

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) delle tossicità immunorelate

Documento tecnico 2024



Prefazione

L'avvento dei farmaci immunoterapici ha significativamente modificato le prospettive terapeutiche dei pazienti oncologici, avendo questi farmaci dimostrato efficacia in molteplici patologie e in diversi setting (adiuvante, avanzato e, più recentemente, neoadiuvante). Insieme con la possibilità di risposte significative e molto durature nel tempo, grazie all'effetto memoria esercitato sulle cellule del sistema immunitario che vengono attivate contro il tumore, i farmaci immunoterapici presentano anche un peculiare profilo di tossicità. Le cellule del sistema immunitario, infatti, possono riconoscere come estranei dei tessuti sani e determinare reazioni immunomediata che possono esitare in vere e proprie patologie autoimmuni, potenzialmente a carico di qualsiasi organo. Fondamentale per la corretta gestione degli effetti collaterali immunomediati è il riconoscimento precoce degli stessi e l'avvio immediato di un trattamento a base di corticosteroidi. Lo scopo di questo documento è quello di fornire gli strumenti necessari al rapido inquadramento diagnostico delle tossicità immunorelate e facilitare la presa in carico dei pazienti da parte delle strutture di riferimento per la corretta gestione terapeutica, limitando in tal modo gli accessi nei presidi di urgenza (es. Pronto Soccorso) ove non necessario.

A cura di P.A. Ascierto

Sommario

Epidemiologia della tossicità Imunorelata	5
Principi generali di gestione degli eventi avversi immuno relati.....	5
Tossicità cutanea.....	7
Tossicità Gastrointestinale.....	9
Tossicità Endocrina	11
Tossicità tiroidea.....	11
Disordini della ghiandola surrenalica	12
Diabete mellito	14
Tossicità epatica.....	14
Tossicità Polmonare	15
Tossicità renale	16
Tossicità Neurologica	17
Tossicità Reumatologica	18
Tossicità Cardiologica	18
Tossicità Pancreatica.....	19
Tossicità Oculare	19
Tossicità Ematologica.....	19
Tossicità Immuno-Ematologica.....	20
Algoritmi	26
Segnalazione di sospetta tossicità immunorelata dal MMG al GOM tramite la piattaforma ROC	51
Bibliografia.....	53

Introduzione

Negli ultimi anni, l'avvento dell'immunoterapia e della terapia target ha completamente modificato l'approccio ai trattamenti oncologici. Sebbene siano considerati trattamenti meglio tollerati rispetto a quelli tradizionali (ad esempio la chemioterapia), sono emerse nuove tossicità a causa del loro specifico meccanismo d'azione. È importante riconoscere precocemente queste tossicità per gestirle ed evitare l'interruzione prematura di un trattamento potenzialmente efficace.

L'uso degli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) ha comportato l'insorgenza di uno spettro caratteristico di reazioni avverse immuno-correlate (irAE) dovute all'iperattivazione del sistema immunitario a seguito della rimozione delle inibizioni della risposta immunitaria. Poiché tutti gli organi possono essere soggetti a questo danno, lo spettro dei possibili eventi avversi è estremamente ampio. Questi includono tossicità dermatologiche, gastrointestinali (GI), endocrine ed epatiche, nonché molti altri eventi infiammatori meno comuni. Questi eventi avversi possono variare in gravità e, sebbene con un trattamento appropriato e tempestivo siano generalmente reversibili, possono diventare gravi e persino pericolosi per la vita se non riconosciuti abbastanza precocemente.

Nei pazienti con una storia pregressa di patologie autoimmuni, l'uso di inibitori dei checkpoint potrebbe portare ad una esacerbazione delle stesse. È noto che le vie CTLA-4 e PD-1 sono coinvolte nella patogenesi delle malattie infiammatorie e autoimmuni. Ad esempio, negli esseri umani, alcuni alleli CTLA-4 e polimorfismi PD-1 sono associati a varie malattie autoimmuni. Una serie di casi retrospettivi ha riportato 30 pazienti con melanoma e precedente malattia autoimmune trattati con ipilimumab. I risultati variavano, spaziando dall'assenza di tossicità (35,3%), all'esacerbazione di una malattia autoimmune preesistente (25,5%) o all'irAE de novo (29,4%), fatale in un paziente con psoriasi che ha sviluppato colite di grado V. [13] La sicurezza di pembrolizumab e nivolumab è stata valutata in 119 pazienti con melanoma avanzato che avevano una malattia autoimmune preesistente o avevano avuto irAE grave con la terapia con ipilimumab. [14] L'esacerbazione della malattia autoimmune di base è stata segnalata nel 38%, mentre il 29% ha segnalato altri irAE. In un'analisi retrospettiva italiana su 751 pazienti con diverse patologie oncologiche trattati con anti PD1 affetti da patologia autoimmune preesistente l'incidenza degli irAE di qualsiasi grado è stata significativamente più elevata rispetto ai pazienti senza AIDS (65,9% contro 39,9%) mentre non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda gli irAE di grado 3/4 e il tasso di risposta obiettiva tra i sottogruppi. [15]

Diversi studi hanno proposto biomarcatori per prevedere gli effetti collaterali della terapia con inibitori del checkpoint immunitario, come l'eosinofilia, IL-17 o la profilazione genetica, ma i risultati sono stati inconcludenti.

Un'ipotesi interessante che si è diffusa negli ultimi anni è che il microbiota potrebbe essere coinvolto nella modulazione della risposta immunitaria e potrebbe anche influenzare la risposta e la tossicità al trattamento con ICIS. È stato condotto uno studio prospettico su pazienti con melanoma metastatico sottoposti a trattamento con ipilimumab e ha correlato la composizione del microbioma con il successivo sviluppo di colite. La rappresentazione dei batteri appartenenti al phylum Bacteroidetes è correlata alla resistenza allo sviluppo della colite indotta dal blocco dei checkpoint, limitando l'infiammazione stimolando le cellule T-regolatrici. [16] Sono necessari ulteriori studi per valutare la possibilità di assumere la tossicità da ICI attraverso una valutazione preliminare del microbiota individuale. Altri biomarcatori studiati sono valori di citochine/chemochine, autoanticorpi, polimorfismo a singolo nucleotide (SNP), profili HLA ma, fino ad ora, nessun singolo biomarcatore si è dimostrato sufficientemente predittivo per lo sviluppo di irAE. [17]

Epidemiologia della tossicità Imunorelata

L'incidenza di irAE di qualsiasi grado è estremamente variabile, con un range dal 15 al 90% [1,2] negli studi con agente singolo, mentre il tasso di irAE gravi (G3 o G4) che richiedono un trattamento con immunosoppressori e l'interruzione temporanea o definitiva dell'immunoterapia è stimato tra lo 0,5 e il 13%. [1-9]. Negli studi di combinazione con nivolumab e ipilimumab, l'incidenza di eventi avversi di grado 3 o 4 è superiore al 50%; i più comuni sono colite (17%), diarrea (11%) e livelli elevati di alanina aminotransferasi (11%). la terapia di combinazione ha richiesto anche l'uso di immunosoppressori, compresi i farmaci cortisonici, più frequentemente per la gestione degli effetti collaterali rispetto alla monoterapia (89% vs 59%). [9-11] Mentre con ipilimumab l'incidenza di irAE aumenta con l'aumentare della dose da 3 a 10 mg/kg (dal 25% al 75%), con anti PD-1 non esiste una chiara correlazione tra incidenza di irAE e dosaggio. [12]

Principi generali di gestione degli eventi avversi immuno relati

Le linee guida per la gestione degli eventi avversi immuno-correlati [18] sono frequentemente aggiornate da tutte le principali società oncologiche. Aiom ha pubblicato l'ultimo aggiornamento nell'ottobre 2023

Le linee guida prevedono un approccio di tossicità specifico, a seconda dell'organo o sistema coinvolto, ma, in generale, prevedono la cessazione del trattamento e l'inizio della terapia steroidea a scopo immunosoppressivo, con dosaggi e tempistiche diverse a seconda della gravità e del tipo di tossicità. Nella tabella 1 sono riassunte le linee guida generali per il trattamento degli irAE. Non sembra esserci alcuna correlazione tra l'uso di corticosteroidi e l'efficacia del trattamento. [20] Anche

l'associazione tra la comparsa di irAE e l'efficacia degli inibitori dei checkpoint immunitari è controversa. [21,22] Mentre i dati con ipilimumab hanno mostrato un'associazione tra il beneficio clinico degli irAE. [22,23] al contrario, è stato condotto uno studio retrospettivo su 135 pazienti non melanoma trattati con anti-PD-1 con l'obiettivo di correlare lo sviluppo di qualsiasi irAE, o qualsiasi irAE che richiedeva l'uso di steroidi, con la risposta clinica. È stata riscontrata una correlazione significativa tra OS e incidenza di qualsiasi irAE; è stato riscontrato un beneficio in termini di OS in pazienti con 3 o più eventi avversi diversi [24] La recente letteratura suggerisce che l'insorgenza di irAE è predittiva di risposta agli anti-PD1 e anti-PD-L1 in una varietà di tumori solidi. La maggior parte di questi studi riporta che i pazienti che hanno manifestato irAE mostrano marcati miglioramenti nella sopravvivenza libera da progressione, nella sopravvivenza globale e nel tasso di risposta globale rispetto a quelli privi di tossicità.

Tab. 1 Gestione degli irAE

Tossicità di Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> - Trattamento sintomatico - Continuare ICI
G2 o G3 skin	<ul style="list-style-type: none"> - Somministrare terapia cortisonica per via orale, ad esempio prednisone 1 mg/kg/die o equivalenti - Se i sintomi migliorano, ridurre gradualmente il corticosteroide in almeno 4 settimane
G3 non-skin toxicity o G4	<ul style="list-style-type: none"> - Trattare con terapia steroidea ad alte dosi, come metilprednisolone 2 mg/kg IV una o due volte al giorno o equivalente - Se i sintomi migliorano, ridurre gradualmente nell'arco di 4 settimane - - Fare riferimento alle specifiche linee guida gastrointestinali, epatiche o endocrine - - Somministrare la profilassi antimicrobica appropriata per i pazienti in terapia immunosoppressiva a lungo

	termine, secondo le linee guida istituzionali
--	--

I pazienti affetti da tumori solidi che hanno sospeso la terapia con ICI per un evento avverso immunocorrelato G3-G4, il ripristino del trattamento con ICI non dovrebbe essere preso in considerazione. Tuttavia in caso di determinate tossicità immunocorrelate il rechallenge può essere considerato:

- tossicità cutanea G3 non SJS/TEN;
- tossicità endocrine;
- diarrea/colite di grado 3, in pazienti trattati con anti-PD-1/PD-L1;
- eventi avversi muscoloscheletrici di grado 3, in casi selezionati;
- tossicità pancreatica;
- tossicità pericardica.

Tossicità cutanea

Le tossicità cutanee sono gli eventi avversi più precoci e comuni che si verificano durante il trattamento con ICI e sono segnalati approssimativamente nel 30-50% di tutti i pazienti trattati. Le tossicità cutanee si verificano con qualsiasi grado nel 37-70% dei pazienti trattati con ipilimumab [22] e nel 17%-37% con anticorpi anti-PD1, [25] tuttavia l'incidenza di grado 3 o superiore è simile in entrambi gli anticorpi anti-CTLA 4 e agenti anti-PD1.

Gli eventi avversi cutanei includono dermatosi infiammatorie come eczema, psoriasi ed eruzioni lichenoidi) e malattie autoimmuni come vitiligine, dermatosi bollosa e, più raramente, gravi reazioni avverse cutanee tra cui la sindrome di Steven Johnson/necrosi epidermolitica tossica e la sindrome DRESS.

Il rash cutaneo tipico è reticolare, maculopapulare e leggermente eritematoso, interessa soprattutto il tronco e le estremità e può essere pruriginoso. Il trattamento è correlato al grado dell'eruzione e prevede sia farmaci steroidi, antistaminici che la sospensione del trattamento. In fase diagnostica è necessario rivedere l'intera lista dei farmaci per escludere possibili cause di fotosensibilità farmaco-indotta ed escludere altre possibili eziologie come una infezione, l'effetto di altri farmaci, una manifestazione cutanea legata ad altra malattia sistemica o una alterazione primitiva della cute non

correlata al trattamento Le tossicità di grado 1-2 possono essere trattate con emollienti topici e/o corticosteroidi topici di potenza da media ad alta e antistaminici orali. In caso di distribuzione multipla e strutturata, considerare di iniziare il trattamento con prednisone (o equivalente) alla dose di 1 mg/kg, riducendo gradualmente nell'arco di almeno 4 settimane. Il prurito, se persistente, può essere trattato con antistaminici orali. L'eruzione cutanea di grado 3 o superiore richiede l'immediata interruzione dell'ICI e il trattamento con (metil)prednisolone (o equivalente) per via endovenosa (IV) alla dose di 1-2 mg/kg con riduzione lenta quando la tossicità si risolve. Se l'irAE cutaneo non si risolve al grado 1 o inferiore, considerare l'interruzione del trattamento. [18].

La **psoriasi** è una malattia infiammatoria cronica che potrebbe insorgere durante il trattamento dell'ICI. Si presenta con diversi pattern morfologici (papulare, piccola placca, grande placca e diverse forme di pattern circinato) e la distribuzione delle lesioni varia da una chiazza solitaria all'eritroderma esfoliante universale. Le sedi più comunemente colpite sono le superfici estensorie delle ginocchia e dei gomiti e la regione lombosacrale (modello classico), ma la distribuzione nelle pieghe cutanee ascellari e anogenitali (psoriasi inversa) e placche rosse a scaglie untuose nelle aree di maggiore produzione di sebo come cuoio capelluto, fronte, pieghe della pelle vicino al naso (psoriasi seborroica). Il trattamento della psoriasi è correlato alla zona corporea interessata pertanto la psoriasi focale potrebbe essere trattata con analoghi della vitamina D associati a steroidi ma in caso di superficie corporea estesa un retinoide orale (acitretina) alla dose di 25 mg al giorno è realmente efficace. I trattamenti biologici (come efalizumab o infliximab) sono indicati solo per la malattia grave resistente. [18]

La **vitiligine** si presenta come macule ipopigmentate, ben delineate e asintomatiche con pattern diverso (localizzate, perinaevus, segmentali, bilaterali, generalizzate). È segnalato esclusivamente in pazienti con melanoma e può essere correlato alla risposta alla terapia ICP. [26]

Il **pemfigoide bolloso**, la SSJ/TEN (eruzione eritema multiforme e la DRESS necessitano di un attento percorso diagnostico clinico e di laboratorio poiché è necessario avviare un adeguato trattamento avanzato. La dermatosi bollosa necessita di un iter diagnostico che includa un adeguato esame fisico, inclusa la valutazione di tutte le mucose, un'adeguata esclusione di qualsiasi altra eziologia del problema cutaneo, come un'infezione (ad esempio, herpes simplex, infezioni da herpes zoster, pressione/ bolle di attrito), un effetto di un altro farmaco o una condizione della pelle collegata a un'altra malattia sistemica o a un disturbo cutaneo primario non correlato. Può essere eseguito un controllo biologico, compreso l'emocromo, esami del fegato e dei reni, test degli anticorpi dell'epatite e test della tubercolosi (TBC). Una biopsia cutanea della pelle infiammata o del bordo di una bolla o di una vescicola per l'esame istologico di ematosilina ed eosina e per il test di immunofluorescenza diretta. In caso di forte sospetto per una diagnosi di pemfigoide bolloso (BP) è utile prendere in

considerazione il test sierico con dosaggio immunoassorbente enzimatico BP 230 e BP 130. Se negativo, si potrebbe prendere in considerazione la sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN). La gestione è correlata alla distribuzione della superficie corporea (BSA). Se le vescicole sono distribuite per il 10% della superficie corporea e il paziente è asintomatico, non è necessaria la sospensione dell'inibitore ed è garantita solo l'osservazione e/o la cura locale della ferita. Una volta che una vescica o un'erosione sono associati a eritema o sintomi, la reazione deve essere considerata di grado 2 o superiore. I checkpoint inhibitors dovrebbero essere sospesi e si dovrebbe aggiungere un trattamento con prednisone (o equivalente) alla dose di 0,5-1 mg/kg per un rapido miglioramento. Le tossicità di grado 3 vanno gestite somministrando per via endovenosa (metil)prednisolone (o equivalente) a un dosaggio compreso tra 1 e 2 mg/kg ridotto gradualmente nell'arco di almeno 4 settimane. Se segni e sintomi coinvolgono gli occhi o il tratto digestivo superiore, il rituximab (Rituxan) può essere utilizzato in caso di mancata risposta ai corticosteroidi. La gestione delle tossicità di grado 4 richiede l'interruzione permanente della terapia e la somministrazione immediata di (metil)prednisolone IV (o equivalente) da 1 a 2 mg/kg/giorno. Quando la tossicità migliora al grado 2 o meno, iniziare la riduzione graduale dei corticosteroidi.

La **sindrome di Stevens-Johnson** è un evento abbastanza raro che può essere fatale). In fase diagnostica è consigliato effettuare biopsie cutanee per verificare la presenza di necrosi epidermica a tutto spessore, come si può verificare nella SJS/TEN, o altre possibili eziologie come pemfigo paraneoplastico o altre dermatosi bollose autoimmuni, o altre reazioni cutanee, come la pustolosi esantematica generalizzata. In caso di coinvolgimento delle membrane mucose o di bolle sulla pelle, considerare ricovero in centro specializzato (centro ustioni) per migliore monitoraggio e gestione terapeutica. In questi casi è sempre consigliato il trattamento endovenoso con corticosteroidi. In caso di mancato miglioramento dei sintomi, si può prendere in considerazione l'uso di agenti immunosoppressori in combinazione con corticosteroidi. [18]

Tossicità Gastrointestinale

La diarrea è una delle tossicità più comuni nei pazienti sottoposti a immunoterapia. Sebbene nella maggior parte dei casi si verificano reazioni lievi/moderate, è essenziale che la diagnosi e il trattamento siano precoci per prevenire l'evoluzione verso un evento avverso grave. In media, la diarrea compare dopo circa sei settimane di trattamento [9] ed è più spesso correlata al trattamento anti-CTLA-4 che a quello anti-PD-1. La diarrea è stata segnalata in circa il 30% dei pazienti con melanoma trattati con ipilimumab e in meno del 10% era di grado 3-4 [25-28] mentre nei pazienti trattati con agenti anti PD1 la diarrea di grado 3/4 si è verificata solo nell'1-2% dei pazienti. Con la combinazione di nivolumab più ipilimumab, la diarrea si è verificata con un'incidenza di circa il 46%

e diarrea grave e colite si sono verificate nel 15% dei pazienti. [3,4,18,29] Raramente può verificarsi colite senza diarrea che, se non diagnosticata precocemente, può portare ad episodi di occlusione o perforazione intestinale. [30] Quando è stata eseguita la biopsia, l'istologia ha mostrato mucosa edematosa con ricco infiltrato di neutrofili e/o linfociti. [27,28]

Ad oggi non esistono trattamenti efficaci per prevenire lo sviluppo di diarrea e/o colite. [31] In caso di diarrea è fondamentale garantire il giusto livello di idratazione ed escludere la presenza di altre possibili cause di diarrea (ad esempio infezioni da *Clostridium difficile*). In fase diagnostica dovrebbero essere eseguiti esami ematochimici (emocromo e profilo metabolico completo; TSH, VES e PCR andrebbero eseguite se non già eseguite recentemente) e delle feci in tre campioni (esame colturale e parassitologico, ricerca del *Clostridium difficile*) e ricerca di CMV (PCR per CMV-DNA nel plasma e ricerca su biopsia colica, se eseguita). Per quanto riguarda la ricerca del *C. difficile*, andrebbe eseguita la ricerca dell'antigene e, in caso di positività, è necessario test di ricerca della tossina. L'esecuzione del test per la calprotectina può essere presa in considerazione per monitorare l'attività della colite. La sierologia per HIV, HBV e HCV, CMV e EBV e il test del quantiferon per la tubercolosi dovrebbero essere eseguiti prima di iniziare infliximab in tutti i pazienti ad alto rischio per tali infezioni (o in base alla valutazione dell'infettivologo). La TC addome-pelvi e la colonscopia con biopsia possono essere prese in considerazione in quanto vi sono evidenze che mostrano che la presenza di ulcerazione nel colon possa essere predittiva di refrattarietà agli steroidi, condizione che potrebbe richiedere un inizio precoce di infliximab.

In caso di diarrea di grado 1, con < 4 movimenti intestinali al giorno senza sintomi di colite, il trattamento sintomatico con idratazione e loperamide è solitamente sufficiente. Per la diarrea di grado 2 è indicata la sospensione dell'immunoterapia e il trattamento con corticosteroidi orali (es. Prednisone 0,5-1 mg/kg/die o equivalente). Se non si risolve entro 3-5 giorni, deve essere trattato come se fosse di Grado 3/4. Se la situazione si risolve, il trattamento può essere ripreso.

In caso di diarrea/colite grave (grado 3-4), definita come un aumento di >6 movimenti intestinali al giorno rispetto al basale e/o sintomi gravi di colite, se necessario, deve essere presa in considerazione l'assistenza ospedaliera per fornire un'adeguata terapia di supporto. Dovrebbe essere somministrato metilprednisolone per via endovenosa, da 1 a 2 mg/kg/die. Dopo che si nota un miglioramento della diarrea/colite, la dose di steroidi può essere ridotta gradualmente, di solito nell'arco di 4-6 settimane. Infine, in caso di tossicità di grado 3 o 4, è indicato il trattamento con corticosteroidi ad elevate dosi endovenose (es. Metilprednisolone 1-2 mg/kg/die) associato a terapia antibiotica profilattica. È necessario effettuare un monitoraggio clinico costante del paziente, dato il rischio di perforazione intestinale. Nei pazienti che non rispondono al trattamento con corticosteroidi ad alte dosi per circa 3-5 giorni, può essere somministrata una dose di infliximab di 5 mg/kg che deve essere ripetuta dopo

due settimane in caso di risoluzione incompleta dei sintomi. [17] Per la diarrea G3/G4 correlata a ipilimumab è raccomandata del trattamento, mentre nei pazienti che hanno interrotto il trattamento con anti PD1 per diarrea/colite di grado ≤ 3 e che abbiano ottenuto una risoluzione o una regressione dell'evento fino al grado 1, e che non abbiano necessità di terapia steroidea ad alte dosi (prednisone >10 mg/die o equivalenti), il ripristino di un agente anti-PD-1/PD-L1 può essere preso in considerazione. In pazienti che interrompono una terapia di combinazione (anti-CTLA-4 + anti-PD-1) a causa di diarrea/colite, il ripristino del solo agente anti-PD-1 sembra essere gravato da un modesto tasso di recidiva della colite.

Tossicità Endocrina

Circa il 20% dei pazienti trattati con anti-CTLA-4 soffre di endocrinopatia clinicamente significativa, [32] mentre l'incidenza di disturbi endocrini nei pazienti trattati con anti-PD1 è del 14%, con il 2% di grado 3-4. [4] Meno del 5% dei pazienti ha manifestato tossicità endocrina di grado 3/4 con il trattamento combinato. [29] Le principali tipologie di tossicità endocrina derivano da infiammazioni della tiroide, dell'ipofisi o delle ghiandole surrenali, e sono spesso difficili da identificare perché si manifestano con sintomi aspecifici come affaticamento, nausea, mal di testa e alterazioni della vista.

Tossicità tiroidea

La tossicità tiroidea può verificarsi con ipotiroidismo o ipertiroidismo. Nei pazienti trattati con anti-PD1, l'esordio consiste solitamente in un ipetiroidismo subclinico (elevate frazioni tiroidee libere associate a soppressione del TSH) in modo simile alla tireotossicosi della tiroidite di Hashimoto. In questa fase, spesso transitoria, si possono manifestare sintomi quali dimagrimento, sudorazione, agitazione ed astenia, talora diarrea. La risoluzione più frequente dell'ipertiroidismo da tireotossicosi è l'insorgenza di ipotiroidismo che invece è quasi sempre permanente. Esso si manifesta con astenia intensa, stipsi, ridotta tolleranza al freddo e talora con edemi declivi e/o periorbitali. La tiroidite non preceduta da ipertiroidismo è più frequente nei pazienti trattati con anti CTLA4. La malattia ha un ritmo tipicamente lento con insorgenza graduale dei sintomi; sono stati tuttavia segnalati casi di esordio acuto con crisi di mixedema. [33] Il quadro di laboratorio è configurato con valori aumentati di TSH, riduzione delle frazioni della tiroide libera e positività agli autoanticorpi anti-perossidasi tiroidea e anti-tireoglobulina. Il trattamento si basa sull'utilizzo di L-tiroxina a scopo sostitutivo in caso di ipotiroidismo e di farmaci sintomatici (β -bloccanti e idratazione) in caso di ipertiroidismo. Una consulenza endocrinologica è necessaria soprattutto nei casi di tossicità moderata/grave.

Nei pazienti che sviluppano ipotiroidismo da ICI di grado 1 (paziente asintomatico o TSH < 10 mU/L) la prosecuzione dell'immunoterapia in corso, senza ulteriori accorgimenti terapeutici, ma con

monitoraggio stretto di esami di funzione tiroidea (TSH e FT4 ogni 2-3 settimane), dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.

Nei pazienti affetti da tumori solidi con ipotiroidismo da ICI di grado G2 (sintomi moderati, TSH persistentemente elevato >10 mU/l), la prosecuzione dell'immunoterapia con l'introduzione di terapia sostitutiva con levotiroxina dovrebbe essere presa in considerazione.

Nei pazienti affetti da tumori solidi con ipotiroidismo da ICI di grado 3-4 (sintomi severi, conseguenze potenzialmente letali) è consigliata la sospensione dell'immunoterapia fino a risoluzione dei sintomi con adeguata supplementazione (terapia sostitutiva con levotiroxina come per G2, eventuale terapia sostitutiva e.v. se presenti sintomi di mixedema).

In caso di ipertiroidismo G1 è indicata la prosecuzione dell'immunoterapia in corso senza ulteriori accorgimenti terapeutici, con monitoraggio stretto di esami di funzione tiroidea (TSH e FT4 ogni 2-3 settimane) al fine di distinguere le forme che evolveranno in eutiroidismo/ipotiroidismo dalle forme di ipertiroidismo persistente.

Nei pazienti con ipertiroidismo di grado G2 (sintomi lievi), è possibile proseguire l'immunoterapia in corso in associazione all'introduzione di terapia con beta-bloccanti per il controllo dei sintomi (atenololo, propranololo). In caso di ipertiroidismo da ICI di grado 3-4 sarà necessaria la sospensione dell'immunoterapia fino a risoluzione dei sintomi.

Disordini della ghiandola surrenalica

L'adrenalite autoimmune è una tossicità molto rara, nel complesso è riportata un'incidenza di insufficienza surrenalica primaria di circa l'1% in corso di ICI (range 0,3-2%). I sintomi che possono essere suggestivi di un disordine del surrene sono ipotensione ortostatica, tachicardia, stanchezza, anoressia, perdita di peso, iperpigmentazione di cute e mucose, febbre, mal di testa, nausea, ridotta tolleranza al freddo, crampi e dolori muscolari.

In caso di sospetto clinico è consigliato eseguire i seguenti accertamenti:

- dosaggio di ACTH e di cortisolo (al mattino);
- pannello metabolico che includa sodiemia, kaliemia, glicemia;
 - Dosaggio del cortisolo libero urinario (CLU) sulla raccolta delle urine delle 24 ore
- dosaggio di renina e aldosterone;
- nei casi dubbi può essere utile eseguire un test di stimolazione con ACTH;

- è necessario escludere situazioni che possono far precipitare il caso con insorgenza di crisi surrenalica (come ad esempio la presenza di infezioni) e possibili altre cause che possono entrare in diagnosi differenziale con l'ausilio di una TC dell'addome superiore (metastasi, emorragie). Nei pazienti affetti da tumori solidi che sviluppino insufficienza surrenalica primaria di qualsiasi grado da ICI, è consigliata la sospensione dell'immunoterapia fino ad instaurazione della terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi. La consulenza endocrinologica è essenziale per la gestione di diagnosi e terapia.

Ipofisiti

I disordini della ghiandola pituitaria sono più frequentemente associati agli anti-CTLA-4 che agli anti-PD1/PD-L1 (1). In particolare l'incidenza di ipofisite in corso di trattamento con l'anti-CTLA-4 ipilimumab sembra essere dose-dipendente e correlata a trattamenti di associazione con anti-PD-1/PD-L1; infatti sono riportate in letteratura incidenze rispettivamente di 1%, 16% e 8% per dosi di ipilimumab di 3 mg/kg, 10 mg/kg e nella terapia di combinazione con nivolumab. È invece un evento molto raro in corso di terapia con i soli anti-PD-1/PD-L1. Con la combinazione di ipilimumab e nivolumab l'incidenza dell'ipofisite è paragonabile all'incidenza nei pazienti trattati con il solo anti-CTLA4. Probabilmente la maggiore incidenza con anti CTLA4 è dovuta al fatto che il recettore CTLA-4 è espresso "ectopicamente" sulle cellule endocrine dell'ipofisi. L'ipofisite si verifica tipicamente dopo 6-8 settimane di trattamento. Dal punto di vista clinico l'ipofisite immunomediata si manifesta più frequentemente con un quadro di insufficienza surrenalica secondaria. Si può associare a quadri secondari di ipotiroidismo, diabete insipido e ipogonadismo. I sintomi iniziali sono spesso costituiti da affaticamento e ipotensione, e nelle forme evidenti possono essere presenti sintomi dovuti all'effetto massa (mal di testa, diminuzione dell'acuità visiva, diplopia, ecc.) associati a sintomi legati all'alterazione dell'asse ipofisario (ipocortisolismo, ipotiroidismo, ipogonadismo, panipituitarismo). La RM con contrasto della sella turcica può documentare un volume uniformemente aumentato della ghiandola con un aumento di contrasto intenso ed omogeneo, ma non è un criterio primario per la diagnosi. Generalmente la diagnosi di ipofisite si basa sulla presenza di nuovo ipopituitarismo senza eziologia alternativa, con o senza ingrandimento radiografico dell'ipofisi. Gli esami di laboratorio mostrano classicamente una riduzione dei valori circolanti di cortisolo e ACTH e una ridotta escrezione urinaria giornaliera di cortisolo spesso associata ad una riduzione di FSH, LH e TSH, con ipotiroidismo centrale. Alte dosi di glucocorticoidi sono riservate ai pazienti che presentano sintomi gravi legati all'effetto massa, come forte mal di testa, disturbi del campo visivo o la presenza simultanea di altri IRAE. Dovrebbero essere prese in considerazione dosi sostitutive fisiologiche di cortone acetato poiché la terapia con farmaci glucocorticoidi non è

chiaramente associata a un miglioramento degli esiti in tali pazienti. [33,34] Un evento molto grave è la comparsa di crisi surrenaliche che, se non tempestivamente riconosciute e controllate, possono portare ad esiti o alla morte. Anche in questo caso i sintomi possono essere aspecifici: facile affaticamento, astenia, anoressia, perdita di peso, nausea, vomito, ipotensione. In letteratura non vi sono molti dati relativi alla gestione della tossicità surrenalica in corso di ICI a causa della rarità di questo irAE. Tuttavia, dal momento che l'insufficienza surrenalica rappresenta una delle poche forme di tossicità endocrina potenzialmente letale, i suggerimenti presenti in letteratura sul management di questi irAEs sono per lo più concordanti sulla sospensione di ICI fino a quando il paziente ha instaurato la terapia sostitutiva, anche nelle forme meno gravi. La terapia sostitutiva consiste in idrocortisone per os (12.5-37.5 mg/die) mentre in caso di crisi surrenalica si somministrerà idrocortisone endovena al dosaggio di 50/200 mg ogni 6 ore.

Diabete mellito

Il diabete mellito (DM) indotto dal trattamento con ICI è una complicanza poco frequente (<1%) tuttavia la sua precoce individuazione è necessaria per una corretta gestione e per prevenirne le complicanze anche gravi, come nel caso della chetoacidosi diabetica, che spesso può rappresentare la manifestazione d'esordio.

Per la diagnosi precoce sarà sufficiente il monitoraggio clinico volto ad escludere segni/sintomi di esordio/peggioramento di diabete (poliuria, polidipsia, astenia) e il monitoraggio della glicemia al basale e per ogni ciclo durante tutto il trattamento e nel successivo follow-up fino a 6 mesi. Nel caso di sospetto clinico o laboratoristico, gli esami di laboratorio devono includere il dosaggio dei chetoni urinari/sierici, il calcolo del GAP anionico e un pannello metabolico (elettroliti sierici, azotemia e creatinina, bicarbonati, osmolarità plasmatica), il dosaggio degli anticorpi ICA (anti-insulina pancreatica) e GAD (anti-decarbossilasi dell'acido glutammico), il dosaggio dei livelli di C-peptide. In caso di diagnosi confermata sarà necessario instaurare immediatamente una terapia insulinica adeguata. In caso di esordio con chetoacidosi diabetica sarà necessario sospendere il trattamento fino al raggiungimento di un buon controllo glicemico.

Tossicità epatica

La tossicità epatica si verifica in genere in meno del 10% dei pazienti. [27] Con l'ipilimumab 3 mg/kg, si è verificata epatotossicità grave, pericolosa per la vita o fatale in (2%) pazienti, mentre con la monoterapia anti-PD1/PD-L1 l'incidenza di epatite di tutti i gradi era del 2,3%. Con l'associazione di ipilimumab e nivolumab, la sua incidenza era del 13%.

Molto spesso i pazienti sono asintomatici e l'unico indicatore di tossicità è l'aumento delle transaminasi. Un peggioramento del valore totale della bilirubina è raro e generalmente ancora

tardivo. Generalmente, la tossicità epatica inizia dopo circa 8-12 settimane di trattamento. Sebbene gli studi clinici abbiano escluso i pazienti con una storia di epatite B e C, questi pazienti sono stati trattati nella pratica clinica. Sebbene i dati siano pochi, la presenza di epatite virale pregressa non sembra aumentare il rischio di epatotossicità. [35,36] Prima di iniziare il trattamento con inibitori del punto di controllo immunitario è obbligatorio controllare la funzione epatica e richiedere marcatori HBV/ HCV. In tutti i pazienti con HBsAg positività è importante dosare il carico virale (HBV-DNA) per poter prendere un trattamento antivirale precoce in caso di elevato carico virale.

Nel caso di incremento delle transaminasi in corso di immunoterapia, è necessario escludere altre possibili cause di aumento degli enzimi epatici: consumo di alcol, farmaci concomitanti, epatiti da virus epatitici maggiori [epatite A (HAV), epatite B (HBV), epatite C (HCV), epatite E (HEV)] e minori [Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr Virus (EBV), Herpes simplex virus (HSV)], epatite autoimmune. Altrettanto importante è l'esecuzione di esami strumentali (ecografia, TC e RM) per indagare il coinvolgimento metastatico del fegato o la presenza di trombosi portale.

Quando le potenziali eziologie di danno epatico alternative rispetto all'immunoterapia sono state escluse, si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di eseguire una biopsia epatica nei soggetti candidati a trattamento con corticosteroidi sistemici, per valutare il grado di flogosi epatica ed escludere eventualmente altre cause di malattia epatica non emerse dagli esami precedentemente eseguiti. La biopsia, se possibile, dovrebbe essere eseguita prima di iniziare il trattamento con corticosteroidi, in quanto questi ultimi potrebbero inficiarne il risultato.

In caso di grado 1, l'aumento asintomatico delle transaminasi e il trattamento dell'iperbilirubinemia possono essere continuati, e i test di funzionalità epatica (LFTs) devono essere monitorati fino alla risoluzione. Le reazioni di grado 2 richiedono l'interruzione del trattamento del cancro fino alla risoluzione. La somministrazione orale di prednisone 1 mg/kg/giorno deve essere somministrata. In caso di eventi di grado 3/4, il trattamento deve essere interrotto definitivamente; sono necessari glucocorticoidi per via endovenosa ad alta dose (metil prednisone 2 mg/ kg/ die). Mycophenolate 500mg ogni 12 h deve essere considerato se gli enzimi epatici sono ancora elevati dopo 48 h di trattamento. Se non si verifica alcun miglioramento nei successivi 5-7 giorni, si consiglia di utilizzare tacrolimus al dosaggio di 0,10-0,15 mg/ kg/ giorno. In caso di epatite grave è fortemente consigliato di indirizzare il paziente ad un epatologo. [18]

Tossicità Polmonare

La polmonite è definita come infiammazione focale o diffusa del parenchima polmonare. In 19 studi la sua incidenza negli studi con anti-PD-1/PD-L1 mAbs ha variato dallo 0% al 10%. [37] mentre l'incidenza di pneumonite sintomatica con ipilimumab è solo dell'1%. [36] Circa il 7% dei pazienti

trattati con nivolumab più ipilimumab aveva una pneumonite, e solo l'1% era di grado 3 o 4. Diversi fattori, come danni polmonari preesistenti dovuti al carico tumorale, fumo, malattia polmonare ostruttiva cronica, fibrosi polmonare ed espressione variabile della PD-L1 nei tessuti polmonari normali, ma la causa di questa differenza è ancora sconosciuta. [29, 38,39] La tossicità polmonare deve essere considerata ogni volta che il paziente presenta sintomi di infezione respiratoria, di nuovo insorgenza della tosse o respiro sibilante. Nei pazienti sintomatici si raccomanda la TC torace e una visita pneumologica, nonché l'inizio della terapia con corticosteroidi per via orale o endovenosa; in caso di sintomi moderati-gravi deve essere valutata una broncoscopia diagnostica che permetterebbe di individuare una diffusa infiltrazione linfocitica. In caso di tossicità G1, con solo segni radiologici asintomatici, il trattamento deve essere sospeso 2-4 settimane fino alla risoluzione dei risultati radiografici. Se grado 2, la sospensione del trattamento è obbligatoria e corticosteroidi orali devono essere iniziati. In casi gravi o ricorrenti è ragionevole iniziare un trattamento endovenoso con 2 mg/kg di metilprednisolone o equivalente e interrompere definitivamente il trattamento con punti di controllo immunitario. [18] Se non si ottiene alcun miglioramento dopo 48 ore, si deve prendere in considerazione la dipendenza da infliximab 5 mg/kg o micofenolato mofetil IV 1 g due volte al giorno o IVIG per 5 giorni o ciclofosfamide. [18]

Sebbene rari, sono stati documentati casi di sarcoidosi polmonare in pazienti trattati con checkpoint immunitario. Spesso si tratta di condizioni asintomatiche che si risolvono spontaneamente con la sospensione del trattamento. [40]

Tossicità renale

Sono stati riportati casi di insufficienza renale sia nei pazienti trattati con ipilimumab che in quelli in terapia con anti-PD-/PD-L1 che in combinazione. [40,41] Gli inibitori del checkpoint immunitario possono causare una lesione renale acuta che si presenta simile ad altre nefriti tubulo interstiziali indotta da farmaci. Insufficienza renale acuta (AKI) si è verificata più frequentemente nei pazienti trattati con nivolumab + ipilimumab (4,9%) rispetto ai pazienti trattati con anti monoterapia PD1. Il segnale più comune di AKI era aumento della creatinina sierica, che si verifica nel 100% dei pazienti. Anche la piruria (68%) e l'ematuria (16%) sono state frequentemente osservate nei pazienti con insufficienza renale. In caso di sospetto di insufficienza renale immunitaria, si deve consultare il nefrologo e fare una biopsia, se possibile. In caso di 2/3 grado il trattamento di tossicità dovrebbe essere sospeso e terapia con steroidi è raccomandata. Il trattamento può essere ripreso in caso di miglioramento al grado 1. Alte dosi di corticosteroidi e l'interruzione definitiva sono raccomandati in caso di tossicità G4. [18]

Tossicità Neurologica

L'incidenza complessiva di qualsiasi grado di neurotossicità è del 3,8% con anticorpi anti-CTLA4, del 6,1% per gli anticorpi anti-PD1 e del 12,0% con la loro combinazione. Tuttavia, la maggior parte di questi eventi avversi (EA) erano di grado 1 e 2 e consistevano in sintomi non specifici come mal di testa (55%), disgeusia (13%) o vertigini (10%). L'incidenza di EA di grado 3/4 era dell'1% per tutti i tipi di trattamento. In base all'area del sistema nervoso coinvolta, la neurotossicità può essere classificata in encefalopatia, mielopatia, meningite pura, meningo-radiculite, sindrome di Guillain-Barré, neuropatia periferica e sindrome miastenica. Lo spettro dei sintomi neurologici appariva altamente eterogeneo, includendo mal di testa, febbre, stanchezza o debolezza, confusione, problemi di memoria, sonnolenza, allucinazioni, convulsioni e rigidità del collo.

In letteratura sono stati riportati diversi casi di tossicità grave, come la sindrome reversibile da encefalite posteriore, la sindrome di Guillain-Barré (GBS), la miastenia gravis (MG), la mielite trasversa e la polineuropatia demielinizzante. Tutte le gravi irAE neurologiche devono essere trattate con corticosteroidi ad alte dosi e deve essere consultato un neurologo per una diagnosi differenziale e una terapia aggiuntiva. In caso di MG di grado 3/4, è necessario aggiungere IVIG 2g/Kg o la plasmateresi per 5 giorni ai corticosteroidi. Per la GBS, i corticosteroidi non sono indicati; tuttavia, in caso di GBS correlata agli ICI, è ragionevole un tentativo di metilprednisolone 1-2 mg/Kg. Inoltre, sono indicati IVIG al dosaggio di 0,4 g/Kg/d per 5 giorni o plasmateresi. Per la neuropatia periferica grave è necessario procedere come per la GBS. In caso di meningite asettica o encefalite è necessaria una puntura lombare per escludere infezioni. Si raccomanda il trattamento con metilprednisolone 1-2 mg/Kg in aggiunta a IVIG 2g/Kg per 5 giorni.

Sono stati riportati in letteratura casi di miosite infiammatoria. Un caso era più coerente con la dermatomiosite, con debolezza muscolare prossimale, eruzione cutanea eliotropica e segno a V sul collo e un livello elevato di creatinasi (CK). L'altro caso si è verificato dopo terapia con nivolumab. Questo paziente presentava coinvolgimento dei muscoli respiratori insieme a debolezza muscolare prossimale e un CK elevato. In entrambi i pazienti hanno ricevuto trattamento con corticosteroidi con completa risoluzione dell'evento. Una miosite di grado 5 è avvenuta con pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane nello studio adiuvante Keynote 054. In caso di miosite di grado 3/4, oltre agli alti dosaggi di corticosteroidi, si dovrebbe considerare la plasmateresi o la terapia IVIG. La terapia immunosoppressiva, come il metotrexato, l'azatioprina o il micofenolato mofetile, può essere utilizzata se i sintomi e i risultati di laboratorio non migliorano o peggiorano dopo 4-6 settimane.

Mialgia e debolezza muscolare sono state riportate come eventi avversi negli studi clinici. La mialgia è stata osservata nel 2%-18% dei partecipanti agli studi con nivolumab e ipilimumab, mentre la debolezza muscolare è stata riportata nell'1%-12% dei pazienti.

Tossicità Reumatologica

L'artralgia e l'artrite sono le irAE reumatiche e muscoloscheletriche più comunemente riportate con il trattamento con checkpoint immunitari. L'incidenza di artralgia secondaria agli anti PD1/PD-L1 negli studi di fase III varia dal 5% al 16%. Tassi simili sono stati riportati con la monoterapia con ipilimumab. Nella terapia combinata, il tasso di incidenza dell'artralgia era di circa il 10%. Una serie di casi di 9 pazienti trattati con ICIs che hanno sviluppato un'artrite infiammatoria è stata recentemente pubblicata. La presentazione clinica era variabile, coinvolgendo articolazioni grandi e piccole con o senza coinvolgimento sistemico (colite, uretrite) e rilevazione di autoanticorpi. I pazienti sono stati trattati con corticosteroidi e pochi di loro hanno richiesto metotrexato e/o anti TNF. La stessa serie di casi ha riportato anche 4 pazienti che hanno sviluppato la sindrome di Sicca durante la terapia con checkpoint. Tre di loro avevano ANA positivi e uno con basso titolo di anticorpi SSB. I sintomi di secchezza della bocca erano più gravi rispetto alla secchezza oculare in tutti e 4 i pazienti. Tutti i pazienti erano negativi per gli anticorpi Ro. Un paziente era positivo agli anticorpi La/SS-B e aveva parotite trattata con 6 settimane di prednisone con completa risoluzione dei sintomi.

La vasculite è una rara irAE. Due casi di arterite a cellule giganti dopo ipilimumab per melanoma sono stati descritti, confermati da biopsie dell'arteria temporale e trattati con corticosteroidi orali. È stata anche rilevata vasculite a singolo organo da ICIs, come la vasculite retinica con pembrolizumab e la vasculite uterina con ipilimumab.

Tossicità Cardiologica

La cardiotossicità è raramente riportata come irAE negli studi clinici con ICIs. Tuttavia, diversi casi sono stati riportati in letteratura con diverse manifestazioni di sindromi cardiache immuno-correlate osservate, tra cui miocardite, pericardite, aritmie, cardiomiopatia, fibrosi cardiaca, insufficienza cardiaca e arresto cardiaco, ed è più comune con la terapia combinata anti-CTLA-4/anti-PD-(L)1. Basandosi su dati di un registro multicentrico, la miocardite è stata osservata più spesso nei pazienti che ricevevano terapia combinata ICI e in quelli con diabete. Un'analisi recente del database dell'OMS ha rivelato 101 segnalazioni individuali di sicurezza di miocardite grave dopo l'inizio della terapia con ICI. Di questi casi, il 57% aveva ricevuto monoterapia anti PD-1 e il 27% terapia combinata PD-1/PD-L1 più inibitore CTLA-4. Patologie cardiovascolari preesistenti sono state identificate in più della metà dei pazienti (5/8) in una serie di casi. La co-occorrenza con irAE non cardiaci è stata

osservata in oltre il 50% dei pazienti. I corticosteroidi e/o le misure di supporto hanno aiutato a migliorare i sintomi nella maggior parte dei casi, sebbene si siano verificati casi di cardiotoxicità permanente e decessi nonostante l'intervento. È necessario considerare un ECG di base e una valutazione individualizzata in consultazione con un cardiologo come indicato. È opportuno considerare test periodici per i pazienti con baseline anormale o sintomi. Una volta sospettata una irAE cardiaca, è raccomandata una consultazione immediata con un cardiologo e un monitoraggio a livello di terapia intensiva. La valutazione dovrebbe includere il monitoraggio telemetrico e l'elettrocardiogramma. I test di laboratorio raccomandati includono biomarcatori cardiaci (livelli di creatinina chinasi e troponina) e biomarcatori infiammatori (velocità di eritrosedimentazione, livello di proteina C-reattiva e conteggio WBC). Oltre al trattamento con corticosteroidi ad alte dosi, ci sono pochi dati per suggerire la terapia ottimale successiva in caso di fallimento degli steroidi. Le opzioni terapeutiche per i casi gravi (grado 3) o pericolosi per la vita (grado 4) sono le stesse data la rapida progressione delle irAE cardiache. Se non si nota alcun miglioramento entro 24 ore, si dovrebbe considerare l'aggiunta di altri potenti agenti immunosoppressivi; l'anticorpo antitimocita (ATG) è la prima opzione. Altri farmaci sono infliximab, IVIG o micofenolato mofetile.

Tossicità Pancreatica

Nei trial clinici con anti-CTLA4 e anti-PD1 è stato frequentemente rilevato un aumento asintomatico dell'amilasi e della lipasi sieriche. Il trattamento non è indicato a meno che non ci siano sintomi o segni di pancreatite.

Tossicità Oculare

La tossicità oculare correlata al sistema immunitario è rara e si manifesta come infiammazione in vari segmenti anatomici dell'occhio, inclusi cheratite ulcerativa, sindrome dell'occhio secco, episclerite, uveite (anteriore e posteriore), retinopatia (sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada e distacchi sierosi) e coroidopatia. Non ci sono raccomandazioni riguardanti il monitoraggio oftalmologico di routine durante la terapia con inibitori del checkpoint, ma i pazienti devono essere informati sull'importanza di segnalare tempestivamente eventuali sintomi visivi. Gli eventi oculari di grado 1 rispondono bene al trattamento con steroidi topici, spesso senza lasciare sequele a lungo termine. I corticosteroidi orali sono riservati agli eventi di grado 2 e 3. Tutti i pazienti devono essere inviati a un oftalmologo.

Tossicità Ematologica

Sebbene la frequenza delle tossicità ematologiche sia bassa, spesso sono clinicamente gravi e pericolose per la vita. Sono stati documentati casi di aplasia, neutropenia, trombocitopenia e anemia emolitica con ICIs. In caso di eventi lievi, i farmaci dovrebbero essere continuati e solo un attento

follow-up è richiesto. In caso di tossicità di grado 2 si raccomanda di sospendere l'infusione e iniziare una bassa dose di corticosteroidi, mentre in caso di grado 3 è indicata una alta dose di metilprednisolone e gli ICI verranno definitivamente sospesi. Per le tossicità di grado 2 e superiori è fortemente raccomandata una consulenza ematologica.

Tossicità Immuno-Ematologica

Sebbene la frequenza delle tossicità ematologiche sia bassa, spesso sono clinicamente gravi e pericolose per la vita. Sono stati documentati casi di aplasia, neutropenia, trombocitopenia e anemia emolitica con ICI. In caso di eventi lievi, i farmaci dovrebbero essere continuati e solo un attento follow-up è richiesto. In caso di tossicità di grado 2 si raccomanda di sospendere l'infusione e iniziare una bassa dose di corticosteroidi, mentre in caso di grado 3 è indicata una alta dose di metilprednisolone e gli ICI verranno definitivamente sospesi. Per le tossicità di grado 2 e superiori è fortemente raccomandata una consulenza ematologica.

Le complicanze ematologiche sono più frequenti dopo inibitore di PD-1 e sono perlopiù episodi di citopenia unilineare o bilineare, sebbene siano stati descritti rari casi di emofilia acquisita, porpora trombotica trombocitopenica e sindrome emofagocitica. L'anemia è la principale complicanza e la forma emolitica autoimmune (AEA) è la più frequente e temibile e va conosciuta e monitorata per permettere un trattamento tempestivo, spesso salvavita.

L'AEA è causata da un attacco immune contro gli eritrociti, ha un'incidenza di 0,8-3/100,000 abitanti per anno e può essere secondaria ad una serie di condizioni, tra cui numerose infezioni, altre patologie autoimmuni, sindromi linfoproliferative, tumori solidi, e immunodeficienze. Numerosi farmaci possono associarsi allo sviluppo di AEA, sia tramite la produzione di anticorpi farmaco dipendenti che attivano la risposta autoimmune solo in presenza del farmaco, sia per lo sviluppo di anticorpi farmaco-indipendenti che scatenano la risposta immune in assenza del farmaco interessato.

La diagnosi viene posta grazie al test di Coombs, anche detto test dell'antiglobulina diretto (TAD), che è in grado di dimostrare la presenza degli autoanticorpi adesi alla superficie degli eritrociti. In base alla positività del TAD, alla classe anticorpale dell'autoanticorpo patogenetico e al suo range termico di agglutinazione e lisi, è possibile classificare le AEA in forme calde (tipicamente TAD+ per IgG e più raramente anche per frazioni del complemento a basso titolo, con optimum termico prossimo ai 37°C), forme fredde (malattia da crioagglutinine di classe IgM con range termico da 0 a 34°C e TAD+ per la frazione C3d del complemento e autoagglutinazione a 20°C positiva), forme miste (TAD+ per IgG e C3d ad alto titolo e autoagglutinazione a 20°C positiva), e forme atipiche (forme mediate da IgA, da IgM con range termico prossimo ai 37°C o TAD negative). La classe, il

range termico, l'affinità dell'autoanticorpo e la sua efficienza nel legare il complemento rendono conto dell'attività di malattia. Tuttavia alla patogenesi dell'AEA partecipano molti altri attori, quali numerose cito- chemochine, la tossicità cellulare dipendente dall'anticorpo (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) e le cellule effettrici dell'immunità cellulo-mediata, quali i linfociti T CD8+ e le cellule natural killer. Numerose nuove molecole biologiche utilizzate in oncologia e oncoematologia possono provocare AEA. Infatti, sebbene l'AEA sia generalmente considerata una patologia benigna e di semplice gestione clinica, i casi più gravi (circa 20-30% negli studi retrospettivi, in particolare forme miste, atipiche e calde con TAD+ per IgG e C) sono spesso refrattari a più linee di terapia e presentano un aumentato rischio di eventi trombotici, con una mortalità complessiva dell'11%.

Il 10% delle AEA resta Coombs negativa e la diagnosi è di esclusione e si avvale della risposta allo steroide empirico. Le raccomandazioni più recenti consigliano di trasfondere in caso di valori di Hb <7,0 g/dl aumentando o riducendo la soglia in base alle comorbidità e allo stato clinico del paziente (es. cardiopatia, insufficienza respiratoria, febbre ecc.) e alla sintomatologia (ipotensione e tachicardia) dipendente anche dalla rapidità di instaurazione dell'anemia. Va ricordato tuttavia, che circa 1/3 dei pazienti non risponde alla trasfusione (mancato incremento di Hb post trasfusionale) per varie ragioni tra cui la reattività degli auto- o degli alloanticorpi, ma anche per cause meccaniche legate al flusso turbolento nell'anemia grave.

Dal punto di vista terapeutico, è raccomandata la sospensione del CPI e l'introduzione di una terapia steroidea a dosaggio pieno (1.5 mg–2 mg/kg al giorno) o equivalente.

Il supporto trasfusionale, le immunoglobuline endovena e la plasmaferesi possono aiutare nel trattamento dei casi gravi iper-emolitici. La mortalità della AEA post CPI può raggiungere il 17% e risulta perlopiù legata ad un'insufficienza multiorgano ma anche ad un ritardo diagnostico. Quest'ultimo risiede in parte all'alto numero di casi di AEA Coombs negativi e all'ampia diagnosi differenziale dell'anemia in questi pazienti già fragili e pretrattati.

Il rischio di alloimmunizzazione va comunque considerato e prevenuto, laddove la condizione clinica lo permetta, scegliendo emazie il più possibile compatibili tramite estesa fenotipizzazione del paziente. Questo permetterà di evitare reazioni trasfusionali alloimmuni a successive trasfusioni. Se l'aumentata distruzione è il cardine patogenetico dell'AEA, un altro attore fondamentale è il compenso midollare, rappresentato dalla reticolocitosi (da esprimersi in valore assoluto) che permette la progressiva restituzione dei valori di Hb al ridursi del tasso di emolisi. Le terapie di supporto mirano proprio a sostenere la “crisi reticolocitaria” e includono anzitutto, la supplementazione vitaminica

(B12 e folati) e marziale. L'acido folico in particolare va somministrato anche in caso di assenza di deficit. Un recente studio su 47 pazienti con AEA cronica sottoposti a valutazione osteomidollare, ha evidenziato come in oltre un terzo dei casi siano presenti ipercellularità, diseritropoiesi e fibrosi reticolinica. Tali caratteristiche accomunano l'AEA cronica alle sindromi da insufficienza midollare tipo mielodisplasia (MDS). In quest'ultime l'eritropoiesi inefficace vede nell'utilizzo dell'eritropoietina ricombinante la principale strategia terapeutica.

I tests pre-trasfusionale sono una pietra miliare nella pratica della trasfusione di sangue sicura.

I componenti del test pre-trasfusionale consistono nella determinazione del gruppo sanguigno del ricevente e del donatore e del fenotipo Rh, rilevamento degli anticorpi eritrocitari nel plasma del donatore e del ricevente, selezione di unità ematiche compatibili inclusa la tipizzazione estesa oltre ABO/Rh quando clinicamente vengono identificati alloanticorpi significativi e, infine, si conferma la compatibilità mediante crossmatching sierologico. L'interferenza con i test pre-trasfusionali può portare a compromissione della sicurezza trasfusionale, approfonditi esami e ritardi nella fornitura di unità RBC compatibili.

Una nuova generazione di farmaci anticorpali monoclonali come l'anti-cluster di differenziazione (CD)-38 e Anti-CD47 prendono di mira antigeni espressi da tumori maligni ematologici ma anche antigeni espressi dai globuli rossi. Il più conosciuto è l'Anti-CD38 anticorpo monoclonale daratumumab, mirato al mieloma multiplo. Daratumumab è un Anticorpo umanizzato monoclonale IgG1 κ che si lega all'antigene CD38, una proteina di superficie altamente espressa nelle cellule di mieloma multiplo (MM). L'antigene CD38 umano è una glicoproteina transmembrana di tipo II da 46 kDa che funge da ADP-ribosile ciclasi. Oltre alla sua espressione sulle plasmacellule e cellule di mieloma maligno, CD38 è anche espresso a basso livelli su altre cellule ematopoietiche, inclusi globuli rossi e cellule epiteliali. La sua espressione può essere stimolata da citochine proinfiammatorie in pazienti oncologici.

Tale farmaco causa positività al test di Coombs indiretto. La positività mediata da daratumumab al test di Coombs indiretto può persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima infusione di daratumumab. Deve essere riconosciuto che daratumumab legato ai globuli rossi può mascherare la rilevazione di anticorpi verso antigeni minori nel siero del paziente. La determinazione del gruppo sanguigno ABO e del fattore Rh non viene tuttavia influenzata. I pazienti devono essere tipizzati e sottoposti a screening adeguato prima di iniziare il trattamento con daratumumab. dovrebbe essere considerato il fenotipo esteso del paziente.: gruppo sanguigno (test diretto, ricerca degli antigeni eritrocitari e test indiretto su siero per la ricerca di anticorpi naturali isoagglutinine), Fattore e Fenotipo Rh, ricerca antigene

Kell e Test di Coombs diretto e indiretto per la ricerca di eventuali Anticorpi Irregolari anti eritrocitari, così come definito dalla pratica locale.

La genotipizzazione dei globuli rossi non è influenzata da daratumumab e può essere effettuata in qualsiasi momento.

In caso di trasfusione pianificata è necessario rendere nota ai centri trasfusionali l'inizio del trattamento con DARA che interferisce con il test dell'antiglobulina indiretto. Se è necessaria una trasfusione di emergenza, possono essere somministrati globuli rossi AB0/RhD-compatibili non-cross-matched secondo la procedura del centro trasfusionale. I metodi per attenuare l'interferenza di daratumumab comprendono il trattamento dei globuli rossi con reagenti riducente come il ditiotreitolo (DTT) per rompere il legame di daratumumab dai globuli rossi o altri metodi validati localmente. Poiché anche il sistema Kell dei gruppi sanguigni è sensibile al trattamento con DTT, devono essere fornite unità Kell negative dopo esclusione o identificazione di alloanticorpi qualora si impieghino globuli rossi trattati con DTT. In alternativa, possono essere prese in considerazione anche la fenotipizzazione o la genotipizzazione.

L'antigene CD 47 è una glicoproteina transmembrana ed è altamente espresso sulla membrana dei globuli rossi come componente del complesso Rh e sulla membrana piastrinica. Anemia e trombocitopenia sono gli eventi avversi (AE) più comuni associati alla terapia con anticorpi monoclonali anti CD47. I globuli rossi D negativi (ce/ce) hanno la più alta espressione di CD 47 rispetto a quelli D positivi (DcE/DcE). Nei soggetti con fenotipo raro Rh Null il CD 47 non è rilevabile.

La quantità di Ag CD 47 diminuisce con l'età dei GR ed è considerato un marker di senescenza cellulare.

In oncologia il CD47 è stato inizialmente scoperto come un antigene tumorale nel cancro ovarico umano, e in seguito è stato trovato sovraespresso in vari linfomi e tumori ematologici, come i linfomi non-Hodgkin (NHL), il linfoma a cellule T, la leucemia mieloide acuta (LMA) e la sindrome mielodisplastica (MDS).

L'anti CD47 è un Ab umanizzato IgG4 e ha un ruolo nella fagocitosi per la regolazione dei processi cellulari attraverso i macrofagi.

Le due strategie diagnostiche per neutralizzare l'interferenza del farmaco sono:

-utilizzo di metodiche o sieri antiglobuline prive di reattività anti IgG4

-adsorbimenti ripetuti con emazie o con piastrine al fine di ridurre la concentrazione dell'anticorpo

La tipizzazione genomica è raccomandabile nei casi in cui non sia possibile una ricostruzione certa dell'anamnesi trasfusionale (consultabile nel sistema gestionale) e nei casi TCD positivo o recente trasfusione (entro 3 mesi).

Negli altri casi è indicata la tipizzazione sierologica in base all'organizzazione della struttura trasfusionale.

Gli Ab monoclonali ad uso terapeutico se da un lato permettono di ottenere significativi miglioramenti in termini di sopravvivenza e di riduzione della tossicità dall'altro lato hanno un grosso impatto sui tests pre trasfusionali in quanto possono legarsi ad antigeni espressi non solo sulle cellule neoplastiche ma anche espressi sulla membrana dei globuli rossi creando interferenze con i diversi metodi utilizzati per i tests immunoematologici. Difficoltà nella tipizzazione gruppo ematica, nella ricerca degli anticorpi irregolari eritrocitari e nella compatibilità donatore ricevente può richiedere tempo per garantire una assistenza trasfusionale rapida, sicura ed efficace.

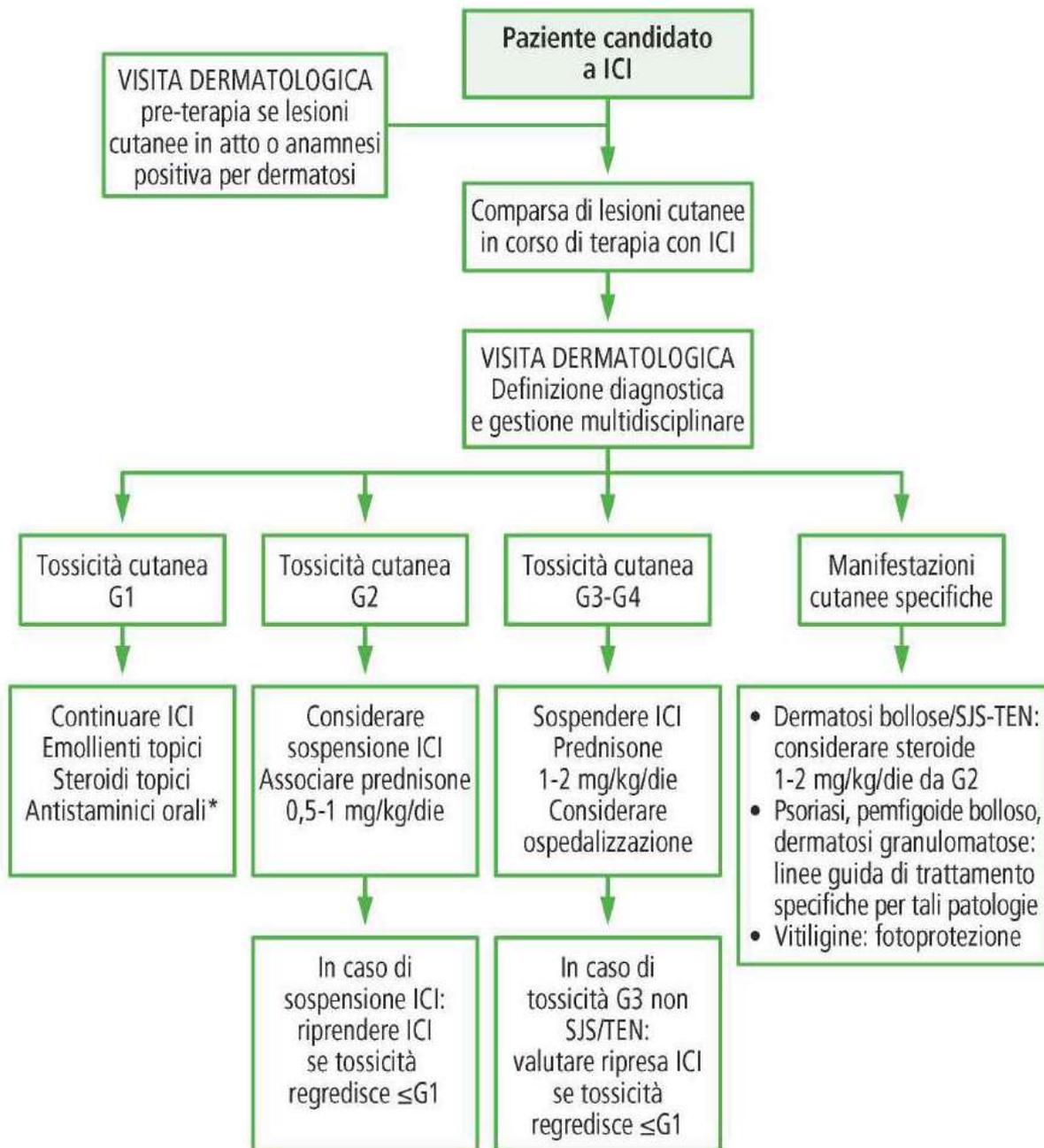
La diagnosi di trombocitopenia immunomediata (ITP) può risultare difficoltosa perché il quadro clinico è sovrapponibile alle piastrinopenie immunitarie di altra natura (infezioni, malattie linfoproliferative, malattie autoimmuni, farmaci). Verosimilmente si tratta di una piastrinopenia da distruzione su base immune, secondaria alla produzione di autoanticorpi diretti contro le proteine della membrana piastrinica e contro i megacariociti; recenti acquisizioni nella comprensione della patogenesi della ITP, inoltre, rendono sempre più evidente anche un coinvolgimento dell'immunità cellulo-mediata nella disregolazione immune che caratterizza la patologia. Deve essere sospettata in ogni caso di piastrinopenia inspiegabile di nuova insorgenza nei pazienti in corso di trattamento con ICI, soprattutto se isolata con i restanti parametri emocromocitometrici nella norma. Il tempo di insorgenza è variabile, solitamente entro 12 settimane dall'inizio dell'immunoterapia, ma può comparire a distanza di molti mesi dopo la sospensione della terapia. Le manifestazioni cliniche sono tipicamente emorragiche e si manifestano con la comparsa di petecchie, prevalentemente localizzate negli arti inferiori. Quando le piastrine raggiungono un livello particolarmente basso, con valori nell'ordine di 5000-10.000/ μ l, possono manifestarsi emorragie di vario livello conepistassi, gengivorragie o a carico del tratto gastrointestinale o genitourinario. La terapia è finalizzata alla prevenzione dell'emorragia intracranica e delle altre emorragie gravi, alla riduzione del rischio di anemizzazione importante, secondaria a grave sanguinamento e al mantenimento di uno stile di vita adeguato.

Il valore di piastrine che definisce le piastrinopenie è di 100.000 piastrine/mmc;

La Linfoistocitosi Emofagocitica (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH) è una patologia potenzialmente letale caratterizzata dall'attivazione incontrollata della risposta immunitaria mediata dai linfociti T citotossici, dalle cellule "Natural killer" (NK) e dai macrofagi, causando sintomi e segni infiammatori sistemici. HLH si distingue da altri disturbi infiammatori per la smisurata risposta immunologica caratterizzata dalla iperproduzione di citochine con lesioni a carico di più organi. Nella forma acquisita, secondaria a neoplasie, farmaci, infezioni tra i vari sintomi è presente la citopenia febbrile, almeno due linee cellulari: anemia e piastrinopenia da consumo (emofagocitosi da citochine IL1, TNF alfa e IL-16) e infiltrazione cellule immuni attivate).

Algoritmi

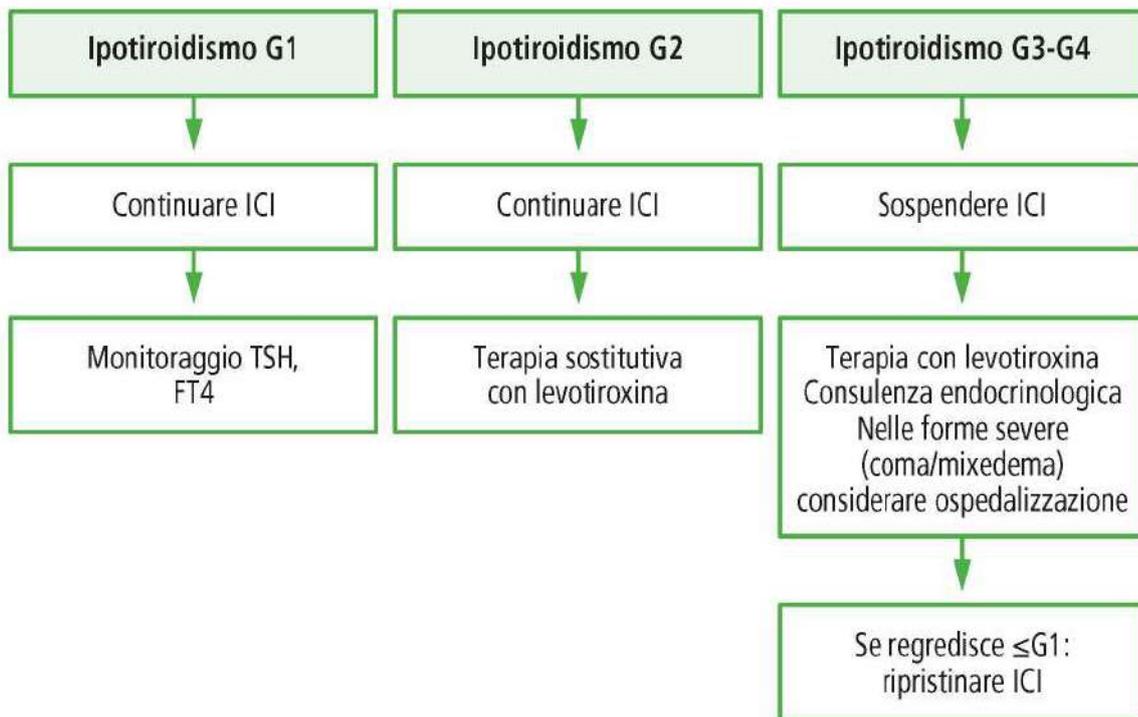
ALGORITMO 1: TOSSICITÀ CUTANEA



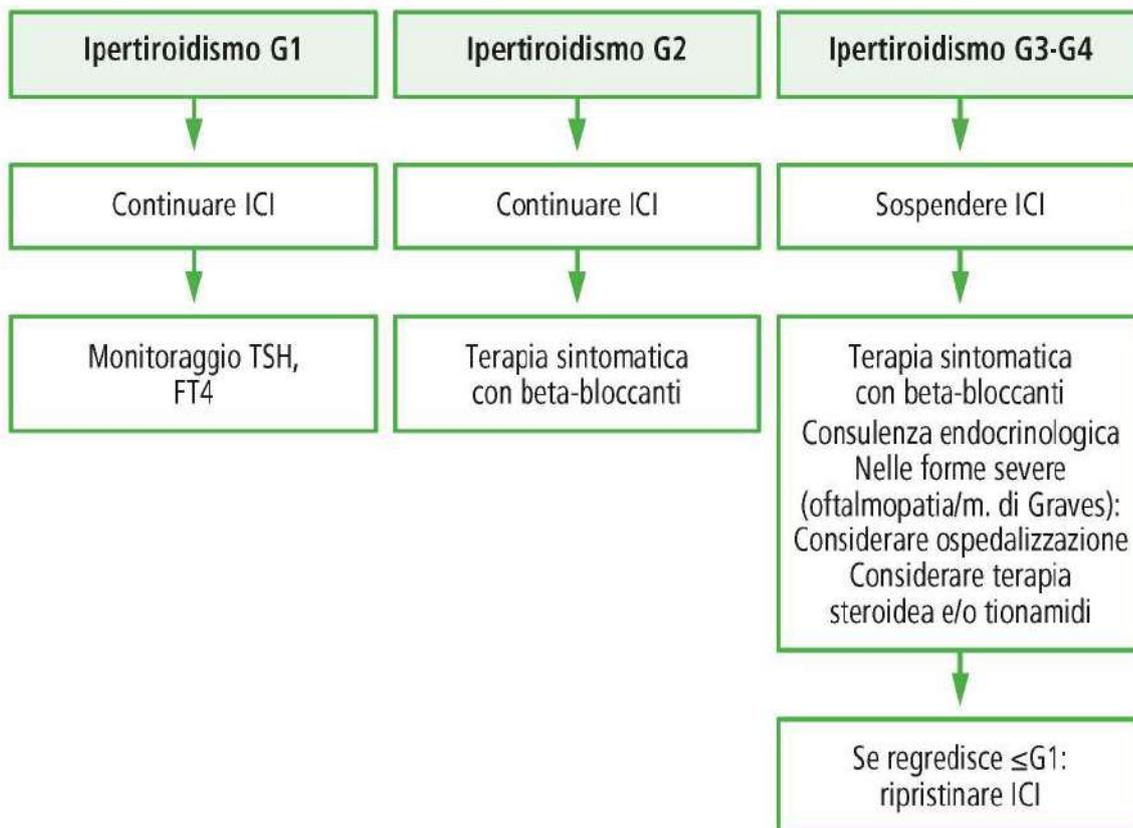
SJS/TEN= *sindrome di Stevens-Johnson, Toxic Epidermal Necrolysis.*

*Per la gestione del prurito vi sono evidenze a supporto dell'uso di GABA agonisti, aprepitant o omalizumab; tali farmaci tuttavia non hanno in Italia specifica indicazione al trattamento di tossicità cutanea da ICI, e il loro utilizzo con questa indicazione è da considerarsi off-label.

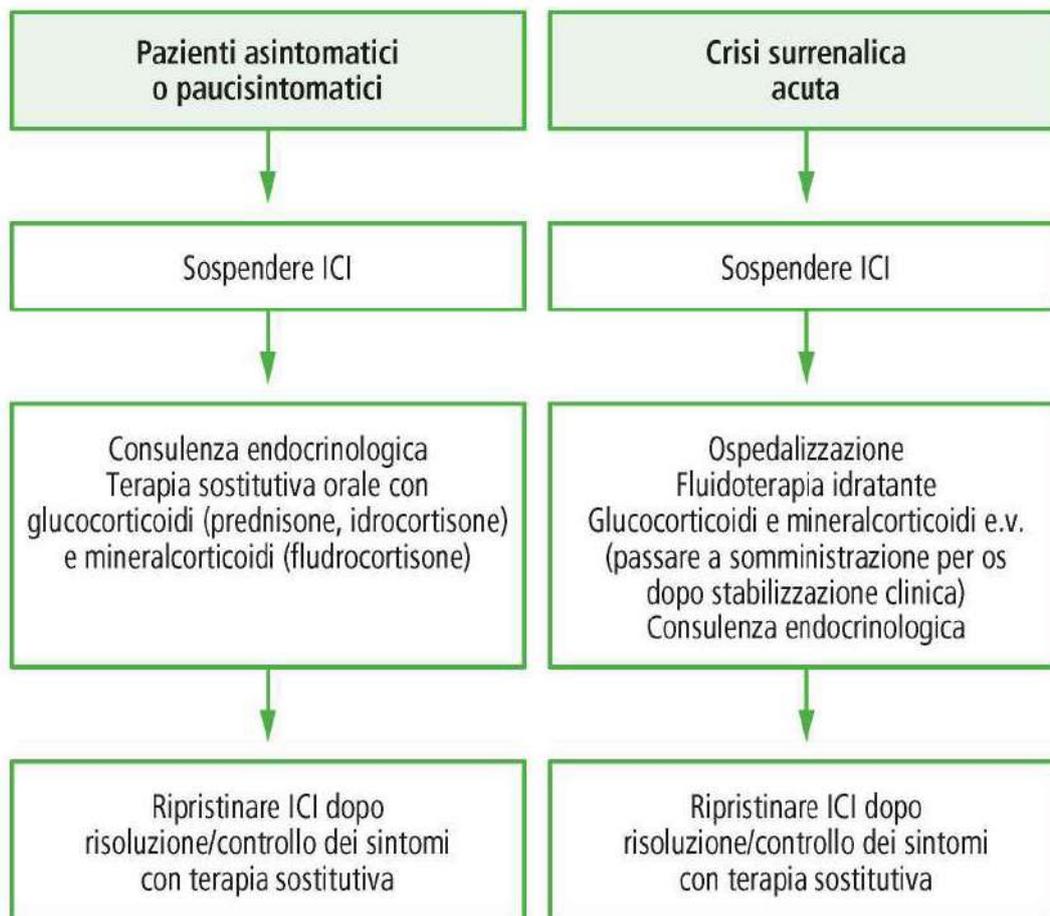
ALGORITMO 2: IPOTIROIDISMO



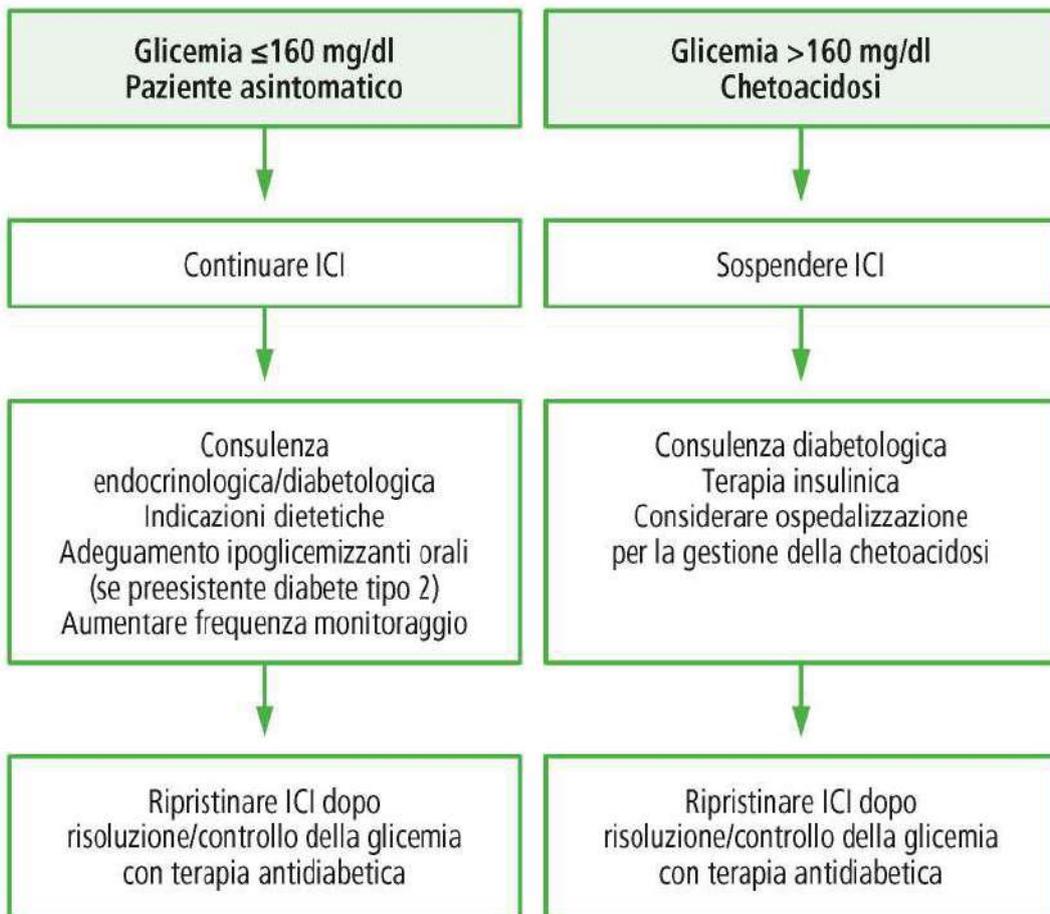
ALGORITMO 3: IPERTIROIDISMO



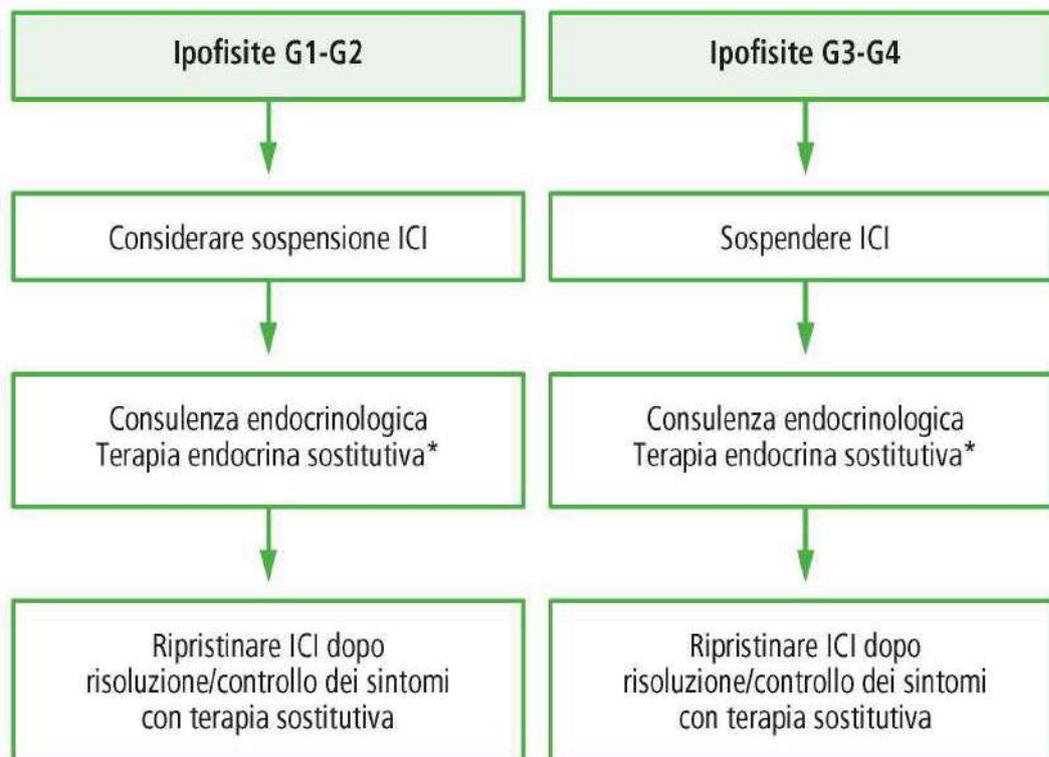
ALGORITMO 4: DISORDINI DELLA GHIANDOLA SURRENALICA



ALGORITMO 5: DIABETE

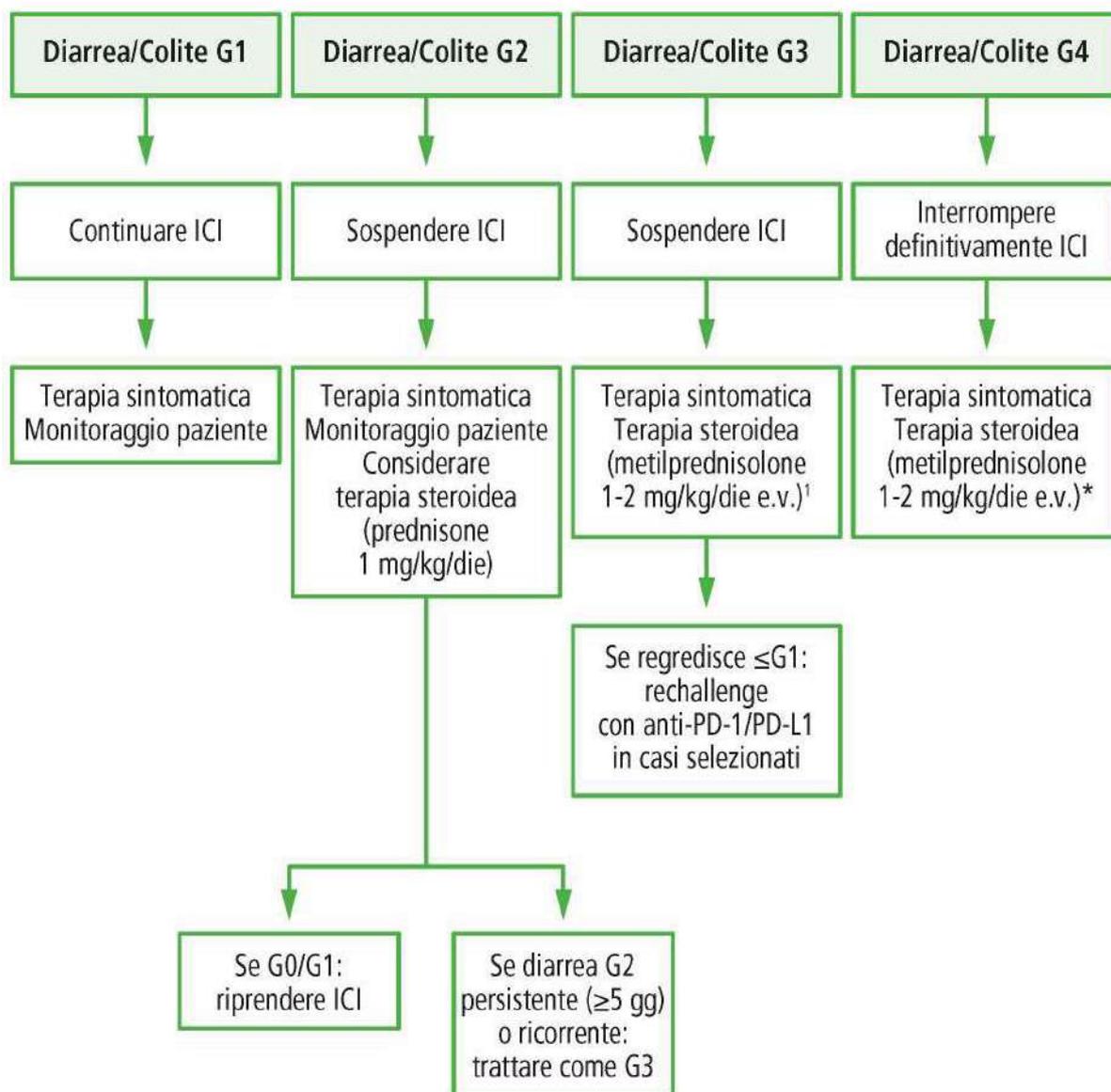


ALGORITMO 6: IPOFISITE



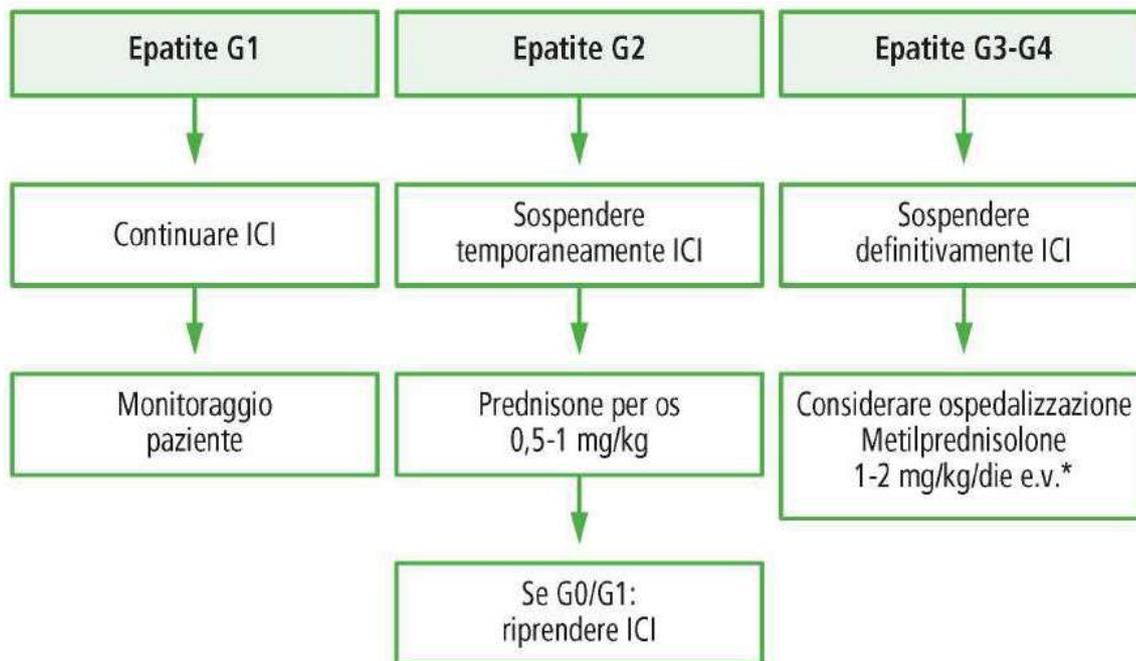
**La terapia steroidea ad alte dosi generalmente non è raccomandata. Può essere presa in considerazione in quei pazienti che presentano cefalea/deficit visivi di grado severo.*

ALGORITMO 7: DIARREA/COLITE



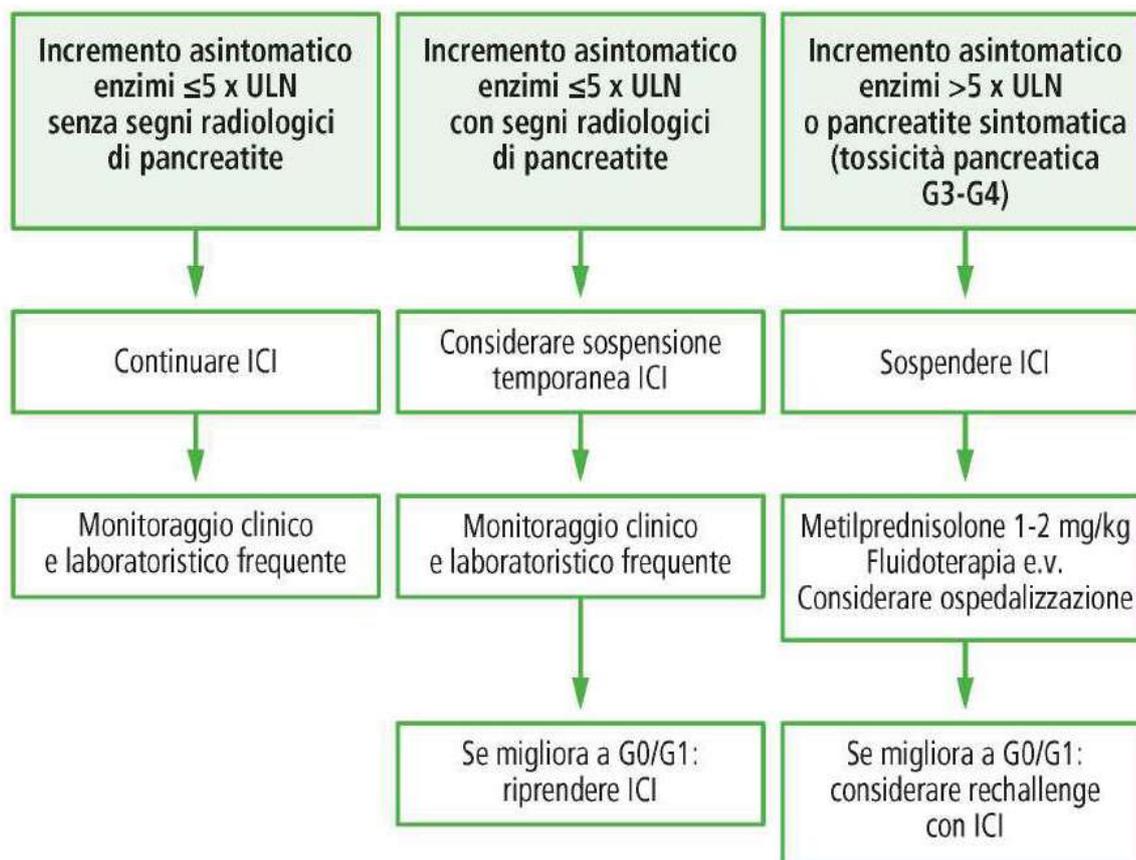
**Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroido-refrattari di infliximab e vedolizumab. Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento di diarrea/colite immunocorrelata da ICI, per cui il loro impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label.*

ALGORITMO 8: EPATITE

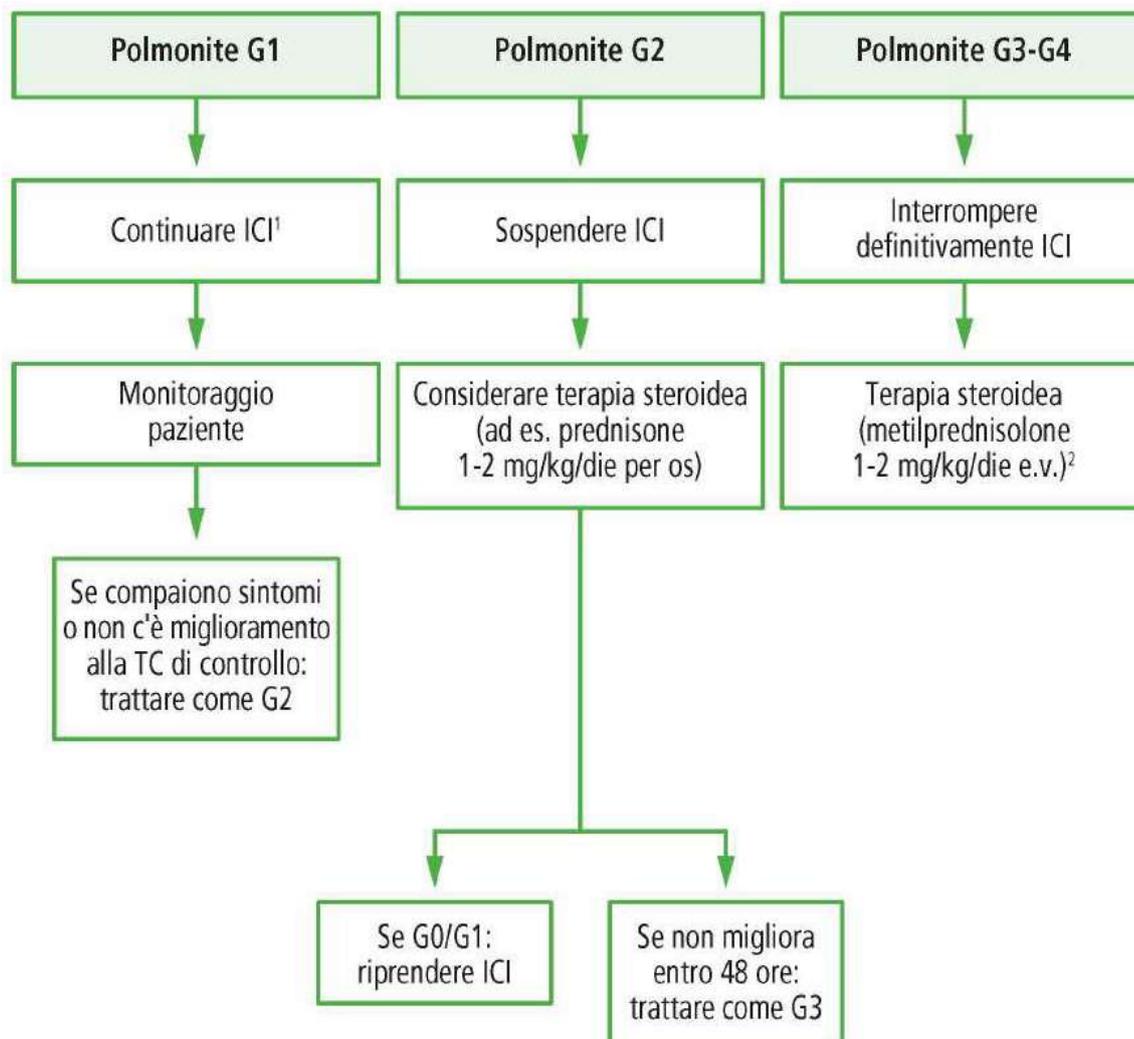


**Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroideo-refrattari di altri agenti immunosoppressori (micofenolato, azatioprina). Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento di epatite immunocorrelata da ICI, per cui il loro impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label.*

ALGORITMO 9: TOSSICITÀ PANCREATICA



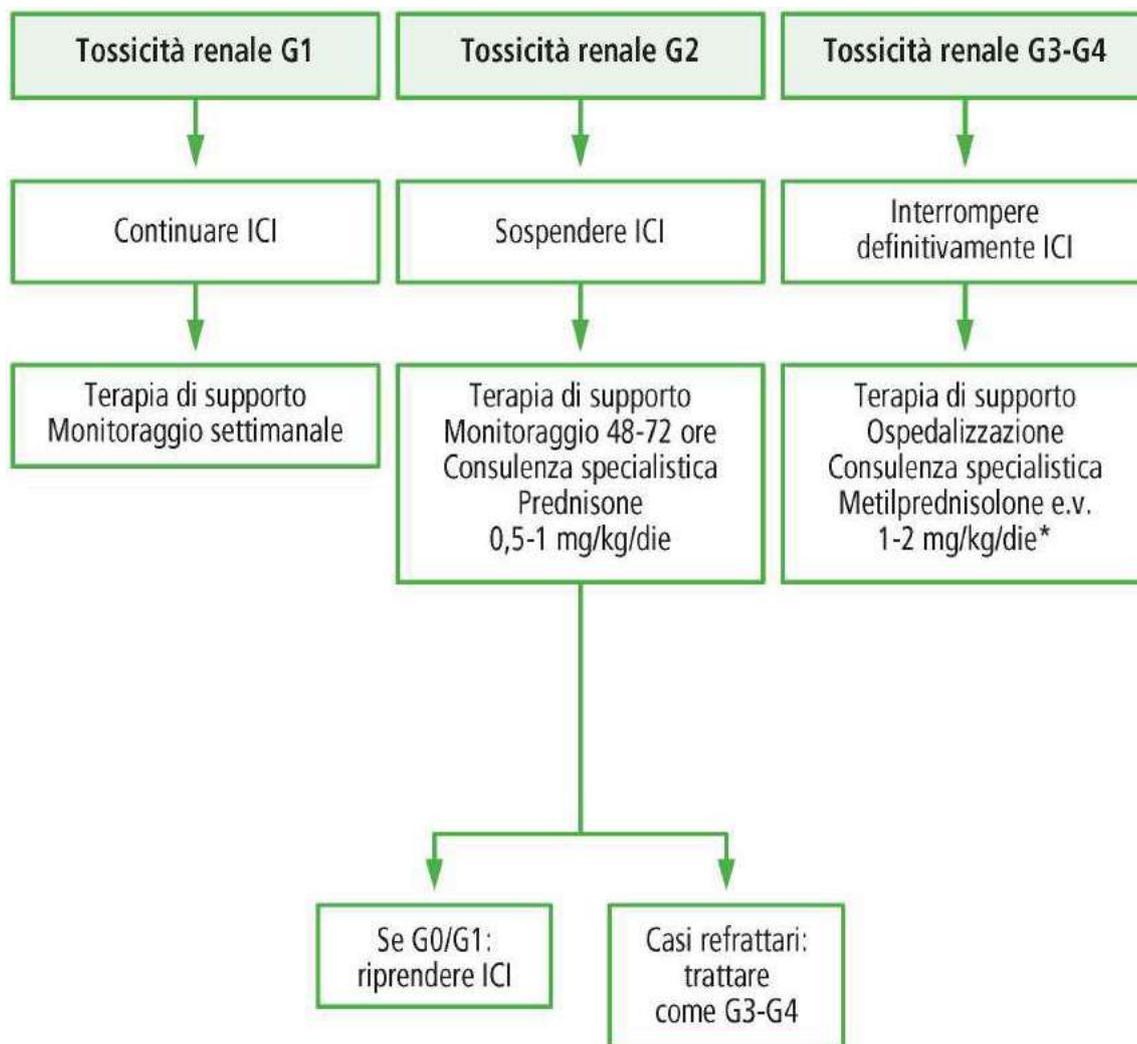
ALGORITMO 10: POLMONITE



1. Considerare sospensione temporanea in casi selezionati (pazienti con infiltrato infiammatorio esteso oltre un lobo del polmone o oltre il 25% del parenchima polmonare, o pazienti con concomitanti patologie polmonari che sono a maggior rischio di sviluppare insufficienza respiratoria).

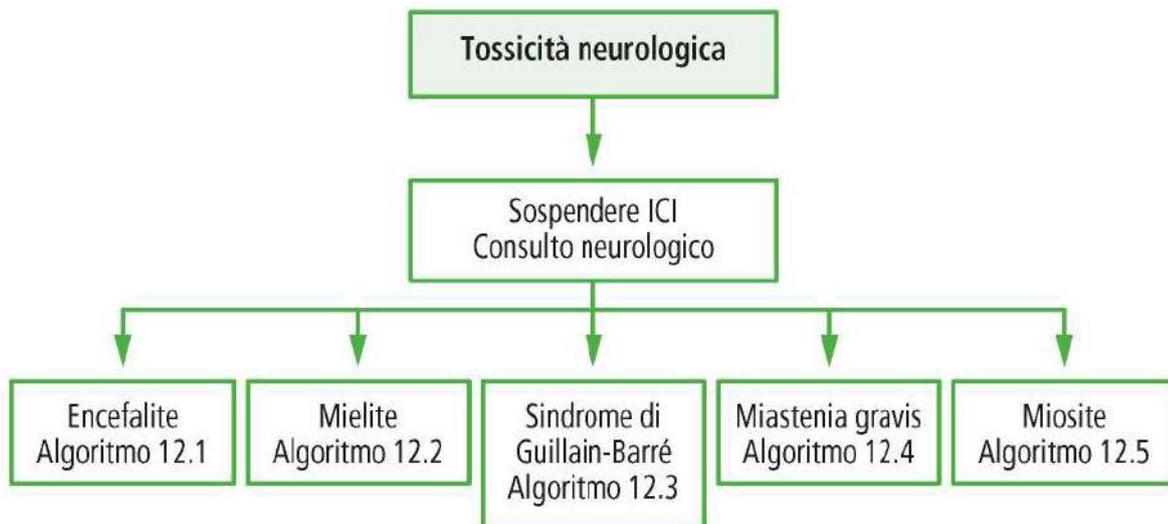
2. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroide-refrattari di altri farmaci immunosoppressori (infliximab, micofenolato, ciclofosfamide, immunoglobuline e.v., tocilizumab). Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento di polmonite immunocorrelata da ICI, per cui il loro impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label.

ALGORITMO 11: TOSSICITÀ RENALE

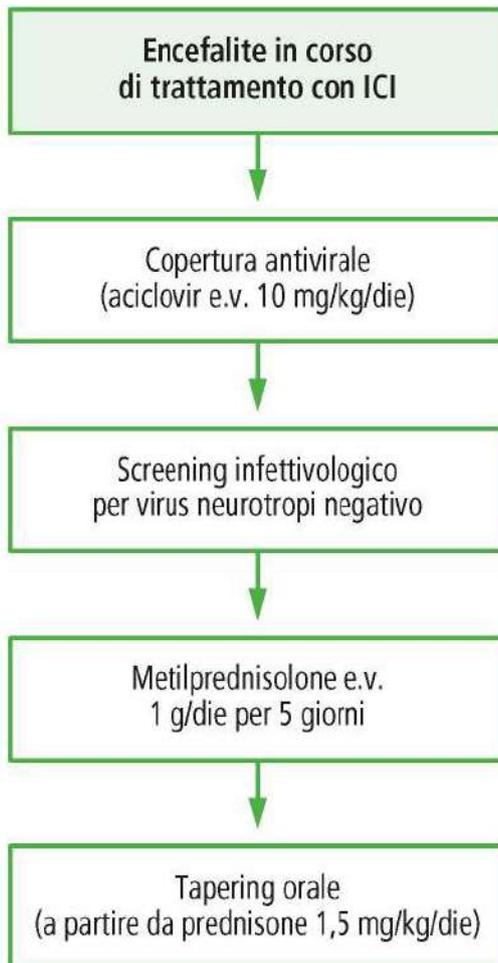


**Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroide-refrattari di altri farmaci immunosoppressori (azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, infliximab o micofenolato). Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento di nefrite immunocorrelata da ICI, per cui il loro utilizzo per questa indicazione è da considerarsi off-label.*

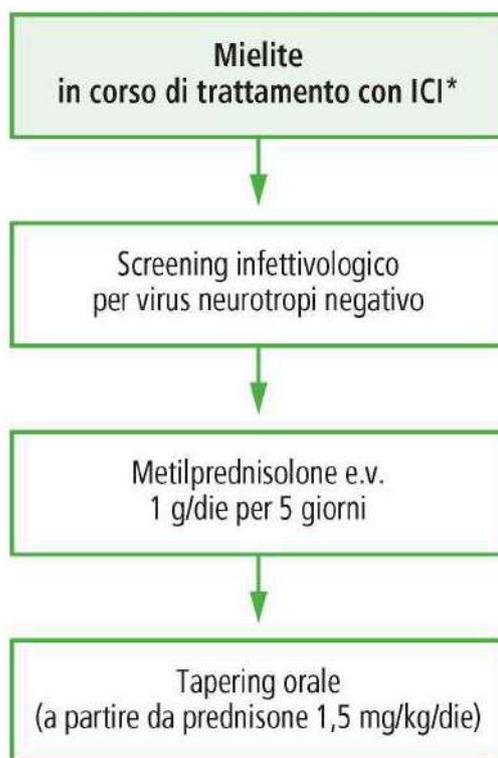
ALGORITMO 12: TOSSICITÀ NEUROLOGICA



ALGORITMO 12.1: ENCEFALITE

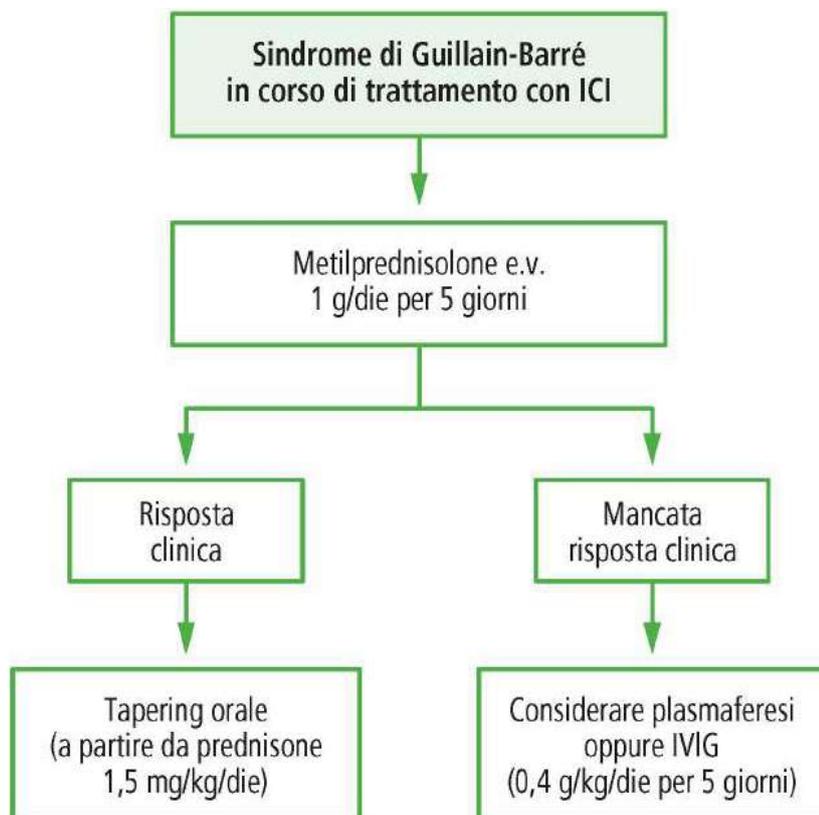


ALGORITMO 12.2: MIELITE

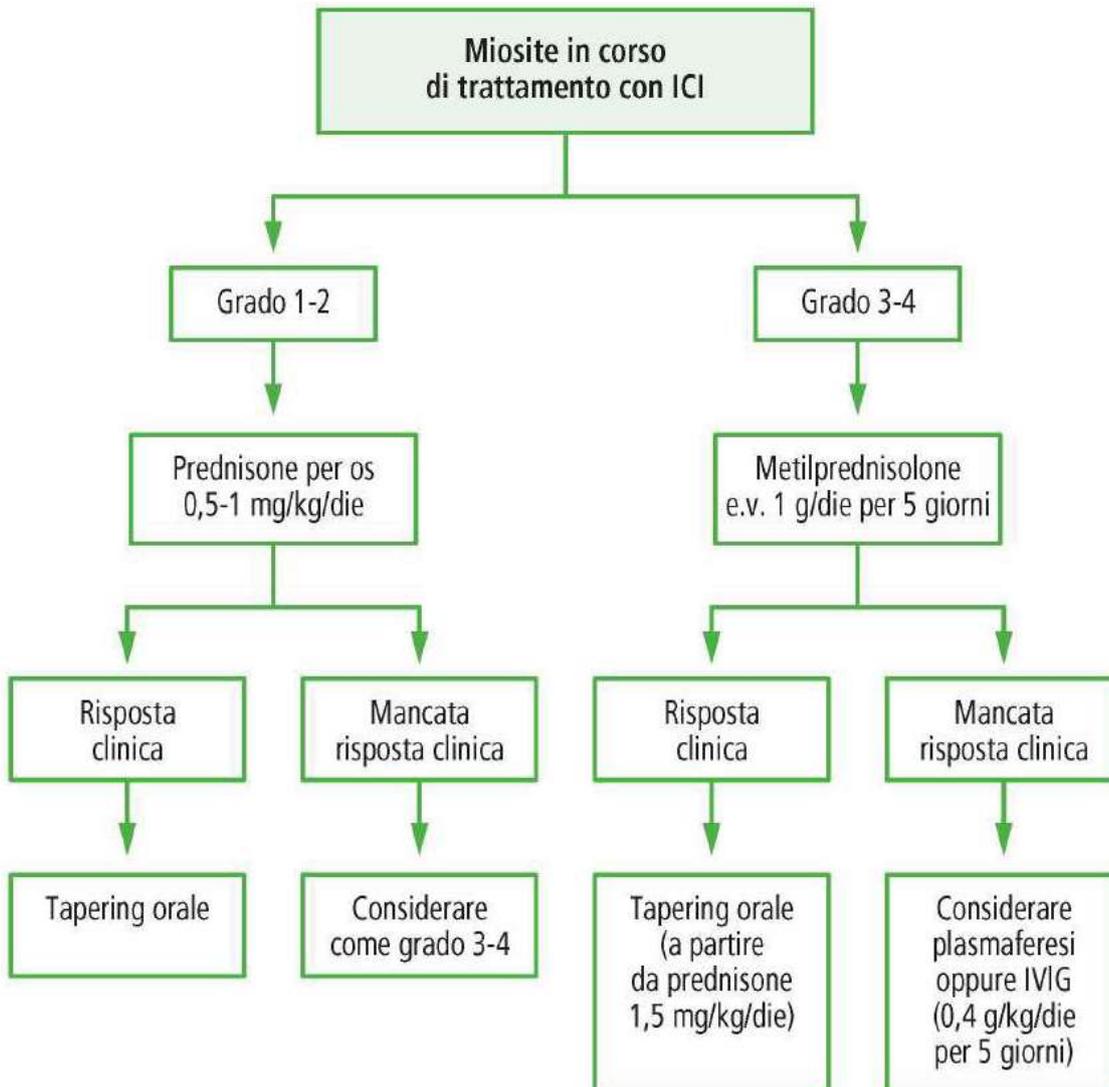


**Nel sospetto di una mielite virale da VZV o da HSV2, considerare l'avvio di una terapia con aciclovir in attesa dell'esito delle PCR virali su liquor.*

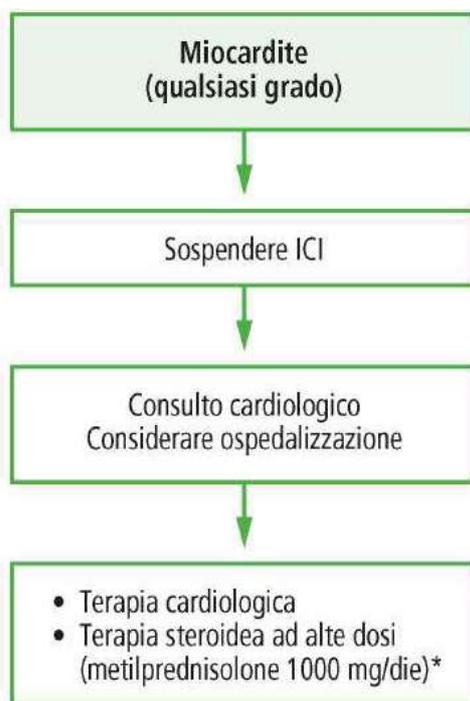
ALGORITMO 12.3: SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ



ALGORITMO 12.5: MIOSITE

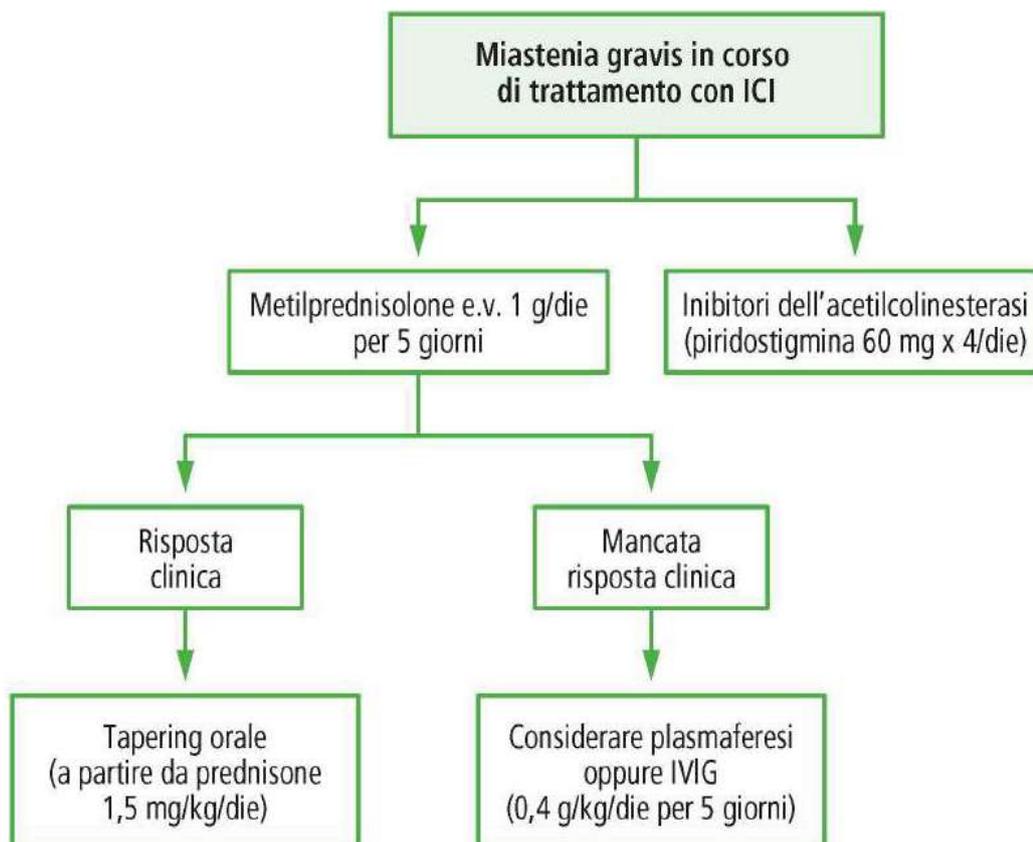


ALGORITMO 13: MIOCARDITE

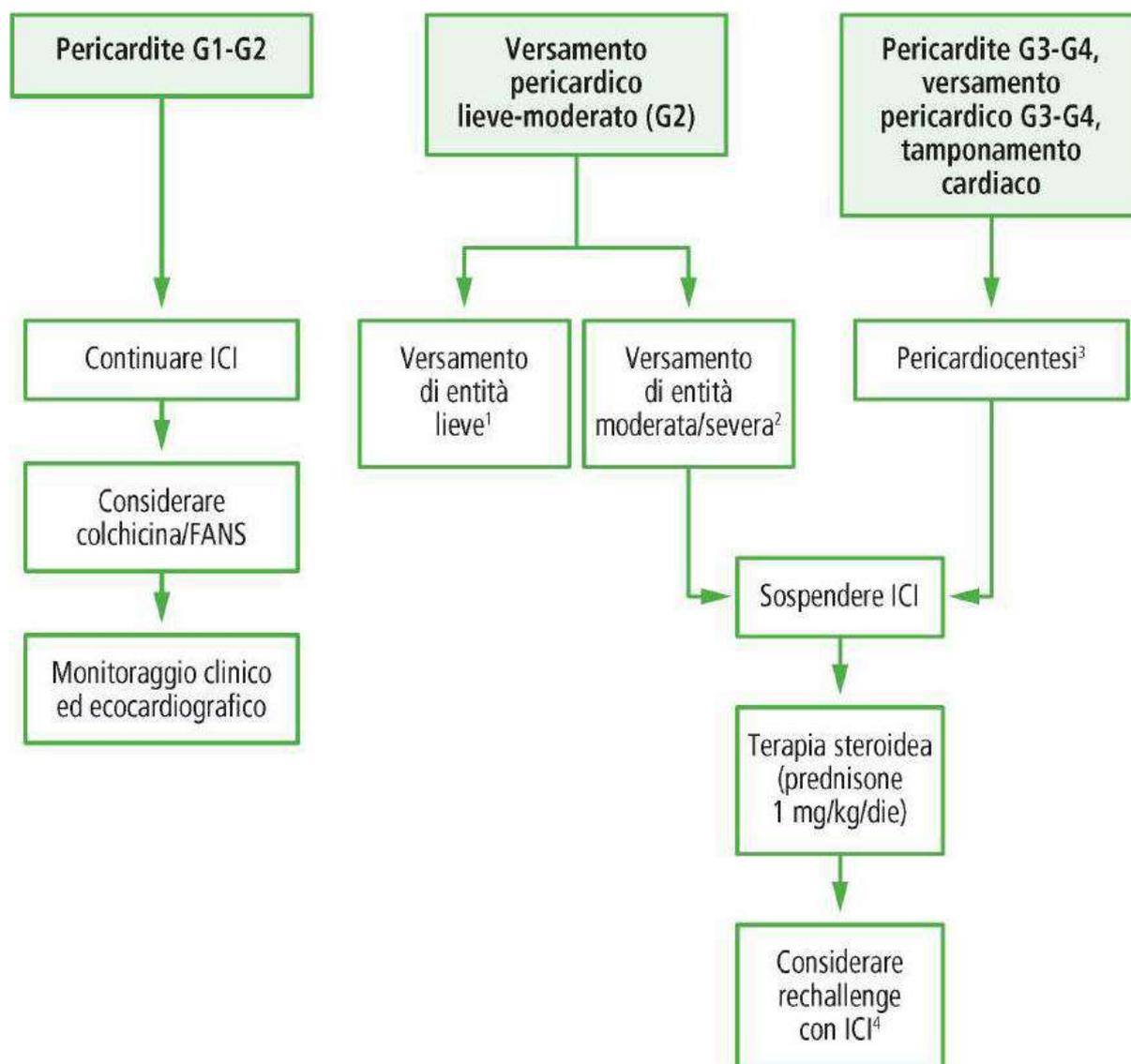


**Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroideo-refrattari di altri agenti immunosoppressori (adalimumab, infliximab, micofenolato, immunoglobuline e.v., anticorpi anti-timociti). Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento di miocardite immunocorrelata da ICI, per cui il loro impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label.*

ALGORITMO 12.4: MIASTENIA GRAVIS



ALGORITMO 14: TOSSICITÀ PERICARDICA



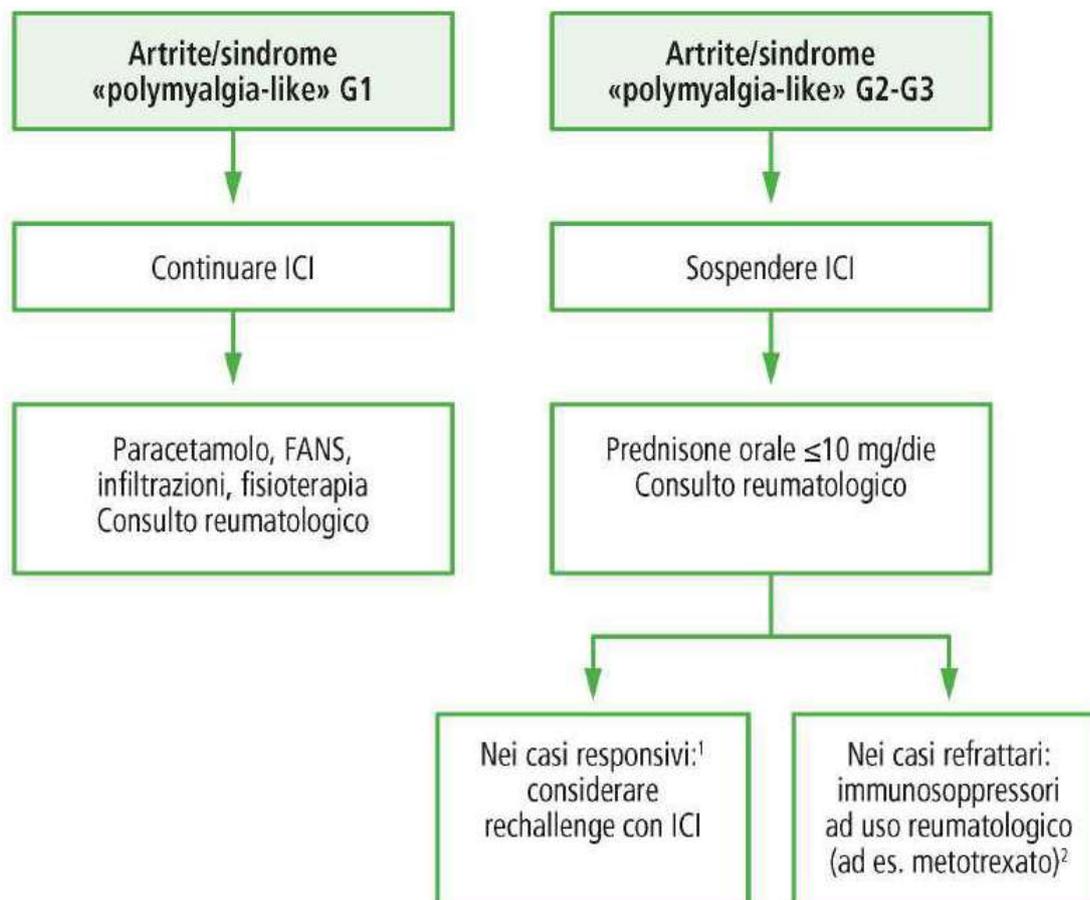
1. Spessore fino a 10 mm misurato in telediastole.

2. Spessore oltre i 10 mm misurato in telediastole.

3. O altre procedure invasive (drenaggio chirurgico, finestra pleuro-pericardica), se clinicamente indicate.

4. Solo in pazienti selezionati e a completa risoluzione della tossicità, dopo tapering del prednisone a un dosaggio <10 mg/die).

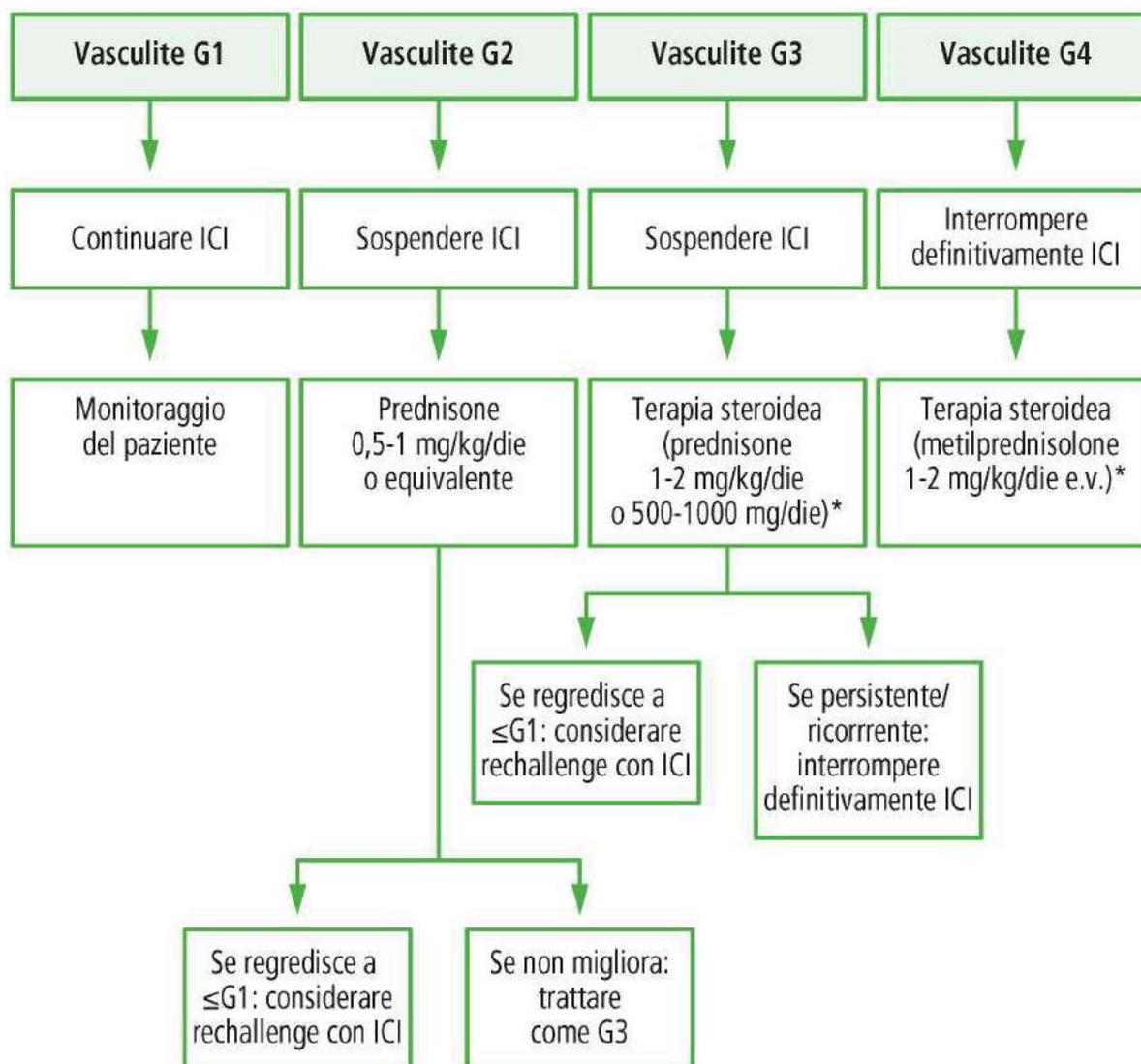
ALGORITMO 15: EVENTI MUSCOLOSCHIELETRICI



1. Regressione della tossicità a grado ≤ 1 , o sintomi controllati da prednisone < 10 mg/die.

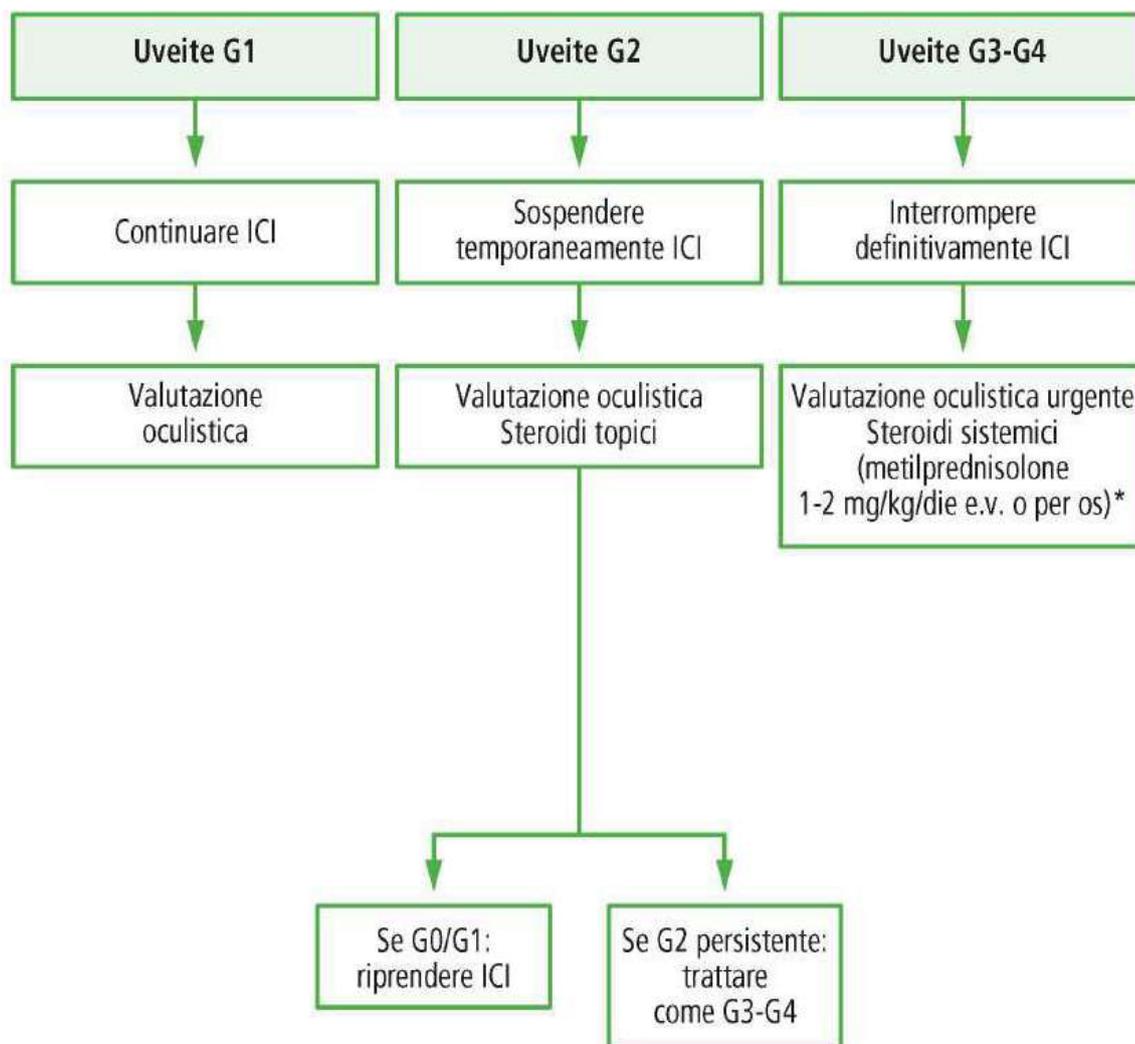
2. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo di farmaci biologici (infliximab, tocilizumab). Tuttavia, tali farmaci non sono approvati in Italia per il trattamento degli eventi muscoloscheletrici immunocorrelati da ICI, per cui il loro impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label.

ALGORITMO 16: VASCULITE



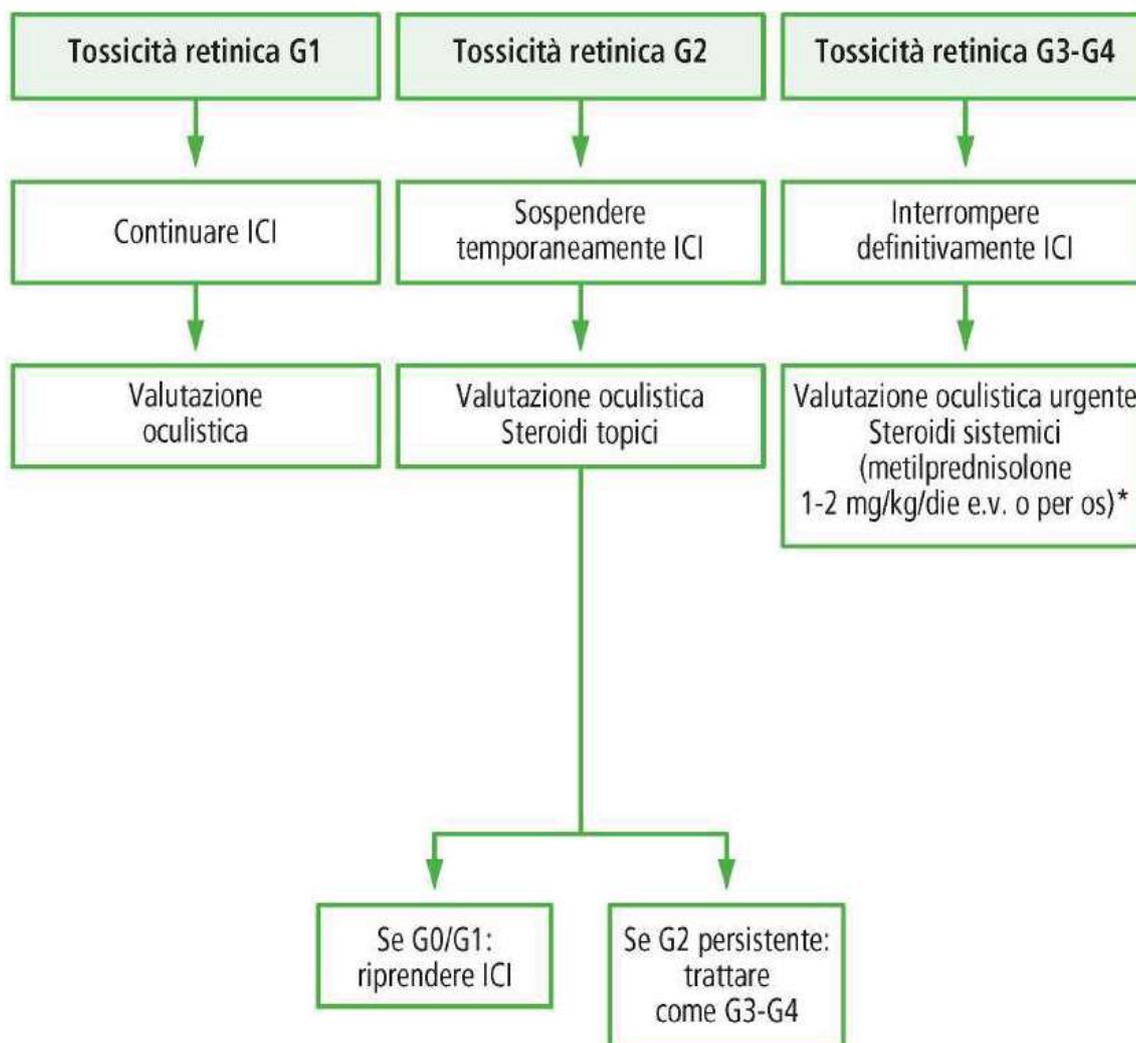
**Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo di DMARD tradizionali o infliximab in pazienti steroideo-refrattari. Al momento della stesura della presente linea guida, infliximab non è indicato in Italia per il trattamento di vasculiti immunocorrelate da ICI, per cui il suo impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label.*

ALGORITMO 17: UVEITE



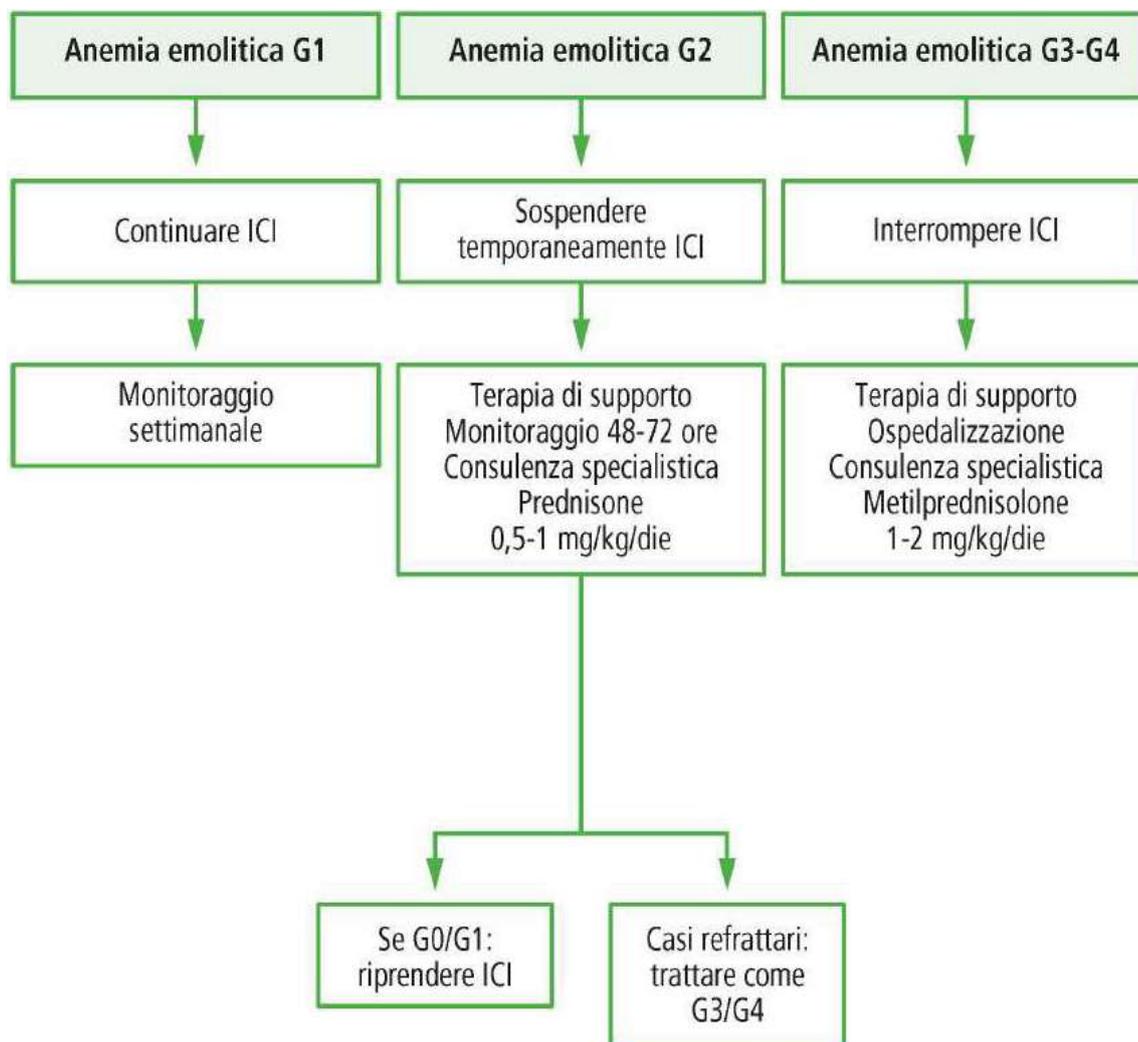
**Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo di infliximab. Tale farmaco al momento della stesura della presente linea guida non è indicato in Italia per il trattamento di uveite immunocorrelata da ICI, per cui il suo impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label.*

ALGORITMO 18: TOSSICITÀ RETINICA

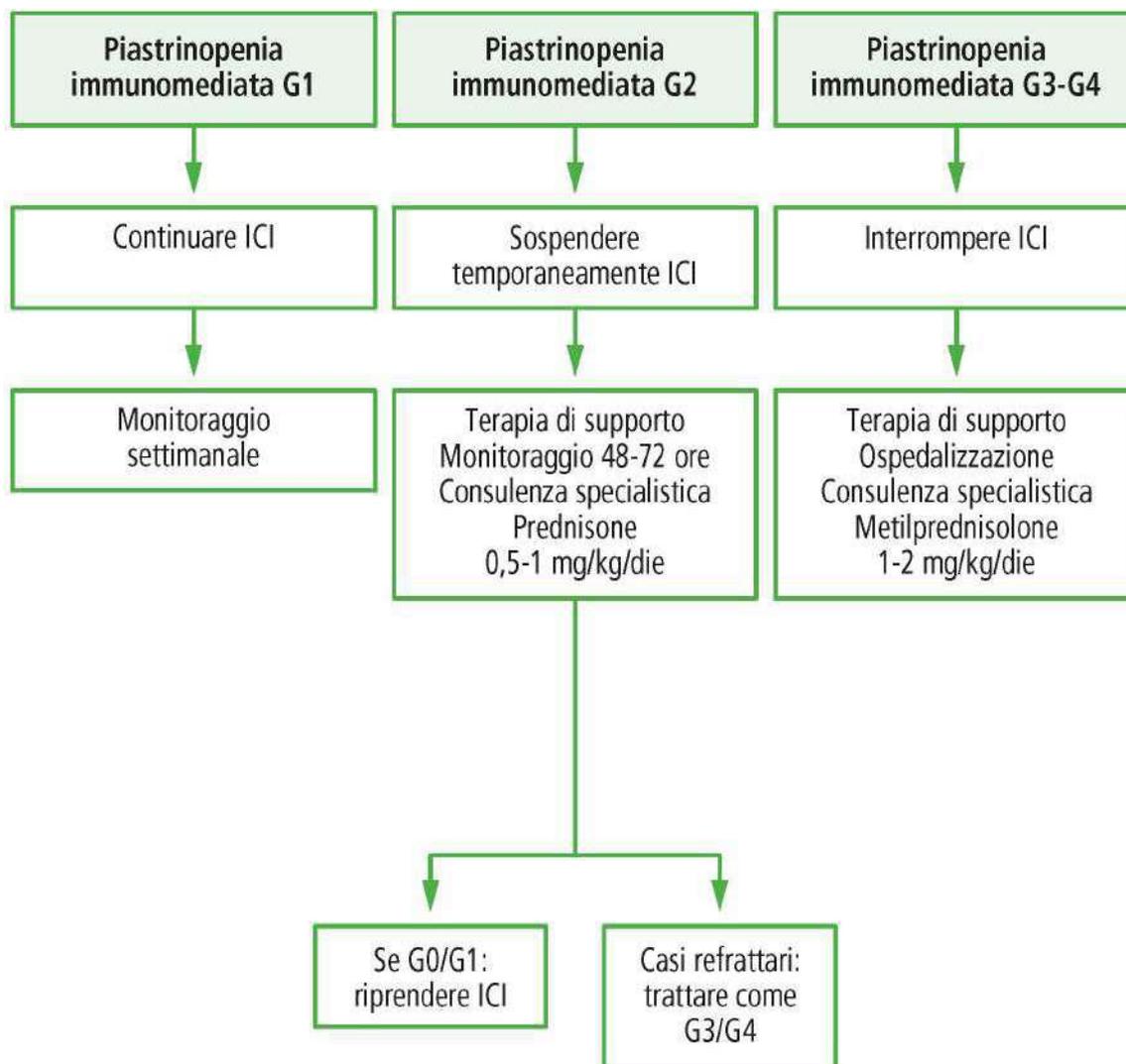


**Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo di infliximab. Tale farmaco al momento della stesura della presente linea guida non è indicato in Italia per il trattamento della tossicità retinica immunocorrelata da ICI, per cui il suo impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label.*

ALGORITMO 19: ANEMIA EMOITICA



ALGORITMO 20: PIASTRINOPENIA IMMUNOMEDIATA



Segnalazione di sospetta tossicità immunorelata dal MMG al GOM tramite la piattaforma ROC

Al fine di facilitare la presa in carico del paziente con tossicità correlata al trattamento immunoterapico, in piattaforma ROC è stato creato il percorso per la gestione degli irAEs.

Il MMG, che segue il paziente insieme agli specialisti del GOM e che ha le credenziali di accesso alla piattaforma, può segnalare, tramite quest'ultima, direttamente al GOM che ha in carico l'assistito una sospetta tossicità da immunoterapia.

Il Case Manager del GOM prende in carico la richiesta e, entro 48 ore, in base alla gravità e alle linee guida, prende contatto con il paziente per definire il Work-up diagnostico e fornire le giuste raccomandazioni cliniche.

Il Case Manager chiuderà la scheda con l'inserimento dell'indicazione diagnostico-terapeutica.

Allegato 1. Scheda di segnalazione di sospetta tossicità da immunoterapia (a carico del MMG)

COGNOME
NOME
NATO A
IL
TEL.
GOM
PATOLOGIE CONCOMITANTI
TERAPIE CONCOMITANTI
FARMACO IMMUNOTERAPICO

DATA INIZIO IMMUNOTERAPIA
DESCRIZIONE DELL'EVENTO E DEI SINTOMI
ESAMI RADIOLOGICI EVENTUALI
ESAMI LABORATORISTICI EVENTUALI

Allegato 2. Scheda di presa in carico di sospetta tossicità da immunoterapia (a carico del GOM)

INDICAZIONE DIAGNOSTICA
INDICAZIONE TERAPEUTICA
AZIONI INTRAPRESE
SOSPENSIONE DEL FARMACO
INTERRUZIONE DEFINITIVA DEL FARMACO
CHIUSURA SCHEDA

Bibliografia

1. Ibrahim RA, Berman DB, de Pril V, et al. Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29:abstr 8583
2. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immunerelated toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:560-75.
3. Keytruda® [package insert]. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck & Co., Inc., 2015. Available online: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo>
4. Opdivo® [package insert]. Princeton, NJ, USA: Bristol-Myers Squibb Company, 2015. Available online: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo>.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
6. Wolchok, J. D., Neyns, B., Linette, G., Negrier, S., Lutzky, J., Thomas, L., et al. (2010). Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 11, 155–164. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70334-1;
7. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:616-22.).
8. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
9. Postow, M. A., Chesney, J., Pavlick, A. C., Robert, C., Grossmann, K., McDermott, D., et al. (2015). Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 372, 2006–2017. doi: 10.1056/NEJMoa1414428;Topalian, S. L., Sznol, M., McDermott, D., Kluger, F. H. M., Carvajal, R. D., Sharfman, W. H., et al. (2014). Survival, durable tumor remission, and longterm safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J. Clin. Oncol.* 32, 1020–1030. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105;
10. Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., et al. (2015a). Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* 372, 320–330. doi: 10.1056/NEJMoa1412082
11. Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D., Felip, E., Pérez-Gracia, J. L., Han, J. Y., et al. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1- positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387, 1540–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7).

12. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, Hodi FS, Schachter J, Pavlick AC, Lewis KD, Cranmer LD, Blank CU, O'Day SJ, Ascierto PA, Salama AK, Margolin KA, Loquai C, Eigentler TK, Gangadhar TC, Carlino MS, Agarwala SS, Moschos SJ, Sosman JA, Goldinger SM, Shapira-Frommer R, Gonzalez R, Kirkwood JM, Wolchok JD, Eggermont A, Li XN, Zhou W, Zernhelt AM, Lis J, Ebbinghaus S, Kang SP, Daud A. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):908-18. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2. Epub 2015 Jun 23.
13. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, et al. Ipilimumab Therapy in Patients with Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol.* 2015:1-7.
14. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson V, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders (AD) or major toxicity with ipilimumab (IPI). *J Clin Oncol.* 2016;34(15).
15. Cortellini A, Buti S, Santini D, Perrone F, Giusti R, Tiseo M, Bersanelli M, Michiara M, Grassadonia A, Brocco D, Tinari N, De Tursi M, Zoratto F, Veltri E, Marconcini R, Malorgio F, Garufi C, Russano M, Anesi C, Zeppola T, Filetti M, Marchetti P, Botticelli A, Antonini Cappellini GC, De Galitiis F, Vitale MG, Sabbatini R, Bracarda S, Berardi R, Rinaldi S, Tudini M, Silva RR, Pireddu A, Atzori F, Chiari R, Ricciuti B, Iacono D, Migliorino MR, Rossi A, Porzio G, Cannita K, Ciciarelli V, Fargnoli MC, Ascierto PA, Ficorella C. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases Treated with Anti-Programmed Death-1 Immunotherapy: A Real-World Transverse Study. *Oncologist.* 2019 Jun;24(6):e327-e337. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0618. Epub 2019 Feb 22.
16. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, No D, Gobourne A, Littmann E, Huttenhower C, Pamer EG, Wolchok JD. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun.* 2016 Feb 2;7:10391. doi: 10.1038/ncomms10391.
17. Hommes JW, Verheijden RJ, Suijkerbuijk KPM, Hamann D. Biomarkers of Checkpoint Inhibitor Induced Immune-Related Adverse Events-A Comprehensive Review. *Front Oncol.* 2021 Feb 11;10:585311.
18. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA,

- Santomasso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA. 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 Jun 10;36(17):1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385. Epub 2018 Feb 14.
19. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, Budde LE, Costa L, Davies M, Dunnington D, Ernstoff MS, Frigault M, Kaffenberger BH, Lunning M, McGettigan S, McPherson J, Mohindra NA, Naidoo J, Olszanski AJ, Oluwole O, Patel SP, Pennell N, Reddy S, Ryder M, Santomasso B, Shofer S, Sosman JA, Wang Y, Weight RM, Johnson-Chilla A, Zuccarino-Catania G, Engh A. NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Mar;18(3):230-241. doi: 10.6004/jnccn.2020.0012. PMID: 32135517.]
 20. Attia, P., Phan, G. Q., Maker, A. V., Robinson, M. R., Quezado, M. M., Yang, J. C., et al. (2005). Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J. Clin. Oncol.* 23, 6043–6053. doi: 10.1200/JCO.2005.06.205
 21. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2691-7. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750. Review
 22. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Restifo NP, Haworth LR, Seipp CA, Freezer LJ, Morton KE, Mavroukakis SA, Duray PH, Steinberg SM, Allison JP, Davis TA, Rosenberg SA. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jul 8;100(14):8372-7. Epub 2003 Jun 25
 23. Julia Judd, Matthew R. Zibelman, Elizabeth Handorf, John O'Neill, Sasini Bentota, Jamie Doyle, Robert G. Uzzo, Jessica Ruth Bauman, Hossein Borghaei, Elizabeth R. Plimack, Ranee Mehra, Daniel M. Geynisman; Temple University Health System, Philadelphia, PA Immune related adverse events as a biomarker in non-melanoma patients treated with programmed death 1 inhibitors (PD-1Is) *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 3069)
 24. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS, Nayar N, Briscoe K, Fernandez Penas P. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb 15;22(4):886-94. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1136. Epub 2015 Oct 7.

25. Toxic Epidermal Necrolysis-like Reaction With Severe Satellite Cell Necrosis Associated With Nivolumab in a Patient With Ipilimumab Refractory Metastatic Melanoma. *J Immunother*. 2016 Apr;39(3):149-52. doi: 10.1097/CJI.0000000000000112
26. Quaglino P, Marenco F, Osella-Abate S, et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol* 2010;21:409-14.
27. D. Berman, S. Parker, J. Siegel e e. al, «Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma.,» *Cancer Immun*, p. 10:11., 2010.
28. A. Maker AV, G. Phan, P. Attia e e. al, «Tumor regression and autoimmunity in patients treated with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and interleukin 2: a phase I/II study.,» *Ann Surg Oncol*, p. 12:1005., 2005.
29. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34
30. Oble, D. A., Mino-Kenudson, M., Goldsmith, J., Hodi, F. S., Seliem, R.M., Dranoff, G., et al. (2008). Alpha-CTLA-4 mAb-associated panenteritis: a histologic and immunohistochemical analysis. *Am. J. Surg. Pathol.* 32, 1130–1137. doi: 10.1097/PAS.0b013e31817150e3.
31. J. Weber, J. Thompson, O. Hamid e e. al, «A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma.,» *Clin Cancer Res*, p. 15:5591, 2009.
32. M. Ryder, M. Callahan, M. Postow e e. al, «Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution.,» *Endocr Relat Cancer*, p. 21:371, 2014.
33. Khan U, Rizvi H, Sano D, Chiu J, Hadid T Nivolumab induced myxedema crisis *J Immunother Cancer*. 2017 Feb 21;5:13. doi: 10.1186/s40425-017-0213-x. eCollection 2017.
34. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, Grob JJ, Brue T Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol*. 2015 Feb;172(2):195-204. doi: 10.1530/EJE-14-0845. Epub 2014 Nov 21.
35. Sowmya Ravi, Kristen Spencer, Mary Ruisi, Nageatte Ibrahim, Jason J Luke, John A Thompson, Keisuke Shirai, David Lawson, Heddy Bartell, Ragini Kudchadkar, Ngoc Thi Gunter, Janice M Mehnert, and Evan J Lipson. Ipilimumab administration for advanced

- melanoma in patients with pre-existing Hepatitis B or C infection: a multicenter, retrospective case series *J Immunother Cancer*. 2014; 2: 33.
36. Diwakar Davar, Melissa Wilson, Chelsea Pruckner, and John M. Kirkwood PD-1 Blockade in Advanced Melanoma in Patients with Hepatitis C and/or HIV Case Rep *Oncol Med*. 2015; 2015: 737389.
 37. Barjaktarevic, I. Z., Qadir, N., Suri, A., Santamauro, J. T., and Stover, D. (2013). Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma. *Chest* 143, 858–861. doi: 10.1378/chest.12-1467
 38. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Dec 1;2(12):1607-1616. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2453.
 39. Li H, Ma W, Yoneda KY, Moore EH, Zhang Y, Pu LL, Frampton GM, Molmen M, Stephens PJ, Li T Severe nivolumab-induced pneumonitis preceding durable clinical remission in a patient with refractory, metastatic lung squamous cell cancer: a case report. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb 28;10(1):64. doi: 10.1186/s13045-017-0433
 40. Berthod, G., Lazor, R., Letovanec, I., Romano, E., Noirez, L., Mazza Stalder, J., et al. (2012). Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by ipilimumab. *J. Clin. Oncol*. 30, e156–e159. doi: 10.1200/JCO.2011.39.3298
 41. Cortazar, F. B., Marrone, K. A., Troxell, M. L., Ralto, K. M., Hoenig, M. P., Brahmer, J. R., et al. (2016). Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 90, 638–647. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.008
 42. S. Cuzzubbo a,b,* , F. Javeri a, M. Tissier a, A. Roumi a, C. Barlog a,b, J. Doridam a,b, C. Lebbe c, C. Belin a,b, R. Ursu a,b, A.F. Carpentier Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature *European Journal of Cancer* 73 (2017) 1e8
 43. Maur, M., Tomasello, C., Frassoldati, A., Dieci, M. V., Barbieri, E., Conte, P., et al. (2012). Posterior reversible encephalopathy syndrome during ipilimumab therapy for malignant melanoma. *J. Clin. Oncol*. 30, e76–e78. doi: 10.1200/JCO.2011.38.7886),
 44. Wilgenhof, S., and Neyns, B. (2011). Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain- Barré syndrome in a melanoma patient. *Ann. Oncol*. 22, 991–993. doi: 10.1093/annonc/mdr028
 45. Liao, B., Shroff, S., Kamiya-Matsuoka, C., and Tummala, S. (2014). Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro-oncology* 16, 589–593. doi: 10.1093/neuonc/nou001

46. Maleissye, M.-F., Nicolas, G., and Saiag, P. (2016). Pembrolizumab-Induced Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *N. Engl. J. Med.* 375, 296–297. doi: 10.1056/NEJMc1515584
47. Sheik Ali S, Goddard AL, Luke JJ, et al. Drug-associated dermatomyositis following ipilimumab therapy: a novel immune-mediated adverse event associated with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 blockade. *JAMA Dermatol* 2015; 151(2):195–9
48. Yoshioka M, Kambe N, Yamamoto Y, et al. Case of respiratory discomfort due to myositis after administration of nivolumab. *Dermatol* 2015;42(10):1008–9
49. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–39
50. Hodi FS, Lee S, McDermott DF, et al. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(17):1744–53
51. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123–35.
52. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):700–12.
53. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Annals of the rheumatic diseases.* 2016
54. Goldstein BL, Gedmintas L, Todd DJ. Drug-associated polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis occurring in two patients after treatment with ipilimumab, an antagonist of ctla-4. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(3):768–9
55. Manusow JS, Khoja L, Pesin N, et al. Retinal vasculitis and ocular vitreous metastasis following complete response to PD-1 inhibition in a patient with metastatic cutaneous melanoma. *J Immunother Cancer* 2014;2(1):41.
56. Minor DR, Bunker SR, Doyle J. Lymphocytic vasculitis of the uterus in a patient with melanoma receiving ipilimumab. *J Clin Oncol* 2013;31(20):e356.
57. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755–1764.
58. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016;4:50.

59. Papavasileiou E, Prasad S, Freitag SK, et al. Ipilimumab induced Ocular and Orbital Inflammation-A Case Series and Review of the Literature. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24:140-6.
60. I. Gordon, T. Wade, J. Chin e e. al, «Immune-mediated red cell aplasia after anti-CTLA-4 immunotherapy for metastatic melanoma.,» *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58:1351.
61. J. Delyon, C. Mateus e T. Lambert, «Hemophilia A induced by ipilimumab,» *N Engl J Med* 2011; 365:1747
62. Simeone E, Grimaldi AM, Esposito A, Curvietto M, Palla M, Paone M, Mozzillo N, Ascierio PA Serious haematological toxicity during and after ipilimumab treatment: a case series. *J Med Case Rep.* 2014 Jul 1;8:240. doi: 10.1186/1752-1947-8-240.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	M. Di Napoli, P.A. Ascierio, L. Festino, L. Scarpato, M. Palla, C. Giorgio, A. Passarelli, F. Di Rella, M. Piccirillo, R. Azzaro, N. Maurea, A. Colao, S. Scagliarini, F. Sabbatino, L. Formisano
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Sandro Pignata, IRCCS Pascale Ferdinando Riccardi, A.O.R.N. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O.R.N. Dei Colli Cesare Gridelli, A.O.R.N. Moscati Antonio Grimaldi, A.O.R.N. San Pio Michele Orditura, A.O.R.N. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Stefano Pepe, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Roberto Bianco, A.O.U. Federico II Gaetano Facchini, Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Nord Gino Leo, ASL Napoli 3 Sud Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Centro Elena Fossi, ASL Benevento Geppino Genua, ASL Avellino
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche	M. Fusco: ASL NA 3 SUD, Membro Direttivo AIRTUM
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)

