite, la neuropatia sensoriale motoria o le sindromi dello spettro della Guillain-Barré, la neuropatia sensoriale dolorosa, la neuropatia enterica, la mielite trasversa e la sindrome encefalopatica posteriore reversibile.^{1,4} Il primo passo che devi fare per gestire gli eventi è quello di escludere la progressione tumorale a livello del SNC. Successivamente, ti consiglio di consultare un neurologo per tutti gli irAE neurologici di grado 2 o superiore. In particolare, puoi aiutare il neurologo chiedendo in anticipo una TAC encefalo se sospetti un coinvolgimento encefalico (crisi comiziali, alterazioni del sensorio, segni di lato) o una RM del midollo se sospetti un coinvolgimento midollare (livelli sensitivi, ipostenia a entrambi gli arti inferiori, disturbi sfinterici).



Nel sospetto di Guillain-Barré, cioè la comparsa e il rapido peggioramento (qualche giorno) di uno o più tra parestesie acrolocalizzate rapidamente ingravescenti, debolezza di grado variabile, disequilibrio, diplopia, dispnea, disregolazione autonoma, il neurologo va chiamato rapidamente e andrebbe organizzata una analisi del liquor cerebrospinale, compresa la citologia. Una miastenia gravis va invece sospettata per pazienti con sintomatologia neurologica (spesso diplopia, ma anche debolezza, affaticabilità, disfonia e disfagia) che compaiono più spesso nella seconda parte della giornata, o comunque dopo sforzi sostenuti anche per breve tempo. Il neurologo prescriverà

studi della conduzione nervosa ed elettromiografia nella diagnosi di sintomi sensoriali/debolezza, mentre l'elettroencefalogramma è utile per escludere l'attività convulsiva in caso di encefalopatia o per capire meglio sede e caratteristiche di una crisi comiziale. Devi considerare che possono verificarsi anche sindromi neurologiche paraneoplastiche ed encefalopatie autoimmuni.^{1,4} Per sintomi neurologici di grado 1, la terapia con ICPI può essere continuata sotto stretta osservazione, mentre per il grado 2 o superiori, deve essere sospesa fino a quando la natura degli irAE e la progressione dei sintomi è definita. Per gli eventi immuno-mediati dovresti iniziare, in accordo con il neurologo, un trattamento con steroide a megadosi se si verificano eventi acuti o metilprednisolone da 1 a 4 mg/kg o un equivalente, a seconda della gravità e della cronicità dei sintomi.¹ Per tossicità di grado 3 o superiore, l'immunoterapia deve essere interrotta.¹ Per quanto riguarda la sindrome di Guillain-Barré, oltre alla terapia steroidea, sotto supervisione neurologica, sarà da considerare anche una terapia con immunoglobuline endovena o, se controindicate o non disponibili, una plasmaferesi. Nel caso di miastenia, la piridostigmina è una terapia specifica sintomatica che migliora, in aggiunta allo steroide, nettamente e rapidamente i sintomi.



Di seguito un breve riassunto, che deriva in parte dalle linee guida dell'American Society of Clinical Oncology e da quelle della Society for Immunotherapy of Cancer,^{1,2} ma anche dalla mia esperienza, dei comportamenti da attuare in caso di tossicità neurologica (Tabella 13).

Tossicità neurologica da ICPI

Chiamare il neurologo se tossicità di grado 2 o superiore

- In urgenza se:
 1. Crisi comiziali (praticare Lorazepam o Diazepam 1 fl ev e chiedere TC encefalo)
 2. Alterazioni acute del sensorio (chiedere intanto TC encefalo)
 3. Deficit neurologici focali ad insorgenza acuta (chiedere TC encefalo)
 4. Sospetta mielopatia (livelli sensitivi, ipostenia ad entrambi gli arti inferiori, disturbi sfinterici)
 5. Sospetta Guillain-Barré (comparsa e rapido -nell'arco di giorni- peggioramento di uno o più tra: parestesie acrolocalizzate rapidamente ingravescenti, debolezza di grado variabile, disequilibrio, diplopia, dispnea, disregolazione autonoma)

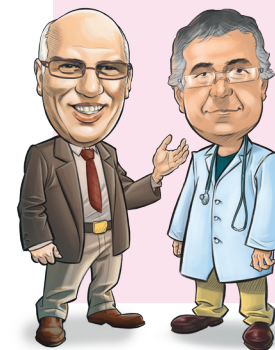
Terapia:

- Sospendere l'ICPI se tossicità di grado 2 o superiore
- Se eventi immuno-mediati: steroide
 1. Metilprednisolone 1000 mg ev die per 3-5 gg se eventi acuti
 2. Prednisone 1-4 mg/kg se patologie croniche
- Terapie specifiche (prescritte dal neurologo):
 1. Igev o PLEX se patologie anticorpo-mediate
 2. Piridostigmina se miastenia
 3. Anticomiciziali se crisi convulsive
 4. Terapie per il dolore neuropatico (es. pregabalin, amitriptilina...) se presente

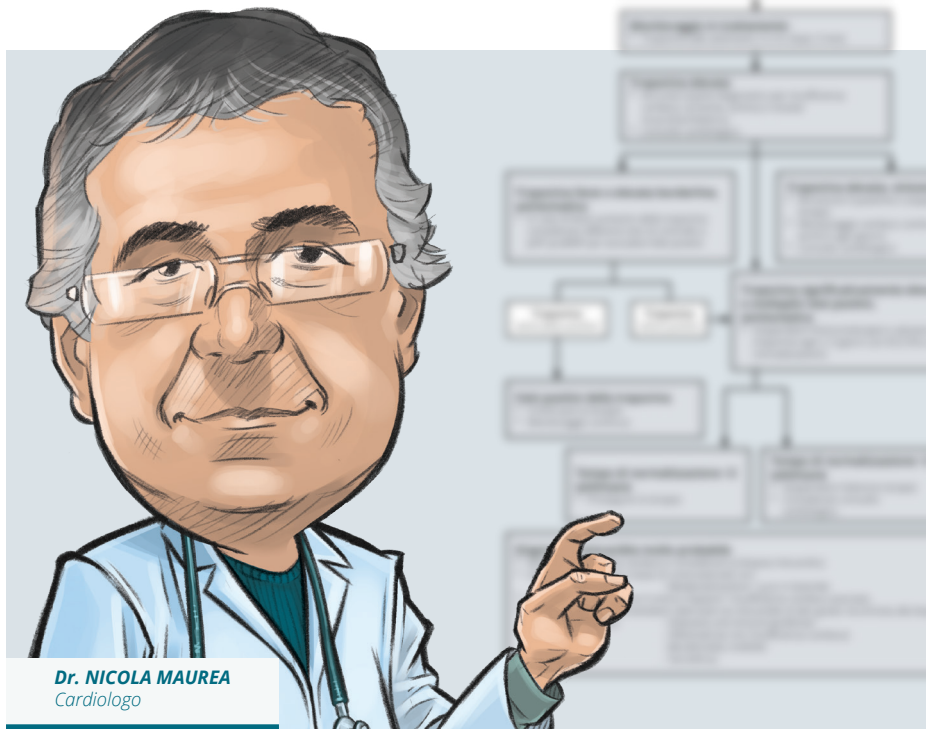
Tabella 13 Gestione della tossicità neurologica immuno-correlata in pazienti trattati con ICPI



E per la **cardiotossicità**? So che recentemente è stata posta particolare attenzione a riguardo.



È vero. Le complicanze cardiovascolari nella loro globalità sono abbastanza rare in corso di terapia con ICPI, ma potenzialmente letali e sono state segnalate con tutti gli agenti attualmente autorizzati. Anche in questo caso per approfondire bene la questione abbiamo bisogno di un esperto cardiologo.



Dr. NICOLA MAUREA
Cardiologo

Questi farmaci aumentano la risposta dei linfociti T contro le cellule tumorali, ma in qualche caso anche contro le cellule cardiache. Segni e sintomi possono includere dolore toracico, aritmia, palpitazioni, dispnea a riposo o da sforzo, edema periferico, astenia. Altre eziologie di tale sintomatologia possono essere la polmonite immuno-mediata e l'embolia polmonare.

Lo spettro delle sindromi cardiovascolari causate da questi farmaci include la pericardite, le aritmie atriali, i disturbi di conduzione, le aritmie ventricolari, la miocardite e la miocardite fulminante. Da recenti casistiche, circa il 50% dei pazienti affetti da miocardite muore a causa di questa patologia. La prevalenza della miocardite, da studi recenti, è pari all'1,1% dei pazienti in monoterapia e sale al 2,4% con la terapia combinata. Sebbene non vi siano linee guida per la gestione di tale malattia, è utile uno screening precoce, particolarmente nei pazienti che ricevono terapia di combinazione, con ECG di base e troponina e ripetere la troponina a 2, 4 settimane e a tre mesi. La Figura 2 mostra l'algoritmo di gestione della miocardite immuno-mediata, per la quale è necessario fare una diagnosi precoce.¹²

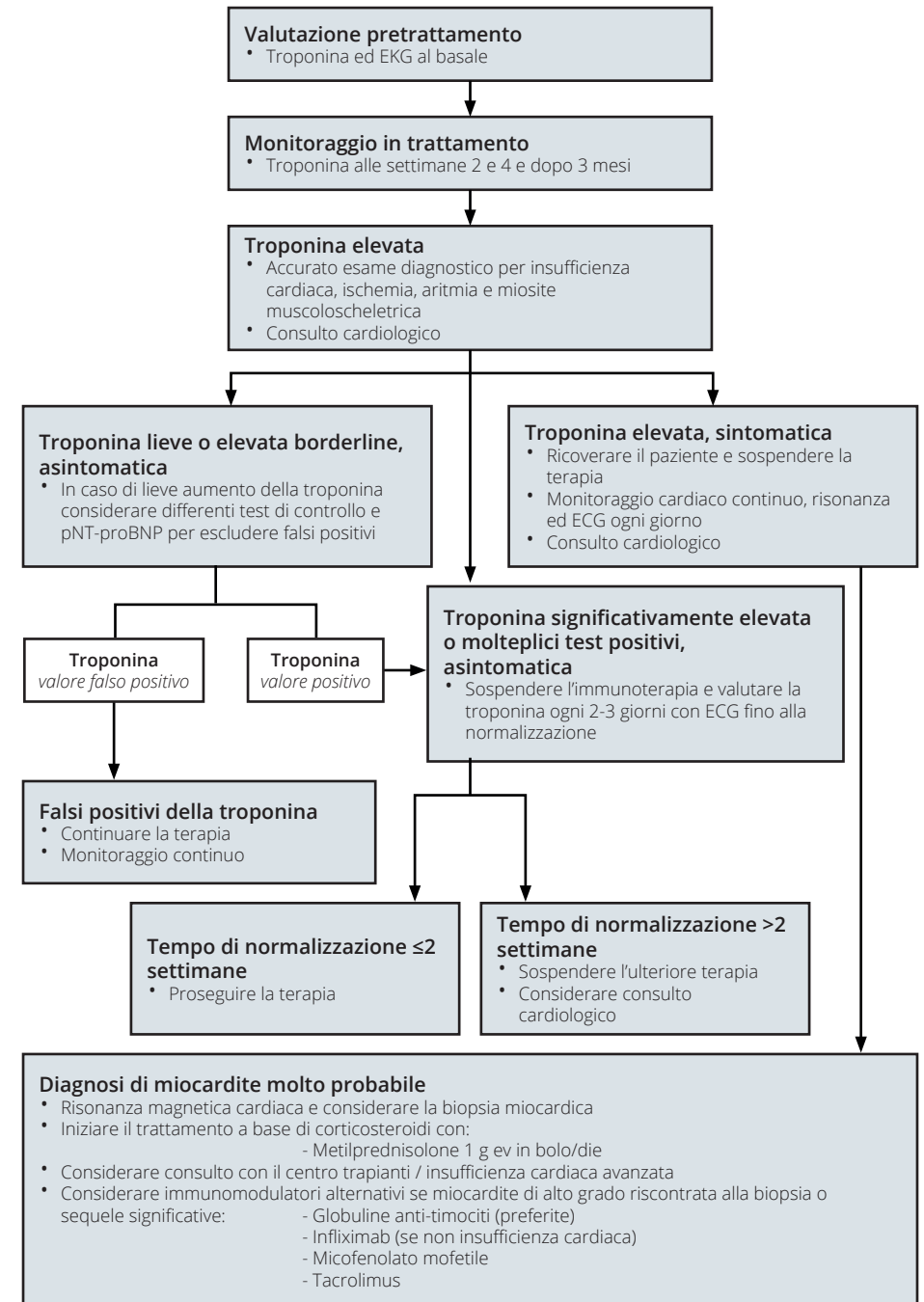
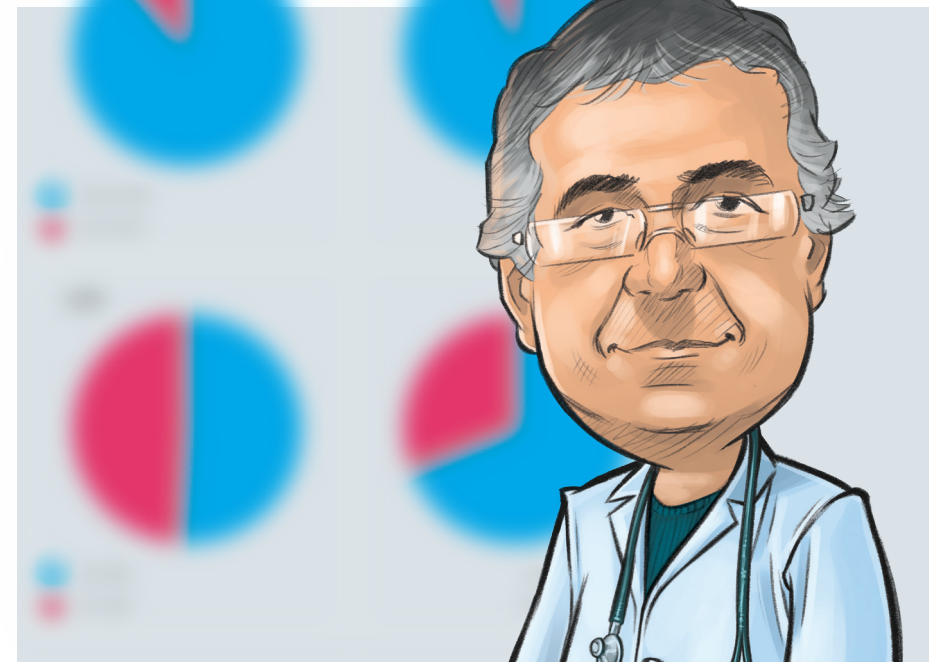
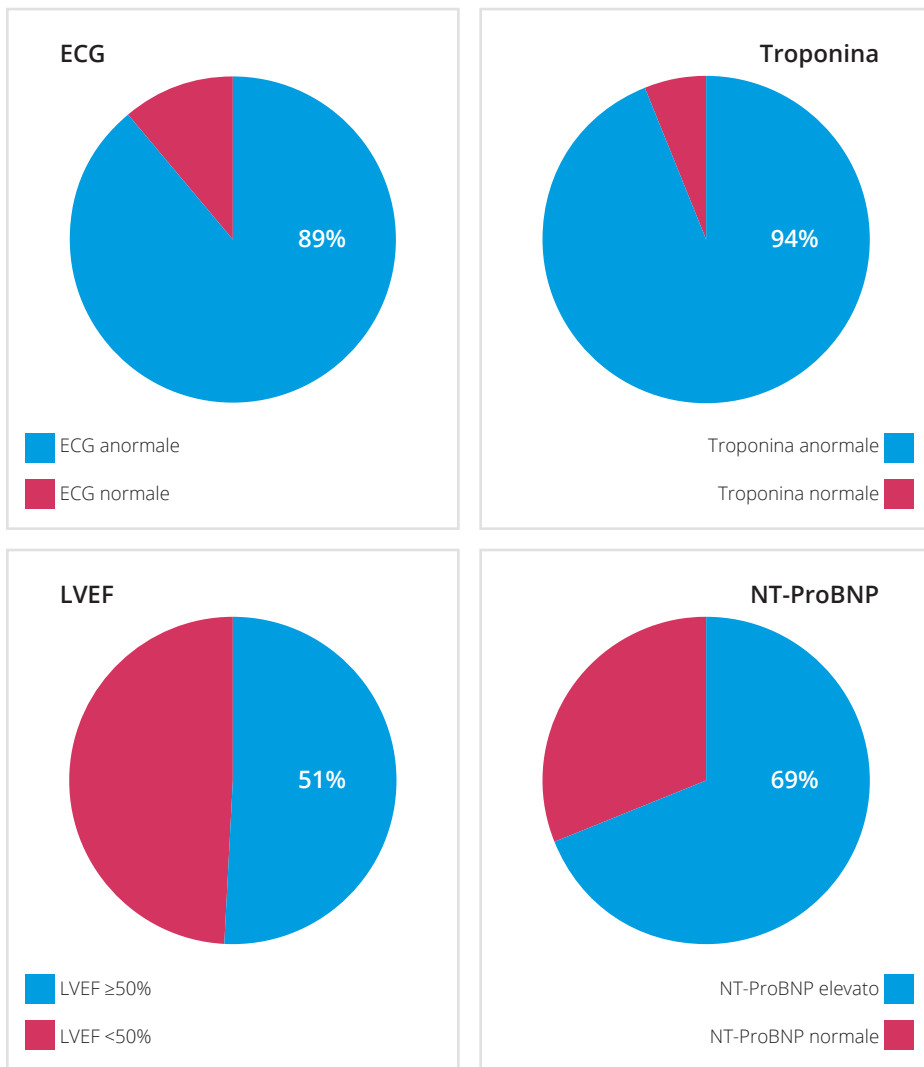


Figura 2 Algoritmo proposto per la gestione della miocardite immuno-correlata (Ref. 13)

Nella Figura 3 è possibile vedere in quale percentuale di pazienti affetti da miocardite immuno-mediata è presente un'alterazione dell'elettrocardiogramma, della troponina, della frazione di eiezione all'ecocardiogramma color Doppler e dell'NT-proBNP.¹⁴

Figura 3 Presentazione clinica dei pazienti con miocardite associata all'ICPi (Ref. 14)



Se la miocardite è sospetta vanno contattati i cardiologi che, oltre a monitorare con l'ecocardiogramma color Doppler, prescriveranno esami più specifici, quale per esempio una RMN cardiaca o altre tecniche di monitoraggio.

Cosa fare in caso di miocardite: innanzitutto, devi considerare il ricovero ospedaliero in cardiologia e la sospensione degli ICPi. Una volta che la diagnosi di miocardite immuno-mediata è altamente sospetta o effettuata clinicamente, il trattamento dovrebbe essere precoce e basato sulla gravità del quadro clinico.

Poiché alcuni pazienti possono presentarsi con una miocardite fulminante, con quadro clinico di insufficienza cardiaca acuta, dovrebbe essere rapidamente iniziata la terapia immunosoppressiva a base di glucocorticoidi ad alte dosi (ad esempio metilprednisolone 1000 mg/die per 3 giorni, seguito da prednisone 1-2 mg/kg). Altre terapie possono prevedere l'uso di infliximab, che è comunque controindicato a dosi superiori a 5 mg/kg nei pazienti con insufficienza cardiaca moderato-severa (classe NYHA III/IV); in presenza di tale patologia possono essere utilizzati la globulina anti-timociti o il tacrolimus in aggiunta ai corticosteroidi ad alte dosi.



Immagino che si debbano come sempre considerare anche **reazioni all'infusione...**



Bravo, hai ragione. Le reazioni all'infusione possono presentare sintomi come febbre, prurito, ipotensione, dispnea, disagio al petto, eruzione cutanea, orticaria, angioedema, respiro sibilante o tachicardia, così come è possibile si verifichi anafilassi. Esse sono riportate (tutti i gradi) nel 25% dei pazienti che ricevono avelumab (ti raccomando sempre una premedicazione con paracetamolo e un antistaminico) e in meno del 10% dei pazienti trattati con gli altri ICPI approvati.² In particolare si sono verificate nel 5,0% dei pazienti in monoterapia con anti PD-1 e nel 3,8% in terapia con la combinazione anti PD-1 e anti CTLA-4.³ Le infusioni relative ad ipilimumab

sembrano essere ben tollerate, con una bassa incidenza (<6% se i pazienti sono premedicati) anche quando l'infusione viene erogata in 30 minuti (invece del tempo standard di 90 minuti).² Reazioni all'infusione in grado di mettere in pericolo la vita si sono verificate in meno del 2% dei pazienti.² Se sono lievi o moderate puoi gestire le reazioni con un trattamento sintomatico, riducendo la frequenza, interrompendo temporaneamente l'infusione e utilizzando successivamente la premedicazione prevista in accordo alle linee guida locali.² Se invece sono gravi/pericolose per la vita (gradi 3 o 4) devono essere gestite prontamente, deve essere somministrata un'appropriate terapia medica e ti raccomando di interrompere in modo permanente l'infusione.²



In generale, bisogna educare il paziente perché riconosca le reazioni avverse non appena si presentano e le segnali tempestivamente. A questo va sempre associato il monitoraggio continuo e... permettimi di ricordartelo... non esitare a chiedere la collaborazione a colleghi più esperti e ad altri specialisti!

Bibliografia

1. Brahmer JR et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-1768
2. Puzanov I et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2017;5(95):1-28
3. Nivolumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
4. Haanen JBAG et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017;28(4):iv119-iv142
5. Asare K. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the critically ill patient. *Pharmacotherapy* 2007;27(11):1512-1528
6. Grover VK et al. Steroid Therapy - Current Indications in Practice. *Indian J Anaesth* 2007;51(5):389-393
7. Meikle A, Tyler FH. Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *Am J Med* 1977;63(2):200-207
8. Webb R, Singer M. *Oxford Handbook of Critical Care* 2005, Oxford; New York: Oxford University Press
9. Shaikh S et al. Applications of Steroid in Clinical Practice: A Review. *ISRN Anesthesiology* 2012;2012:1-11
10. Weber JS et al. Management of gastrointestinal (GI) toxicity associated with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or IPI alone in phase II and III trials in advanced melanoma (MEL). *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:9523P
11. Murakami N, Motwani S, Riella LV. Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer* 2017; 2:100-110
12. Cuzzubbo S. et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *European Journal of Cancer* 2017;73:1-8
13. Wang D et al. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:1-21
14. Mahmood S et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755-1764

Si ringraziano gli amici e colleghi **Pietro Annovazzi** (ASST Valle Olona, PO di Gallarate, Varese), **Laura Cosmai** (ASST Santi Paolo e Carlo di Milano), **Nicola Maurea** (Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale di Napoli), ed **Uberto Pagotto** (Policlinico Sant'Orsola Malpighi di Bologna) per il contributo fondamentale nella realizzazione del presente opuscolo.



 www.fondazionemelanoma.org

 [facebook/fondazionemelanoma](https://facebook.com/fondazionemelanoma)

 [twitter/fondmelanoma](https://twitter.com/fondmelanoma)


3P Solution



Realizzazione:

3P Solution Srl

Via Marradi 3 - 20123 Milano
tel | +39 02 36631574
fax | +39 02 36631640
mail | info@3psolution.it
web | www.3psolution.it



Progetto Grafico:

Scuola Italiana di Comix

Via Atri 21 - 80138 Napoli
tel | +39 081 45 96 43
mail | info@scuolacomix.net
web | www.scuolacomix.net

Questa pubblicazione è resa possibile grazie al contributo incondizionato di: