UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Azienda Ospedaliero Universitaria OSPEDALI RIUNITI Umberto I · G.M. Lancisi · G. Salesi

Gestione della tossicità da immunoterapia

oncologiamarche.it

Il sistema immunitario è da tempo al centro dell'attenzione dei ricercatori per capire il modo in cui interagisce con le cellule tumorali e quindi il ruolo che può svolgere nella strategia terapeutica. L'immunoterapia ha raggiunto risultati di grande rilievo, tanto che si parla di immuno-oncologia come nuova importante arma nella cura contro i tumori dopo la chemioterapia e i farmaci a bersaglio molecolare.
Rispetto alle altre terapie antitumorali, quelle immuno-oncologiche hanno come obiettivo il sistema immunitario al fine di renderlo in grado di riconoscere e attaccare in modo selettivo le cellule tumorali, consentendogli di adattarsi continuamente al tumore nel tempo e garantendo in tal modo una risposta immunitaria costante e a lungo termine, detta memoria immunologica.
Proprio perché non agiscono direttamente sulle cellule tumorali, le terapie immuno-oncologiche non hanno gli stessi effetti collaterali delle terapie antitumorali convenzionali, quali la chemioterapia.
Alcuni effetti collaterali dell'immunoterapia sono di lieve entità e non durano a lungo, altri possono essere più gravi ed è pertanto importante prevenirli, riconoscerli precocemente e trattarli adeguatamente.
Questo opuscolo, che rientra in un più ampio progetto di formazione dei professionisti sanitari e di informazione ai pazienti, è stato realizzato al fine di poter rappresentare uno strumento utile per i medici non specialisti del settore e di rappresentare un agevole e pragmatico strumento di consultazione. Lo abbiamo realizzato con la collaborazione di professionisti del settore cui ci si potrà riferire per eventuali approfondimenti e di cui sono riportati a seguire i contatti.

Prof.ssa Rossana Berardi
Direttrice Clinica Oncologica
Università Politecnica delle Marche
A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona

Clinica Oncologica, AOU Ospedali Riuniti di Ancona
Prof.ssa Rossana Berardi, *Direttrice*
r.berardi@univpm.it - 071 5965715
Dott.ssa Francesca Morgese
francesca.morgese@ospedaliriuniti.marche.it - 071 5964167

Clinica Medica, AOU Ospedali Riuniti di Ancona
Prof. Armando Gabrielli, *Direttore*
a.gabrielli@staff.univpm.it - 071 2206101
Dott. Giovanni Pomponio
pomponio@univpm.it - 071 5964209

Clinica Dermatologica, AOU Ospedali Riuniti di Ancona
Prof.ssa Annamaria Offidani, *Direttrice*
a.offidani@ospedaliriuniti.marche.it - 071 5963431
Prof.ssa Anna Campanati
a.campanati@univpm.it - 071 5965358
Dott.ssa Elisa Molinelli
molinelli.elisa@gmail.com - 071 5965451

Clinica Gastroenterologica, AOU Ospedali Riuniti di Ancona
Prof. Antonio Benedetti, *Direttore*
antonio.benedetti@ospedaliriuniti.marche.it - 0715964600
Prof. Marco Marzioni
m.marzioni@univpm.it - 0715964600

Pneumologia, AOU Ospedali Riuniti di Ancona
Prof. Stefano Gasparini
stefano.gasparini@ospedaliriuniti.marche.it - 071 5965495
Dott.ssa Lina Zuccatosta, *Direttrice*
linazuccatosta@tiscalinet.it
Prof.ssa Martina Bonifazi
m.bonifazi@staff.univpm.it - 071 5965538
Dott. Federico Mei
federico.mei@ospedaliriuniti.marche.it

Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, AOU Ospedali Riuniti di Ancona
Prof. Giancarlo Balercia, *Direttore*
giancarlo.balercia@ospedaliriuniti.marche.it - 071 5963738
Prof. Giorgio Arnaldi
giorgio.arnaldi@ospedaliriuniti.marche.it - 071 5964419
Dott.ssa Francesca Silvetti
francesca.silvetti@ospedaliriuniti.marche.it

Clinica di Cardiologia ed Aritmologia
Prof. Antonio Dello Russo, *Direttore*
a.dellorusso@univpm.it - 071 5965624
Prof. Federico Guerra
f.guerra@staff.univpm.it

Anatomia Patologica, AOU Ospedali Riuniti di Ancona
Prof.ssa Marina Scarpelli, *Direttrice*
m.scarpelli@univpm.it - 071 5964813
Prof.ssa Gaia Goteri
g.goteri@univpm.it - 0715964811

Clinica di Radiologia, d'Urgenza e dell'Area Oncologica
Prof. Gian Marco Giuseppetti, *Direttore*
gianmarco.giuseppetti@ospedaliriuniti.marche.it
Dott.ssa Myriam Badaloni
myriam.badaloni@ospedaliriuniti.marche.it - 071 5964084

L'immunoterapia, a differenza delle terapie oncologiche più tradizionali (chemioterapia; terapia ormonale; farmaci a bersaglio molecolare e radioterapia) non indirizza la propria azione direttamente sulla neoplasia bensì la aggredisce in modo indiretto con un meccanismo d'azione orientato a risvegliare la sorveglianza messa in atto dal nostro sistema immunitario nei confronti delle cellule neoplastiche. Queste ultime possono infatti mettere in atto dei meccanismi di "fuga" che ne favoriscono la crescita incontrastata.
Gli immunoterapici stimolano il sistema immunitario, nella fattispecie i linfociti T a risvegliarsi dallo stato di anergia indotto dal tumore e, riconoscendo le cellule tumorali, ad eliminarle con meccanismi non dissimili da quelli messi in atto contro virus o batteri.
Sin dalla comprensione del meccanismo di evasione dal controllo esercitato dal sistema immunitario e del suo ruolo nella patogenesi dei tumori, l'immunoterapia ha continuato a consolidare la sua posizione come nuova e valida opzione nell'armamentario di cure a disposizione dell'oncologo.
In questa rivoluzione terapeutica una delle sfide che richiede la nostra attenzione è rappresentata dalla gestione di un profilo di tossicità sicuramente diverso rispetto a quello tradizionale della chemioterapia o dei più recenti farmaci a bersaglio molecolare.
Il riconoscimento precoce ed un intervento tempestivo sugli eventi avversi immuno-correlati risulta essenziale per scongiurare complicanze anche permanenti ed un'interruzione definitiva del trattamento; il medico di base è a tale proposito un partner fondamentale nell'ottimale gestione di tali eventi.

GLI IMMUNOTERAPICI UTILIZZATI ATTUALMENTE IN CAMPO ONCOLOGICO HANNO COME TARGET CTLA-4 ED IL PATHWAY DI PD-1/PD-L1:

FARMACO	CHECK POINT INIBITO	INDICAZIONE
IPILIMUMAB	CTLA-4	Melanoma
NIVOLUMAB	PD-1	Melanoma, carcinoma del polmone non a piccole cellule, carcinoma del rene, carcinoma squamocellulare del testa-collo, carcinoma uroteliale
PEMBROLIZUMAB	PD-1	Melanoma, carcinoma del polmone non a piccole cellule, carcinoma squamocellulare del testa-collo, carcinoma uroteliale
ATEZOLIZUMAB	PDL-1	Carcinoma del polmone non a piccole cellule, carcinoma uroteliale
DURVALUMAB	PDL-1	Carcinoma del polmone non a piccole cellule
AVELUMAB	PDL-1	Tumore a cellule di Merkel

TOSSICITÀ DERMATOLOGICA

La tossicità cutanea rappresenta l'evento avverso più comunemente riscontrato durante l'impiego dei farmaci inibitori del checkpoint. Si osserva nel 20-40% dei pazienti, si manifesta precocemente tra la 4a e l'8a settimana di trattamento e tende a perdurare per mesi. Le manifestazioni dermatologiche più frequentemente riportate comprendono il rash maculo-papulare distribuito a tronco ed arti, il prurito che può essere associato a xerosi cutanea e la vitiligine. La vitiligine si osserva principalmente in pazienti affetti da melanoma e la sua comparsa correla positivamente con la risposta al trattamento immunoterapico.
Tra gli eventi avversi dermatologici meno frequenti si annoverano le dermatiti psoriasiformi, le dermatiti lichenoidi, le patologie bollose (in particolare il pemfigoide bolloso), la stomatite, l'alopecia areata e l' aumento della fotosensibilità.
Raro è il riscontro di tossicità dermatologiche severe che comprendono la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (<5% dei pazienti).
Laddove clinicamente ritenuto necessario ai fini diagnostici, il tessuto sede di reazione avversa può essere sottoposto a biopsia ed esaminato dall'anatomo-patologo.
E' utile suggerire a tutti pazienti l'applicazione di creme emollienti, per contrastare la xerosi cutanea e il prurito, e di filtri solari adeguati a proteggere la cute dal danno fotoindotto.

	Management					
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
RASH MACULO/ PAPULARE	Grado 1	Macule/papule interessanti <10% della superficie corporea (BSA) associate o meno a sintomi[§]	Non richiesta	Sistemica non necessaria; considerare steroidi topici od (bid (es. sintomi di lieve entità e/o zone sensibili: idrocortisone butirrato 0,1%; idrocortisone acetato 0.5%; sintomi di moderata/severa entità: beta-metasone valerato 0.1% crema, clobetasolo propionato 0.05%) in alternativa inibitori della calcineurina topici; antistamici orali (es. cetirizina dicloridrato)	Evitare irritanti per la pelle, evitare l'esposizione al sole, consigliati emollienti topici (es. creme contenenti urea) +/- filtri solari +/- antistamini-nici per os per il prurito (es. cetirizina dicloridrato)	Monitoraggio intensivo e prosecuzione del trattamento. In caso di sintomi intollerabili, dilaziona il trattamento fino a recupero di un grado 0-1
	Grado 2	Macule/papule interessanti dal 10-30% della BSA con o senza sintomi associati[§]; limitanti l'attività di vita quotidiana (ADL)	Considerare con-sulto dermatolo-gico se persistono segni/sintomi di grado 2 per > 1-2 settimane	Steroidi topici (vedi sopra) in alternativa inibitori topici della calcineurina, +/- anti-staminici per os per il prurito (es. cetirizina dicloridrato), cortisonici orali (prednisone 0.5–1 mg/kg) da ridurre gradualmente in base alla risposta clinica.	Come G1	
	Grado 3	Macule/papule interessanti >30% della BSA con o senza sintomi associati[§]; limitanti la self care ADL; sovrainfezine microbica locale	Consulenza dermatologica	Considerare trattamenti topici come G2 Iniziare corticosteroidi (es. se sintomi da lievi a moderati: 0,5-1 mg / kg di predniso-lone da ridurre in base alla risposta clinica; se sintomi importanti: (metil)prednisolone ev 0,5 -1 mg / kg o dosi equivalenti di de-sametasone/betametasone, da ridurre in base alla risposta clinica e successivamen-te convertire in steroidi orali in presenza di beneficio clinico	Come G1/G2 +/- antibiotico-terapia per os in caso di so-vrapposizione microbica	Interruzione temporanea del trattamento fino a recupero di un grado 0-1; considera interruzione definitiva in mancanza di beneficio clinico in 12 settimane
	Grado 4	Rash complicato da ulcerazioni o necrosi a tutto spessore del der-ma e/o sovrainfezione microbica sistemica; ulcerazioni mucosali diffuse; Sindrome di Steven John-son, Necrolisi epidermica tossica o pericolo di vita	Consulenza dermatologica urgente	Iniziare corticosteroidi sistemici per via e.v. o i.m (metilprednisolone 1–2 mg/kg o dosi equivalenti di desametasone/betameta-sone) da ridurre progressivamente in base alla risposta clinica e successivamente convertire in steroidi orali in presenza di beneficio clinico	Ospedalizzazione per suppor-to della volemia ed elettroliti e controllo dell'infezione: An-tibioticoterapia per os/i.m./ e.v. a largo spettro	Interruzione definitiva del trattamento

§ CTCAE versione 5.0 = prurito, bruciore, sensazione di stiramento della cute o analoghi

DIARREA E COLITI

La diarrea e la colite si verificano più frequentemente con gli anti-CTLA-4 piuttosto che con gli anti-PD-1 / PD-L1. Circa il 30% dei pazienti in terapia con anti-CTLA-4 potrà sviluppare diarrea di grado 3 o superiore con un rischio del 4-8 %.
I pazienti possono anche presentare dolore addominale crampiforme in assenza di diarrea; il 2-5% dei pazienti sviluppa coliti di grado ≥3. Questi sintomi si osservano di solito intorno alle 6-8 settimane dopo l'inizio della terapia e possono diventare potenzialmente fatali se trascurati. Altre eziologie devono essere escluse, inclusi agenti patogeni come il C. difficile e altre infezioni batteriche o virali che possono coesistere alle irAEs.
La diarrea e la colite sono gestite in modo simile. Laddove clinicamente ritenuto necessario ai fini diagnostici, il tessuto sede di reazione avversa può essere sottoposto a biopsia ed esaminato dall'anatomo-patologo.
La differente gestione dipende dall'eziologia sospettata e dalla gravità dei sintomi (come la frequenza delle scariche al giorno).

	Management					
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
DIARREA/ COLITE	Grado 1	Aumento di meno di quattro emissioni di feci/die rispetto al basale; lieve aumento delle evacuazioni da eventuale stomia rispetto al basale	Non richiesta	Non necessaria	Idratazione orale; considerare l'integrazione di elettroliti e modifiche dietetiche. Escludere altre cause di diarrea (infettive). Integrazione con flora batterica.	CMonitoraggio della sintomatologia e prosecuzione dell'immunoterapia. Può anche essere temporaneamente sospesa e poi ripresa nel caso in cui la tossicità non superi il grado 1
	Grado 2	Aumento di 4-6 emissioni di feci/die rispetto al basale; moderato incremento delle evacuazioni da eventuale stomia rispetto al basale; crampi addominali, presenza di muco o sangue nelle feci	Consulenza gastroenterologica per diarrea persistente di grado 2 (specialmente se la diagnosi di esclusione è in corso) o qualsiasi diarrea di grado 3-4. Eventuale indicazione ad esame endoscopico su indicazione specialistica.	Considerare <10 mg di prednisone o dosi equivalenti di steroidi solo se clinicamente indicato in casi selezionati. Se la diarrea persiste: iniziare 0,5-1 mg/kg/giorno di prednisone o equivalenti per os fino alla risoluzione ad un grado 0-1. Quindi scalare in circa 2-4 settimane se 0,5 mg/kg e in 4-6 settimane se 1 mg/kg. Se mancato beneficio clinico in 72 ore, trattare come grado 3-4	Terapia su prescrizione dello specialista a seconda del quadro clinico ed eventualmente endoscopico. Proseguire se i sintomi sono migliorati fino a risoluzione della diarrea per almeno 12 ore. Considerare idratazione orale/ev considerare integrazione di elettroliti e modifiche dietetiche	Interrompere temporaneamente fino a quando i sintomi non tornino ad un grado 1 e il paziente stia assumendo <10 mg/die di prednisone od equivalenti. Considerare la sospensione temporanea in caso di mancato miglioramento in 12 settimane o impossibilità di scalare lo steroide
	Grado 3	Aumento di >7 emissioni di feci/die rispetto al basale; importante aumento delle evacuazioni da eventuale stomia rispetto al basale; incontinenza; limitazione della self care ADL; necessità di ricovero per idratazione ev (>24 ore)		Somministrare corticosteroidi ev (dose iniziale di 1-2 mg/kg/die di metilprednisone o equivalenti) fino a miglioramento clinico poi scalare in 4-6 settimane. Se i sintomi persistono >3-5 giorni o si ripresentano dopo un iniziale miglioramento: considerare l'uso di corticosteroidi ev allo stesso dosaggio di cui sopra o di infliximab 5 mg/kg ev ogni 2 settimane (usare con cautela in caso di tossicità di grado 4 per il rischio di perforazione ed evitare se controindicato).	Ricovero in ospedale e idratazione ev. Considerare antibioticoterapia se febbre/ leucocitosi. Usare gli analgesici oppioidi con cautela per il rischio di ileo paralitico.	Sospensione definitiva del trattamento
	Grado 4	Grado 3 più febbre o segni/sintomi di perforazione intestinale o ileo paralitico; pericolo di vita.	Consulenza chirurgica urgente			

ENDOCRINOPATIE

Le endocrinopatie sono frequenti riguardando il 5-20% dei pazienti considerando qualsiasi grado di severità. L'esordio tipico è tra la 6a e la 24a settimana di terapia, ma possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Gli eventi avversi più comuni sono la tiroidite e l'ipofisite, più rare l'insufficienza surrenalica, il diabete mellito di tipo I e l'ipoparatiroidismo. I sintomi sono spesso aspecifici (es. cefalea, astenia, anoressia, ipotensione, impotenza, amenorrea, alterazioni della personalità e compromissione del campo visivo).
L'insufficienza surrenalica va sempre esclusa prima di cominciare qualunque terapia sostitutiva. Le endocrinopatie, salvo alcuni casi di ipofisite dove prevale l'effetto massa, non richiedono steroidi ad alte dosi. Tuttavia, i pazienti potrebbero aver bisogno di una terapia sostitutiva ormonale permanente. Generalmente non rappresentano un motivo di interruzione della immunoterapia.

- **TIROIDITI**

La disfunzione tiroidea è l'endocrinopatia più frequente riscontrandosi fino al 15-20% dei pazienti.
Si può manifestare come tireotossicosi, iper- o ipotiroidismo, sia subclinico che franco, talvolta in successione nello stesso paziente. L'ipotiroidismo è più frequente dell'ipertiroidismo.
La frequenza di tiroiditi e disfunzioni tiroidee da immunoterapici è maggiore nel sesso femminile e in corso di terapia con antiPD1, anti PD-L1. Con la combinazione di anti PD1 e anti CTLA-4 la frequenza delle disfunzioni tiroidee sale al 50% (ipertiroidismo franco e ipotiroidismo subclinico in particolar modo).
La patogenesi sembra essere quella della tiroidite distruttiva (tireotossicosi, assenza di anticorpi anti-recettore TSH (TRAb), anche se sono stati segnalati alcuni casi di malattia di Basedow persino con oftalmopatia basedowiana, con una prima fase di ipertiroidismo seguita da ipotiroidismo.
La fase tireotossica in genere dura non oltre le 2-4 settimane ed è paucisintomatica, tanto da richiedere solo eventuale terapia con beta-bloccanti, anziché metimazolo. L'uso del metimazolo è riservato ai casi di malattia di Basedow o Hashitossicosi. Deve essere distinta dall'ipotiroidismo centrale da ipofisite.

	Management					
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
IPERTIROIDISMO	Grado 1	Asintomatico; solo osservazione clinico-diagnostica; FT4 normale; TSH soppresso (<0.3mUI/L)	Non richiesta	Non necessaria	Non indicata	Monitoraggio di TSH, FT4 ogni 2-3 settimane e prosecuzione dell'immunoterapia
	Grado 2	Moderatamente sintomatico§; limitazione delle ADL non di cura della persona; TSH soppresso (<0.1mUI/L); FT4 alto	Consulenza endocrinologica	Trattamento steroideo non indicato	b-bloccanti (es. atenololo 25-50 mg/die, propranololo 10-40 mg QID); idratazione e terapia di supporto; Per ipertiroidismo persistente (>6 settimane) o sospetto clinico, test di laboratorio per escludere M. di Graves e considerare metimazolo o propiltiouracile	Interruzione temporanea del trattamento fino ad un grado 0-1
	Grado 3	Gravi sintomi‡; limitazione delle self care ADL. TSH soppresso (<0.1mUI/L); FT4 alto	Consulenza endocrinologica urgente	Considerare l'impiego di metilprednisone ev 1-2 mg/kg/die o equivalente fino al ripristino di un grado 0-1; scalare in circa 4 settimane	Indicata l'ospedalizzazione; terapia con metimazolo (ad es. 20-30 mg /die, da ridurre dopo 4-6 settimane a dosi di mantenimento 5-15 mg/die) o propiltiouracile (ad es. 200-300 mg/die, quindi ridotto a mantenimento di 50-150 mg/die) in caso di M. di Graves. Iniziare la terapia sostitutiva in caso di ipotiroidismo dopo diverse settimane (vedi management ipotiroidismo)	
	Grado 4	Conseguenze potenzialmente letali; TSH soppresso (<0.1mUI/L); FT4 alto			Ricovero urgente in ospedale + come G3	Sospensione definitiva del trattamento

§ Perdita di peso, aumento dell'appetito, ansia e irritabilità, debolezza muscolare, irregolarità mestruali, affaticamento, tachicardia;
‡ Aritmia, fibrillazione atriale, tremore, sudorazione, insonnia, diarrea

		Management				
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
IPOTIROIDISMO	Grado 1	Asintomatico; solo osservazione clinico-diagnostica; FT4 normale; TSH < 10 mUI/L	Non richiesta	Non necessaria	Non indicata	Monitoraggio di TSH, FT4 ogni 2-3 settimane e prosecuzione dell'immunoterapia
	Grado 2	Moderatamente sintomatico[§]; limitazione delle ADL non di cura della persona; FT4 basso e/o TSH > 10 MUI/L	Consulenza endocrinologica; ecografia della tiroide	Non richiesta	Nei pazienti sintomatici con qualsiasi grado di elevazione del TSH o asintomatici con livelli di TSH che persistono > 10 mUI/ L (misurato dopo 4 settimane) iniziare la Terapia sostitutiva con L-tiroxina a 0,5-1,5 mcg/kg in assenza di patologie cardiache o di comorbilità gravi; altrimenti iniziare da 12 a 25 mcg al giorno e aumentare la dose lentamente (non prima di ogni 4-6 settimane)[¥]; Monitorare TSH ogni 6-8 settimane durante la titolazione della terapia sostitutiva e poi sempre ogni 6 settimane in immunoterapia	Considerare interruzione temporanea del trattamento fino ad un grado 0-1
	Grado 3	Gravi sintomi[‡]; limitazione delle self care ADL. FT4 basso e TSH alto.	Consulenza endocrinologica urgente; ecografia della tiroide	Iniziare metilprednisone ev 1-2 mg/kg/die o equivalente fino al ripristino di un grado 0-1; scalare in circa 4 settimane	Indicata l'ospedalizzazione; terapia sostitutiva e monitoraggio della funzionalità della tiroide come in G2 Iniziare l'idratazione ev se indicato (mixedema, bradicardia)	
	Grado 4	Conseguenze potenzialmente fatali.			Ricovero urgente in ospedale + come G3	Sospensione definitiva del trattamento

§ Affaticamento, costipazione, aumento di peso, perdita di appetito, pelle secca, edema palpebrale, gonfiore del volto, alopecia
‡ Bradicardia, ipotensione, versamento pericardico, depressione, ipoventilazione, stupore, letargia fino al come mixedematoso
¥ Se il paziente ha sia insufficienza surrenalica che ipotiroidismo, iniziare il corticosteroide per 2-3 giorni prima della levotiroxina

- **IPOFISITE**

A differenza delle ipofisiti autoimmuni idiopatiche, le ipofisiti in corso di immunoterapia sono più frequenti nel sesso maschile intorno ai 60 anni. L'ipofisite è uno dei più frequenti problemi endocrini in corso di terapia, specialmente con ipilimumab. Generalmente si presenta entra qualche settimana dall'inizio della terapia. La sintomatologia è spesso aspecifica ed è caratterizzata da: cefalea, affaticamento, anoressia e comune è la comparsa di una iponatriemia secondaria all'ipopituitarismo. Le alterazioni del visus sono pressoché assenti.
L'asse tireotropo è quello più frequentemente interessato, seguono il gonadotropo ed il corticotropo. Meno colpiti sono l'asse GH e la secrezione di prolattina.
SIADH e diabete insipido sono eventi avversi rarissimi.
L'imaging ipofisario è caratterizzato da un ingrossamento omogeneo o anche disomogeneo della ghiandola, talvolta con ispessimento del peduncolo. Queste lesioni possono essere reversibili. Raramente il segnale iperintenso della neuroipofisi scompare. Non si evidenzia compressione del nervo ottico. La diagnosi differenziale va posta con adenomi ipofisari od altre masse della regione sellare.
In caso di deficit ormonale, la terapia sostitutiva steroidea necessaria per il deficit di ACTH va iniziata quanto prima, successivamente quella tiroidea. La terapia per l'ipogonadismo può essere iniziata in un secondo momento in caso di persistenza del deficit. La terapia sostitutiva con GH è controindicata. Un parte dei pazienti recupera la funzionalità tiroidea e gonadotropa. L'asse corticotropo non viene quasi mai recuperato.

- **INSUFFICIENZA SURRENALICA**

È una complicanza rara ma, se non riconosciuta e trattata, può essere fatale. La sua reale frequenza potrebbe essere sottostimata data l'alta prevalenza di pazienti che assumono terapia corticosteroidea per altri motivi. È più frequente con gli anti CTLA-4, ma è stato descritto, ad oggi, un caso anche con nivolumab e pembrolizumab. La sintomatologia di esordio è spesso subdola ed aspecifica caratterizzata dall'astenia e dalla iponatriemia. La crisi surrenalica, altra modalità d'esordio, è potenzialmente fatale e richiede un ricovero immediato per gestire i sintomi di ipotensione grave e shock ipovolemico.
Cortisolo ed aldosterone sono bassi ma ACTH e renina sono elevati. E' necessaria una diagnosi differenziale con l'insufficienza surrenalica da ipofisite dove i livelli di ACTH sono bassi.
Le ghiandole surrenaliche appaiono ingrandite allo studio TAC/RMN e sono avide allo studio PET 18-FDG (diagnosi differenziale con metastasi)
Il trattamento sostitutivo è indispensabile e consiste in idrocortisone e fludrocortisone.
Non è necessaria la sospensione della immunoterapia.

- **DIABETE MELLITO (DM)**

Si tratta di una complicanza rara è ma la sua terapia deve essere tempestiva e generalmente con insulina. E' più frequentemente associato alla terapia con anti PD-1 e anti PD-L1, o a quella di associazione con anti-CTLA-4. Più raro con ipilimumab. In alcuni casi si è evidenziata l'associazione con genotipo HLA ad alto rischio per DM tipo 1. Si caratterizza per comparsa di: a) improvvisa iperglicemia, b) rapida progressione verso insulino-deficienza ed c) alto rischio di chetoacidosi. Talvolta la terapia può slatentizzare anche un DM tipo 2. In quest'ultimo caso i pazienti sono ad alto rischio di chetoacidosi. La terapia steroidea per preservare le insule di Langerhans è stata suggerita da alcuni studi ma non è al momento raccomandata.

TOSSICITÀ EPATICA

La tossicità epatica si verifica nell'1-9% dei pazienti e si presenta con l'aumento asintomatico delle transaminasi e, raramente, della bilirubina. L'insorgenza abituale è tra le 8-12 settimane dall'inizio della terapia. Un'epatite grave di grado 3 o superiore è descritta nell'1-2% dei casi con sintomi di febbre, affaticamento, dolore addominale e nausea. Sono stati riportati casi di epatite fulminante, ittero e scompenso epatico.
Si raccomandano test di funzionalità epatica (LFT) al basale e prima di ogni somministrazione. Dopo aver escluso altre cause di epatite, come quella virale o indotta da farmaci, si deve iniziare un trattamento sistemico con steroidi. Prosecuzione, interruzione temporanea o permanente dell'immunoterapia dipenderà dal grado di elevazione degli enzimi epatici. La frequenza di monitoraggio delle transaminasi si deve intensificare sulla base dei livelli degli enzimi stessi. Se l'aumento dei livelli persiste nonostante il trattamento con steroidi, utile un'ulteriore immunosoppressione con micofenolato mofetile (MMF) o tacrolimus. Casi altamente refrattari con rapido scompenso clinico possono trarre beneficio dal trattamento con immunoglobuline. Il monitoraggio della LFT dovrebbe essere prevista anche al termine del trattamento immunosoppressivo, poiché è stato riportato un potenziale re-incremento di rimbalzo. Laddove clinicamente ritenuto necessario ai fini diagnostici, il tessuto sede di reazione avversa può essere sottoposto a biopsia ed esaminato dall'anatomo-patologo.

	Management					
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
EPATITE	Grado 1	AST/ALT >3 x ULN o bilirubina totale >1.5 X ULN (o <2 x baseline).	Non richiesta; considera sierologia virale	Non necessaria	Non indicata	Monitoraggio settimanale e prosecuzione dell'immunoterapia
	Grado 2	AST/ALT >3-5 x ULN o bilirubina totale > 1.5-3 x ULN (o >2 x baseline).	Consulenza gastroenterologica. Screening virologico ed autoanticorpale indicato dallo specialista.	Ricontrollare la funzionalità epatica dopo 2-3 giorni e in caso di assenza di miglioramento, avviare prednisone per os 0,5-1 mg/kg/die o equivalenti ev; in caso di mancato beneficio in 2-3 giorni aumentare il dosaggio. Scalare in circa 2-4 settimane per 0,5 mg/kg e ≥ 4 settimane per 1 mg/kg se la funzionalità epatica si normalizza	Non indicata	Interruzione temporanea del trattamento fino ad un grado 0-1 con prednisone < 10 mg/die o equivalenti
	Grado 3	AST/ALT > 5-20 x ULN o bilirubina totale > 3-10 x ULN. Fibrosi alla biopsia epatica, cirrosi compensata, riattivazione di epatiti croniche	Consulenza gastroenterologica + eventuale biopsia epatica per escludere altre cause§	Iniziare immediatamente metilprednisolone ev 1-2 mg/kg. Se beneficio, scalare la terapia steroidea in circa 4-6 settimane con prednisone 1-2 mg/kg/die per os.	Indicata l'ospedalizzazione; Se corticosteroide refrattario o mancato miglioramento dopo 3 giorni, considerare terapia di seconda linea	Sospensione definitiva del trattamento
	Grado 4	AST/ALT >20 x ULN o bilirubina totale >10 x ULN. Scompenso epatico (es, ascite, coagulopatie, encefalopatie, coma)			Ricovero urgente in ospedale + come G3	

§ Epatite A, C, CMV, autoimmunità

POLMONITI

Nell'ambito dei trattamenti con immunoterapia, le polmoniti sono associate più frequentemente all'uso di anti-PD1. I pazienti in monoterapia la sviluppano in meno del 5% dei casi (nell'1-2% di grado ≥3). L'incidenza aumenta al 10% se si utilizza una terapia combinata con anti-CTLA-4. Il tempo medio di insorgenza rispetto all'inizio del trattamento è di 19 settimane (con un intervallo di 0.3-84 settimane) per il pembrolizumab, di 9 settimane (intervallo di 4-26 settimane) per nivolumab e di 11 settimane nelle terapia combinata. La tossicità si può manifestare con un peggioramento o una nuova insorgenza di dispnea, tosse, dolore toracico o ipossia. I sintomi possono comparire in qualsiasi momento, ma spesso si manifestano diversi mesi dopo l'inizio del trattamento.

Le alterazioni radiologiche alla TAC torace ad alta risoluzione (HRTC) possono essere qualitativamente e quantitativamente piuttosto eterogenee, manifestandosi con diversi pattern e diversi gradi di severità. Il pattern radiologico di più frequente riscontro è la polmonite organizzativa (OP), caratterizzata da consolidazioni solitamente bilaterali con distribuzione peribronchiale associate ad aree di vetro smerigliato. Altri patterns descritti, in ordine di frequenza decrescente, sono la polmonite interstiziale non specifica (NSIP), caratterizzata da reticolazione intralobulare prevalentemente periferica e subpleurica ed aree di aree di vetro smerigliato, la polmonite interstiziale acuta (AIP) con danno alveolare acuto tipo Sindrome da Distress Respiratorio Acuto, e la polmonite da ipersensibilità. Infine, sono state riportate anche alterazioni sarcoid-like, con pattern micronodulare e linfoadenopatie ilo-mediastiniche, e rari casi di bronchiolite.

La principale criticità del work-up diagnostico in questo contesto sta nel discriminare tra progressione di malattia neoplastica, complicanza infettiva e polmonite da inibitori dell'immune check-point (ICI-pneumonitis). In questo senso, di cruciale importanza è il coinvolgimento dello specialistica pneumologo anche nelle forme più lievi/inziali e indipendentemente dalla presenza di sintomi o meno, in quanto figura più indicata per valutare l'eventuale necessità di effettuare indagini più approfondite per una corretta diagnosi differenziale come una broncoscopia con lavaggio broncoalveolare o prelievi bioptici.

Per quanto riguarda la gestione terapeutica, in assenza di sintomatologia, il solo riscontro radiologico non comporterebbe necessariamente la sospensione della terapia con ICI; è tuttavia raccomandato precauzionalmente sospendere fino a risoluzione delle alterazioni radiologiche, non potendo prevederne l'evoluzione clinica. In caso di comparsa di sintomi, e qualora siano state escluse altre diagnosi, l'ICI dovrebbe essere sospeso sino alla regressione di tale sintomatologia. Un monitoraggio giornaliero e l'inizio di una terapia steroidea sistemica sono indicati per i pazienti sintomatici; può essere considerata l'ospedalizzazione a giudizio del clinico. La persistenza o il peggioramento dei sintomi richiede l'interruzione della terapia e l'immediata ospedalizzazione per procedure d'urgenza (ad es. somministrazione di alte dosi di steroidi e eventuale intubazione endotracheale o tracheostomia). Se i sintomi peggiorano ulteriormente o non migliorano dopo 48 ore può essere considerato l'utilizzo in aggiunta di immunosoppressori come infliximab, micofenolato mofetile, ciclofosfamide o immunoglobuline ev. L'uso di antibiotici può essere considerato se si sospetta un'infezione concomitante. Laddove clinicamente ritenuto necessario ai fini diagnostici, il tessuto sede di reazione avversa può essere sottoposto a biopsia ed esaminato dall'anatomo-patologo.

	Management					
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
POLMONITE	Grado 1	Asintomatico; confinata ad un lobo polmonare o a < 25% del parenchima polmonare; solo osservazione clinico-strumentale	Consulenza pneumologica ed eventualmente infettivologica; considera broncoscopia con BAL e biopsia	Non necessaria	Non richiesta; monitoraggio della pulsossimetria e monitoraggio radiologico (Rx torace ad ogni ciclo); considerare eventuale TAC torace da ripetere dopo 3-4 settimane; nei pazienti con valutazione spirometria/DLCO basali, considerare ripetizione di tali esami ogni 3-4 settimane	Interrompere temporaneamente L'immunoterapia può essere ripresa in caso di RX seriati che dimostrino un miglioramento o risoluzione del quadro. In caso di mancato miglioramento, trattare come G2
	Grado 2	Sintomatico; coinvolto più di un lobo polmonare o 25-50% del parenchima; indicato intervento medico; limitazione non self-care ADL	Consulenza pneumologica ed eventualmente infettivologica; considera broncoscopia con BAL e biopsia	Prednisone 1-2 mg/kg/die per os da scalare di 5-10 mg/a settimana in circa 4-6 settimane	Considera ospedalizzazione per monitoraggio giornaliero dei sintomi e re-imaging ogni 1-3 gg. Iniziare terapia antibiotica empirica in caso di sospetto di infezione	Interruzione temporanea dl trattamento sino a regressione con prednisone < 10 mg/die o equivalenti. Interrompere definitivamente se la tossicità si ripresenta. Se no beneficio in 48-72 ore di prednisone, trattare come G3
	Grado 3	Gravi sintomi; coinvolto >50% del parenchima polmonare; limitazione self care ADL; indicato l'ossigeno	Consulenza pneumologica ed eventualmente infettivologica; broncoscopia con BAL e biopsia, se le condizioni cliniche lo consentono	Metilprednisolone ev 2-4 mg/kg/die; da scalare se beneficio >6 settimane	Indicata l'ospedalizzazione; Iniziare antibioticoterapia per profilassi delle infezioni opportunistiche. O2 terapia e ventilazione meccanica se necessario. Se non beneficio dopo 48 ore di terapia steroidea aggiungere infliximab 5 mg/kg o Micofenolato mofetile ev 1 g bid o immunoglobuline per 5 gg o ciclofosfamide	Sospensione definitiva del trattamento
	Grado 4	Compromissione respiratoria potenzialmente letale			Ricovero/intervento urgente (ad es., tracheotomia o intubazione) + come G3	

TOSSICITÀ RENALE

Circa il 5% dei pazienti in trattamento con ICI sviluppano tossicità renale. Solitamente la tossicità compare 13 mesi dopo l'inizio del trattamento, ma può anche insorgere più precocemente, dopo solo 6 settimane, o tardivamente, dopo 30 settimane. L'insufficienza renale si manifesta inizialmente con ipercreatininemia, non accompagnata ad altri segni/sintomi; successivamente il paziente potrebbe sviluppare anuria/oliguria, edemi e disturbi elettrolitici.

In considerazione della tardiva comparsa di segni e sintomi, la gestione del paziente dipende in primo luogo dai livelli di creatinina sierica e dalla proteinuria.

Il monitoraggio della creatininemia e della proteinuria dovrebbe essere iniziato prima dell'inizio del trattamento e ripetuto periodicamente in corso di terapia.

L'interruzione definitiva del trattamento e/o la sospensione temporanea della terapia e la cadenza del monitoraggio dipendono strettamente dai livelli di creatinina sierica.

Il trattamento delle tossicità renali comprende l'utilizzo di steroidei per via sistemica, il monitoraggio del bilancio idro-elettrolitico, l'idratazione e la sospensione di farmaci nefrotossici. In assenza di risposta o peggioramento dei sintomi, è raccomandato consultare il nefrologo. Laddove clinicamente ritenuto necessario ai fini diagnostici, il tessuto sede di reazione avversa può essere sottoposto a biopsia ed esaminato dall'anatomo-patologo.

	Management					
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
INSUFFICIENZA RENALE	Grado 1	Creatininemia >1.5-2.0 volte Il baseline; proteinuria 1+, <1.0gr/24h.	Non necessaria	Non necessaria	Suggerita idratazione e sospensione di farmaci nefrotossici. Monitoraggio e ripristino del bilancio idro-elettrolitico	Proseguire l'immunoterapia associando monitoraggio settimanale della creatininemia. Se la creatininemia peggiora, vedi gradi successivi
	Grado 2	Creatininemia >2.0 il baseline; proteinuria 2+, 1.0-3.4gr/24h.	Considerare di consultare il nefrologo. Effettuare l'analisi microscopica delle urine e l'ecografia renale e/o la biopsia renale (se opportuno), per escludere cause non immunologiche e/o confermare la tossicità immunorelata.	Iniziare prednisone 0.5-1 mg/ kg /die per os o equivalente ev; una volta che il quadro è regredito al grado 0-1, scalare il dosaggio dello steroide in 2-4 settimane se 0.5 mg/kg o 4 settimane se 1 mg/kg.	Come sopra. Può essere considerato l'utilizzo di mycophenolate mofetile (l'uso è descritto in alcuni case report) o eventualmente il ricorso all'emodialisi in caso di peggioramento della creatininemia	Monitoraggio della creatininemia ogni 2-3 gg. Sospendere la terapia fino al decrescere della creatinina come al grado 1 e diminuire la dose di prednisone a <10 mg/die. Se l'aumento della creatinina persiste per più di 7 giorni e/o i sintomi peggiorano, trattare come grado 3-4.
	Grado 3	Creatininemia >3.0 il baseline; proteinuria >3.5gr/24h		Iniziare metilprednisolonee1-2 mg/kg ev giornaliero o un equivalente; scalare in ≥ 4 settimane una volta regredita la tossicità al grado 0-1.		Monitoraggio della cretininemia giornaliero. Interrompere definitivamente l'immunoterapia.
	Grado 4	Creatininemia >6.0 il baseline. Pericolo di vita; indicata la dialisi				

NEUROTOSSICITÀ

La neurotossicità si manifesta in meno del 5% dei pazienti e tipicamente insorge 1-6 settimane dopo l'inizio dell'immonoterapia. Sia il sistema nervoso periferico che centrale possono essere coinvolti. Le neuropatie periferiche possono interessare il distretto sensoriale e più raramente possono manifestarsi come una sindrome simil-Guillain-Barrè o simil-miastenia. In caso di asintomaticità o presenza di sintomi blandi il trattamento con ICI può essere proseguito. La comparsa di sintomi di moderata entità dovrebbe suggerire la temporanea interruzione del trattamento immunoterapico, l'inizio di una terapia steroidea e uno stretto monitoraggio dell'evoluzione sino alla comprensione della natura degli eventi avversi. Il coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale con neuropatia sensoriale o motoria richiede un'interruzione permanente della terapia. La neurotossicità non responsiva al trattamento steroideo può costituire un pericolo di vita per il paziente, in tal caso è utile incrementare il dosaggio dello steroide e consultare il neurologo. Qualora il trattamento con steroidi risultasse fallimentare, è utile ricorrere ad un trattamento con immunoglobuline ev o altri agenti immunosoppressori.

TOSSICITÀ EMATOLOGICA

Eventi avversi ematologici sono stati descritti nei pazienti in terapia con ICI. Spesso il paziente appare asintomatico; la tossicità si rileva unicamente a livello laboratoristico, spesso con il riscontro di citopenia lieve-moderata oppure nei casi più gravi, di neutropenia, aplasia rossa ed emofilia acquisita. I pazienti che sviluppano tossicità ematologica dovrebbero essere trattati con corticosteroidi sistemici (es. prednisone 1mg/kg/die), l'immunoterapia dovrebbe essere interrotta e se necessario, effettuata una emotrasfusione. Possono essere utilizzate immunoglobuline ev con o senza l'utilizzo di immunosoppressori se il paziente non risponde agli steroidi.

ARTRITI INFIAMMATORIE

L'1-7% dei pazienti in immunoterapia possono sviluppare artriti infiammatorie immuno-mediate. La presentazione clinica può simulare un'artrite reumatoide, artriti reattive o spondiloartriti sieronegative. L'esordio può essere molto vario e includere sintomi come artralgia, rigidità (soprattutto mattutina o accentuata in caso di sedentarietà), eritema, calore alle estremità, edema simmetrico articolare (che spesso coinvolge le articolazioni interfalangee prossimali, le metacarpo-falangee e/o i polsi). Il quadro infiammatorio può persistere per oltre un anno dalla sospensione della terapia; il precoce riconoscimento ed il controllo delle artriti infiammatorie è fondamentale nel prevenire un danno erosivo articolare. Fondamentale è rivolgersi allo specialista reumatologo. Le opzioni terapeutiche includono l'utilizzo di FANS, corticosteroidi a basse dosi (es. prednisone <10 mg die per 4-6 settimane) e spesso consentono di mantenere il trattamento con ICI. Nei pazienti con oligoartrite (1-2 articolazioni coinvolte) non responsivi a FANS o a basse dosi di corticosteroidi e non ad alto rischio di infezioni articolari, può essere valutato l'uso di iniezioni intra-articolari di steroide. I quadri clinici più severi possono richiedere l'utilizzo di corticosteroidi ad alte dosi (e.g. prednisone 1mg/kg/die o equivalente) o l'aggiunta di farmaci immunosuppressori (es. metotrexate).

TOSSICITÀ ORALE

Tossicità orali come mucosite, gengivite e sindrome sicca sono più comuni nei pazienti in trattamento con anti PD1 rispetto a coloro che sono in trattamento con anti CTLA-4. Il tasso di incidenza complessivo delle tossicità orali è di circa il 6.5 %. Queste tossicità possono essere gestite anche a domicilio tramite l'utilizzo di sciacqui con steroidi topici, lidocaina viscosa e adottando una corretta igiene orale. Laddove clinicamente ritenuto necessario ai fini diagnostici, il tessuto sede di reazione avversa può essere sottoposto a biopsia ed esaminato dall'anatomo-patologo.

CARDIOTOSSICITÀ

La cardiotossicità immuno-relata è un evento raro (< 1%) la cui presentazione clinica include miocarditi, pericarditi, aritmie, cardiomiopatie e disfunzione del ventricolo sinistro. La valutazione precoce del paziente da parte del cardiologo è raccomandata, come sono raccomandate alte dosi di steroidi (es. prednisone 2mg/kg/ die). Se i sintomi non regrediscono precocemente, considerare altri immunosoppressori come infliximab e MMF.

L'INTERPRETAZIONE DELLA RISPOSTA STRUMENTALE ALL'IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia in oncologia ha mostrato peculiari modalità di risposta e manifestazioni di tossicità immuno-mediata, che sono alla base della corretta interpretazione dell'imaging. La tradizionale valutazione della risposta alle terapie antitumorali convenzionali è basata sulla riduzione dimensionale delle lesioni tumorali. Pertanto un precoce accrescimento e/o la comparsa di nuove lesioni sono da considerare progressione di malattia e fallimento terapeutico. Inoltre la stabilità di malattia è spesso transitoria. Diversamente, nell'immunoterapia la riduzione delle lesioni tumorali può richiedere tempi più lunghi, può avvenire nonostante lesioni nuove e/o in accrescimento (pseudo-progressione), la stabilità di malattia è spesso duratura e può dare seguito ad un'ulteriore lenta e progressiva riduzione delle lesioni.
Allo stato attuale, con il trattamento immunoterapico il riscontro all'imaging di aumento numerico o dimensionale delle lesioni non si traduce in progressione di malattia se non viene confermato. É raccomandata una successiva rivalutazione da eseguire all'interno di una determinata finestra temporale (non prima di 4 settimane, entro le 8 settimane) che può confermare o meno la progressione di malattia.
Per tali motivi è di fondamentale importanza che il radiologo abbia gli strumenti indispensabili per la valutazione della risposta: deve conoscere il tipo di terapia e le tempistiche del trattamento (ottimale fornire la documentazione clinica completa ed in particolare la relazione oncologica) ed avere a disposizione immagini e referto degli esami precedenti per il confronto. Può capitare che il radiologo si trovi per primo di fronte a manifestazioni di immunotossicità, in una fase precoce ed asintomatica oppure quando le condizioni cliniche sono severe ed assumo carattere di urgenza.
Anche in questi casi occorre che il radiologo venga a conoscenza del trattamento immunoterapico per poterlo mettere in relazione con i reperti riscontrati e porre il sospetto di reazioni da tossicità. Sebbene molteplici siano le condizioni in cui non è possibile solo con l'imaging fare diagnosi differenziale fra fenomeni di immunotossicità, progressione di malattia ed altre condizioni (quali processi flogistici) come nel caso ad esempio di interessamento polmonare, linfonodale ilo-mediastiniche, surrenalico, enterocolico, pancreatico, rimane fondamentale il confronto con i dati clinici e con il clinico.
Per la valutazione della risposta all'immunoterapia di trials e studi clinici i criteri di risposta tradizionali sono stati rivisti ed adattati in criteri immuno-relati (irRC e iRECIST). Non è indicata la metodica di imaging per valutare la risposta alla terapia, tuttavia gli esami TAC e 18 Fluoro-Desossi-Glucosio (18F-FDG) PET TAC rimangono le metodiche più utilizzate e diffuse per l'identificazione, stadiazione e rivalutazione di malattia. Sono attesi dati per studi PET in particolare con traccianti alternativi al 18F-FDG, che non risentano di falsi positivi per captazioni da parte di infiltrati linfocitari e tessuto infiammatorio.

TOSSICITÀ	ORGANO	ESAME STRUMENTALE DI APPROFONDIMENTO
CUTANEA	Non richiesta	No indicazioni
ENDOCRINA	Tiroide	No indicazioni
	Ipofisi	RM ipofisi
GASTROENTEROLOGICA	Fegato	US + Doppler (se >= grado 3)
	Tratto Gastro-Intestinale	RX (se grado 2) RX + TAC (se grado 3-4)
POLMONARE		RX (se grado 1) RX / HRTC (se grado 2) HRTC (se grado 3-4)
NEUROLOGICA		RM
ARTICOLARE		RX / IMAGING specifico nel sospetto di metastasi (se grado 1) US/RM (se grado 2-3)

PATOLOGIE AUTOIMMUNI

I pazienti con disordini autoimmuni possono sottoporsi a trattamento immunoterapico. L'incidenza degli eventi avversi è sovrapponibile ai pazienti con anamnesi personale negativa per patologie autoimmuni. Nella metà dei casi, dalle 2 alle 6 settimane dopo l'inizio della terapia con ICI, è descritta una esacerbazione della sintomatologia già presente riferibile alla patologia autoimmune o la comparsa di nuovi eventi avversi immuno-correlati. Il trattamento steroideo a basse dosi è consigliato in tali casi, incrementabile in caso di mancata risposta.

CONCETTI CHIAVE NELLA GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI DA IMMUNOTERAPIA

SE NON SONO IDENTIFICABILI ALTRE CAUSE (COME INFEZIONI), OGNI SINTOMO DI NUOVA INSORGENZA DEVE ESSERE CONSIDERATO COME IMMUNO-RELATO.

GLI EVENTI AVVERSI IMMUNOCORRELATI SONO ETEROGENEI NELLA LORO PRESENTAZIONE, ESORDIO E DURATA.

EDUCARE IL PAZIENTE A RICONOSCERE PRONTAMENTE L'EVENTO AVVERSO È ESSENZIALE PER LA SUA GESTIONE.

È RACCOMANDATA LA GESTIONE DELL'EVENTO AVVERSO ORGANO-CORRELATO.

PER I GRADI 3 LA TERAPIA CON ICI DOVREBBE ESSERE INTERROTTA E INTRAPRESA UNA TERAPIA STEROIDEA AD ALTE DOSI.

UNA TERAPIA CON ALTRI AGENTI IMMUNOSOPPRESSORI POTREBBE ESSERE NECESSARIA QUALORA NON SI ASSISTI AD UN MIGLIORAMENTO DEGLI IRAES SOTTO TERAPIA STEROIDEA.

IN GENERALE GLI irAEs DI GRADO 1 NON GIUSTIFICANO LA SOSPENSIONE DELLA TERAPIA CON ICI.

NELLA MAGGIOR PARTE DEGLI EVENTI AVVERSI DI GRADO 2 LA TERAPIA CON ICI DOVREBBE ESSERE INTERROTTA E INTRAPRESA UNA TERAPIA STEROIDEA.

LA TERAPIA STEROIDEA DOVREBBE ESSERE SCALATA (IN ALMENO 2-4 SETTIMANE SULLA BASE DEL DOSAGGIO), SINO ALLA REGRESSIONE DELL'EVENTO AVVERSO AL GRADO 1 O INFERIORE. L'USO PROLUNGATO POTREBBE RICHIEDERE UNA PROFILASSI CONTRO LE INFEZIONI OPPORTUNISTICHE.

ALLA REGRESSIONE DELL'EVENTO AVVERSO AL GRADO 1 O INFERIORE, PUÒ ESSERE VALUTATA LA RIPRESA DELLA TERAPIA CON ICI.

PER LA MAGGIOR PARTE DEI GRADI 4 È NECESSARIA L'INTERRUZIONE PERMANENTE DELLA TERAPIA.

- Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. JAMA Oncol 2(10):1346-1353, 2016.
- Fay AP, Brandao Moreira R, Nunes Filho PRS, et al. The management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. Expert Rev of Qual Life Cancer Care 1(1):89-97, 2016.
- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol 27(4):559-574, 2016.
- Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(Suppl 4):iv119-iv142, 2017.
- Postow, MA. Managing Immune Checkpoint-Blocking Antibody Side Effects. Am Soc CLin Oncol Ed Book 76-83, 2015.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer 54:139-148, 2016.
- Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. Cancer Treat Rev 45:7-18, 2016.
- Marrone KA, Ying W, Naidoo J. Immune-related adverse events from immune checkpoint inhbitors. Clin Pharmacol Ther 100(3):242-251, 2016.
- Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. Front Pharmacol 8(49):1-14, 2017.
- Villadolid J and Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. Transl Lung Cancer Res 4(5):560-575, 2015.
- Lindardou H and Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma. Ann Transl Med 4(14):272, 2016.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015;373:23-34, 2015.
- Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, Weber JS. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. Oncologist 18:733-743, 2013.
- National Cancer Institute: Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.03. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/ CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- Kyi C, Hellmann MD, Wolchok JD, et al. Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. J Immunother Cancer 2:19, 2014.
- Du-Thanh A, Pallure V, Girard C, et al. Clostridium difficile infection may loom behind ipilimumab-induced auto-immune colits. Eur J Dermatol 25(4):344, 2015.
- Bristol-Myers Squibb Canada: Yervoy® adverse events management guide. http://www.bmscanada.ca/static/hcp/ en/7319_BYE_AEManagement_Guide_Web_E_01.pdf.
- Bristol-Myers Squibb Canada. Immune-Mediated Adverse Reaction Management Guide: Opdivo® (nivolumab), 2016.
- Merck Oncology. A guide to monitoring patients during treatment with Keytruda® (pembrolizumab), Aug 2016.
- Abbott Laboratories Ltd (Synthroid). Health Canada Product Information, 2010, http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info. do?code=19589&lang=eng
- Rossi E, Sgambato A, De Chiara G, et al. Thyroid-induced toxicity of check-point inhbitors immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Jour Endocrinol Diab 3(1):1-10, 2016.
- Hottinger A. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. Curr Opin Neurol 29:806-812, 2016.
- Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. Cancer Treat Rev 44:51-60, 2016.
- Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, et al. Hypophysitis induced by monoclonal antibodies to cytotoxic T lymphocyte antigen 4: challenges from a new cause of a rare disease. Oncologist.17:525-535, 2012.
- González-Rodríguez, E., & Rodríguez-Abreu, D. (2016). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. Oncologist, 21(7).
- Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment.Neary N, Nieman L Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010 Jun; 17(3):217-23.
- Patt, H., Bandgar, T., Lila, A., & Shah, N. (2013). Management issues with exogenous steroid therapy. Indian journal of endocrinology and metabolism, 17(Suppl 3), S612.
- Hughes J, Vudattu N, Sznol M, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. Diabetes Care
- 38:e55-e57, 2015.
- Goudy C, Clevy C, Monestier S, et al. Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes. Diabetes Care 38:e182-e183, 2015.
- Chae YK, Chiec L, Mohindra N, et al. A case of pembrolizumab- induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes. Cancer Immunol Immunother 10.1007/s00262-016-1913-7
- O'Kane GM, Labbe C, Doherty MK, et al. Monitoring and management of immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 axis inhibitors in lung cancer. Oncologist 21(1):70-80, 2017.
- Remicade (infliximab) [Product Monograph]. Janssen Inc.; www. janssen.com/canada/products
- Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. Eur J Cancer 73:1-8, 2017.
- Tabchi S, Messier C, Blais N. Immune-mediated respiratory adverse events of checkpoint inhibitors. Curr Opin Oncol 28:269-277, 2016.
- Teuwen LA, Van den Mooter T, Dirix L. Management of pulmonary toxicity associated with targeted anticancer therapies. Expert Opin Drug Metab Toxicol 11(11):1695-1707, 2015.
- Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. Kidney Int 90(3):638-647, 2016.
- Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et al. Inflammatory arthritis: a newly recognized adverse event of immune checkpoint blockade. Oncologist 22:627-630, 2017.
- Cappelli LC, Naidoo J, Bingham III CO, et al. Inflammatory arthritis due to immune checkpoint inhibitors: challenges in diagnosis and treatment. Immunotherapy 9(1):5-8, 2017.
- Topalian, S. L., Sznol, M., et al. (2014). Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. Journal of clinical oncology, 32(10), 1020-1030
- Lacouture ME,Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. J AmAcad Dermatol. 2014;71(1):161-169.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med 375:1749-55, 2016.
- Laubli H, Balmelli C, Bossard M, et al. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. J Immunother Cancer 3:11, 2015.
- Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A, et al. Acute lymphocytic myocarditis with anti-PD-1 antibody nivolumab. Circ Heart Fail 10.1161/circheartfailure.116.003514
- Teply BA and Lipson EJ. Identification and management of toxicities from immune checkpoint-blocking drugs. Cancer Network, 2014 http://www.cancernetwork.com/oncology- journal/identification-and-management-toxicities-immune- checkpoint-blocking-drugs
- Canadian Pharmacists Association: e-Therapeutics: Opportunistic Infections in HIV-positive Patients http://www.e-therapeutics.ca. myaccess.library.utoronto.ca/
- Cancer Care Ontario. (2016). Cancer Care Ontario GCSF Recommendations. Available from: https://www. cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of- cancer/38561.
- Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Iplimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. JAMA Oncol 2(2):234-240, 2016.
- Rothschild SI, Laubli H, Balmelli C, et al. Immune response and adverse events to influenza vaccine in cancer patients undergoing PD-1 blockade. Poster presented at ELCC 2017; May 5-8, 2017. Geneva, Switzerland.
- Kanaloupitis, D. K., Chandran, A., Ralph, A., Thompson, R., Richards, J. M., & Hallmeyer, S. (2017). Safety and efficacy of concurrent administration of influenza vaccine in patients undergoing anti-PD-1 immunotherapy. Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl.
- Bersanelli M, Giannarelli D, Castrignanò P, et al. INfluenza Vaccine Indication During therapy with Immune checkpoint inhibitors: a transversal challenge. The INVIDIa study. Immunotherapy. 2018 Oct;10(14):1229-1239.
- Linee Guida Aiom 2019: gestione della tossicità da immunoterapia.

- **ADL:** Activities Of Daily Life
- **ACTH:** Adreno Cortico Tropic Hormone
- **AST:** Aspartato-Trasferasi
- **ALT:** Alanina-Trasferasi
- **ARDS:** Acute Respiratory Distress Syndrome
- **BSA:** Body Surface Area
- **CTLA-4:** Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
- **FT4:** Free T4
- **GH:** Growth Hormone
- **HRCT:** High Resolution Computed Tomography
- **LFT:** Liver Functional Test
- **iRECIST:** immunorelated Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
- **irRC:** immunorelated Response Criteria
- **irAEs:** immunorelated Adverse Events
- **PD-1:** Programmed Death-1
- **PD-L1:** Programmed Death-Ligand 1
- **RM:** Risonanza Magnetica
- **TRAb:** TSH Receptor Antibody
- **TSH:** Thyroid-Stimulating Hormone

con la sponsorizzazione non condizionante di:

MSD

Per scaricare l'opuscolo, in formato digitale, consultare:
https://www.oncologiamarche.it/