

## **Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)**

**delle tossicità immunorelate**

**Documento tecnico 2025**



## **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

<b>Epidemiologia della tossicità Imunorelata .....</b>	<b>5</b>
<b>Principi generali di gestione degli eventi avversi immuno relati .....</b>	<b>5</b>
<b>Tossicità Cutanea .....</b>	<b>8</b>
<b>Tossicità Gastrointestinale .....</b>	<b>10</b>
<b>Tossicità Endocrina.....</b>	<b>12</b>
<b>Tossicità Tiroidea.....</b>	<b>12</b>
<b>Disordini della ghiandola surrenalica .....</b>	<b>13</b>
<b>Diabete Mellito .....</b>	<b>17</b>
<b>Tossicità Epatica .....</b>	<b>17</b>
<b>Tossicità Polmonare .....</b>	<b>19</b>
<b>Tossicità Renale.....</b>	<b>19</b>
<b>Tossicità Neurologica.....</b>	<b>21</b>
<b>Tossicità Reumatologica .....</b>	<b>22</b>
<b>Tossicità Cardiologica.....</b>	<b>22</b>
<b>Tossicità Pancreatica .....</b>	<b>23</b>
<b>Tossicità Oculare.....</b>	<b>23</b>
<b>Tossicità Ematologica ed Immuno-Ematologica.....</b>	<b>23</b>
<b>Algoritmi.....</b>	<b>30</b>
<b>Segnalazione di sospetta tossicità immunorelata dal MMG al GOM tramite la piattaforma ROC.....</b>	<b>55</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>56</b>

## 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 Immuorelata**

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**

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

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 rappresentano le reazioni avverse immuno-mediate (irAE) più precoci e frequentemente osservate durante il trattamento con inibitori del checkpoint immunitario (ICI), con una incidenza riportata tra il 30% e il 50% dei pazienti sottoposti a terapia immunologica [1,5,6]. I rash cutanei, di qualsiasi grado, si riscontrano nel 37–70% dei pazienti trattati con ipilimumab[1,22], e nel 17–37% di quelli trattati con anticorpi anti-PD-1 [25]; tuttavia, l'incidenza di eventi severi (grado  $\geq 3$ ) appare simile tra le due principali classi di ICI (anti-CTLA-4 e anti-PD-1) [8,18]. Le manifestazioni cliniche sono estremamente eterogenee e comprendono dermatosi infiammatorie (eczema, psoriasi, eruzioni lichenoidi), condizioni autoimmuni (vitiligine, pemfigoidebolloso), e forme severe e potenzialmente letali come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN) e la sindrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) [2,18,19]. Tali tossicità si distinguono per un ampio spettro fenotipico e per la possibilità di mimare quadri dermatologici primari non correlati al trattamento. In alcuni casi, la tossicità cutanea può persistere anche dopo la sospensione della terapia, rendendo necessario un follow-up dermatologico prolungato.

L'eruzione cutanea immuno-mediate si manifesta di norma come un'eruzione maculo-papulare, reticolare, moderatamente eritematosa, talora confluenti in aree più estese. La localizzazione prevalente è al tronco e agli arti prossimali, con possibile coinvolgimento delle superfici estensorie e delle pieghe. Il prurito può essere severo e peggiorare significativamente la qualità della vita [18].

In caso di tossicità cutanea di grado 1 (eritema localizzato non sintomatico), la terapia con ICI può essere continuata, associando emollienti, corticosteroidi topici a media-alta potenza e antistaminici orali. Nelle forme di grado 2 (rash diffuso, prurito significativo), è raccomandata la sospensione temporanea dell'ICI e l'inizio di corticosteroidi sistemici (prednisone 0,5–1 mg/kg/die), con graduale riduzione della dose in almeno quattro settimane [18]. Le tossicità di grado 3 (coinvolgimento >30% BSA, sintomi sistemici) richiedono l'interruzione dell'ICI e la somministrazione di metilprednisolone ev a dosaggi di 1–2 mg/kg/die. Nei casi in cui non si ottenga regressione entro pochi giorni, si valuta l'introduzione di immunosoppressori secondari (micofenolatomofetile, ciclosporina, rituximab) [18,19]. La ripresa della terapia immunoncologica è subordinata alla completa risoluzione del quadro clinico. Il work-up diagnostico deve includere la revisione della terapia farmacologica concomitante, l'esclusione di fotosensibilità farmaco-indotta, infezioni (HSV, VZV, stafilococco), patologie sistemiche (lupus, dermatomiosite) e condizioni paraneoplastiche. Gli esami ematochimici comprendono emocromo con formula, VES, PCR, enzimi epatici e renali, sierologia per epatiti, HIV e test per TBC. La biopsia cutanea con immunofluorescenza diretta può essere determinante.

### **Psoriasi immuno-indotta**

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica che può insorgere de novo in corso di trattamento con ICI, generalmente dopo mesi dall'inizio della o più frequentemente come slatentizzazione in pazienti con anamnesi personale o familiare di psoriasi. Le varianti cliniche includono la forma a placche, guttata, eritrodermica, pustolosa, seborroica e inversa. Le sedi più frequentemente colpite sono le superfici estensorie (gomiti, ginocchia), la regione lombosacrale, il cuoio capelluto e le pieghe cutanee. La forma di più comune riscontro è quella a placche (caratterizzata da lesioni eritemato-desquamative della superficie estensoria degli arti, regione lombosacrale, cuoio capelluto), sebbene possa presentarsi in qualsiasi forma clinica, come quella guttata, pustolosa, inversa (delle pieghe), sebopsoriasi, eritrodermica con possibile estensione a tutta la superficie corporea, incluso il cuoio capelluto, l'area genitale e le regioni palmoplantari. E' possibile inoltre l'interessamento in maniera concomitante o esclusivo delle articolazioni anche in assenza di storia personale di artropatia psoriasica. Le caratteristiche istologiche sono indistinguibili dalle forme comuni di psoriasi e da un punto di vista eziopatogenetico il blocco del PD-1 sembra essere la causa di una iperespressione di citochine proinfiammatorie mediata da linfociti Th17, con riscontro di livelli sierici aumentati di l'IL-6 nei pazienti affetti. Il trattamento va adattato all'estensione e alla gravità delle lesioni. Le forme localizzate rispondono bene a corticosteroidi topici e analoghi della vitamina D. Nei casi più estesi, l'acitretina orale (25 mg/die) rappresenta un'opzione efficace. L'uso di agenti biologici sistemici (es. infliximab, risankizumab) non è raccomandato nei pazienti oncologici in trattamento

con ICI, poiché potrebbe compromettere l'efficacia dell'immunoterapia. Il loro utilizzo deve essere considerato solo in casi refrattari gravi, con tossicità disabilitante, previa sospensione dell'ICI e decisione condivisa in sede multidisciplinare.

### **Vitiligine**

La vitiligine da ICI si manifesta con macule ipopigmentate ben delineate, in genere asintomatiche. I pattern possono essere localizzati, segmentali, perinaevus o generalizzati. Clinicamente, le lesioni si sviluppano nel corso di diversi mesi, hanno distribuzione bilaterale e simmetrica, più comunemente ad aree fotoesposte a differenza della forma classica di vitiligine e solitamente persistono anche dopo la sospensione del trattamento ICI. È riportata quasi esclusivamente nei pazienti con melanoma trattati con anti-PD-1, e alcuni studi suggeriscono una correlazione con la risposta terapeutica [26]. Il trattamento è generalmente conservativo (fotoprotezione); nei casi selezionati, può essere indicata la fototerapia UVB narrow-band.

### **Pemfigoide bolloso e dermatosi bollose**

Le dermatosi bollose associate a ICI, in particolare il pemfigoidebolloso, devono essere riconosciute precocemente. Si presentano con vescicole e bolle tese, talora precedute da prurito intenso. Le sedi più colpite sono il tronco, le superfici flessorie e le aree di frizione. La diagnosi si basa su una combinazione di elementi clinici, istologici e immunopatologici:

- Esame istologico: biopsia cutanea di una lesione bollosa che mostra un distacco dermo-epidermico subepidermico con infiltrato infiammatorio.
- Immunofluorescenza diretta (IFD): dimostrazione di depositi lineari di IgG e/o C3 lungo la giunzione dermo-epidermica su biopsia cutanea perilesionale.
- Immunofluorescenza indiretta (IFI): ricerca di autoanticorpi circolanti anti-membrana basale nel siero del paziente.
- Test ELISA: Dosaggio degli autoanticorpi specifici anti-BP180 e anti-BP230. Il trattamento del pemfigoide bolloso, sia idiopatico che indotto da immunoterapia, si basa principalmente sull'uso di corticosteroidi, sia topici (per lesioni localizzate) che sistemici (per malattia estesa) La gestione è correlata alla distribuzione della superficie corporea (BSA). Se il coinvolgimento è <10% della superficie corporea e il paziente è asintomatico, può essere sufficiente un trattamento topico con monitoraggio clinico. In presenza di sintomi o eritema, si configura almeno una tossicità di grado 2, che richiede la sospensione dell'ICI e la somministrazione di corticosteroidisistemici (0,5–1

mg/kg/die). Le forme di grado 3 vanno trattate con metilprednisolone ev (1–2 mg/kg/die), con riduzione progressiva. In caso di resistenza al trattamento o interessamento mucoso severo, l'impiego di rituximab può essere considerato solo previa valutazione oncologica, tenendo conto della possibile interferenza con l'efficacia della terapia antitumorale.

### **Sindrome di Stevens-Johnson, TEN e DRESS**

Queste tossicità cutanee rappresentano emergenze mediche rare ma gravi [18,25]. Il quadro clinico prevede febbre elevata, mucosite, rash diffuso con desquamazione e distacco epidermico. Classicamente, la SJS interessa <10% BSA e la TEN >30% BSA. Il tasso di mortalità per SJS è ~10%, ~30% per le forme overlap SJS/TEN e circa il 50% per TEN. Oltre alla fase acuta, i pazienti possono avere gravi sequele a lungo termine a livello cutaneo, oculare, mucosale e tratto respiratorio. La diagnosi si basa sulla biopsia cutanea, che mostra necrosi epidermica a tutto spessore. La terapia si avvale dell'utilizzo di steroidi i.v. ad alte dosi oppure Immunoglobuline i.v. (1-1.5 g/kg in infusione singola), ciclosporina (3, 5 mg/kg/die per os oppure i.v.) oppure inibitori TNF-alfa  $\alpha$  (etanercept 25-50 mg s.c. 2 volte/settimana oppure, infliximab 5 mg/kg i.v.). La plasmaferesi può anche essere considerata in caso di fallimento altre terapie. La ripresa dell'ICI è controindicata.

### **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  $\leq 3$  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 sviluppa una 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, e anti PD-L1, le disfunzioni tiroidee rappresentano il tipo di tossicità endocrina più comune, con sviluppo di ipotiroidismo (nel 10% circa dei casi) e 1 meno frequentemente di ipertiroidismo (nel 3% dei casi circa) ed è significativamente più alta nelle terapie di combinazione anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1 rispetto alla monoterapia con anti-CTLA-4. Solo raramente tuttavia si manifestano con una tossicità di grado  $\geq 3$  (circa il 2% delle forme di ipotiroidismo e ipertiroidismo) l'esordio consiste solitamente in un ipertiroidismo subclinico (elevate frazioni tiroidee libere associate a soppressione del TSH) in modo simile alla tireotossicosi della tiroidite di Hashimoto. In questa fase, spesso transitoria, legata alla fase infiammatoria acuta della ghiandola, si possono manifestare sintomi quali dimagrimento, sudorazione, agitazione ed astenia, talora diarrea. Il trattamento prevede solo l'utilizzo di farmaci utili alla gestione della sintomatologia (esempio  $\beta$ -bloccanti, idratazione, elettroliti). 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 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 solitamente 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 (la posologia media è di 1,6 mcg/kg/die). In particolare 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). L'ipotiroidismo secondario (TSH ridotto e FT4 bassa) è più frequente nei pazienti trattati con anti CTLA4. Una consulenza endocrinologica è necessaria soprattutto nei casi di tossicità moderata/grave.

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. In questi casi il dosaggio degli anticorpi anti recettore del TSH (TRAb) può essere preso in considerazione in presenza di segni clinici/sospetto di m. di Graves.

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 contestualmente a terapia steroidea e/o con tionamidi, in particolare in pazienti con M. di Graves. In sintesi, per la valutazione della tossicità tiroidea è raccomandato praticare:

- monitoraggio del TSH (con la possibilità di includere anche FT4) ogni 4-6 settimane, da eseguire di routine durante l'immunoterapia nei pazienti asintomatici;
- dosaggio di TSH e FT4 per i pazienti sintomatici. Il dosaggio di FT3 può essere utile nei casi di ipertiroidismo molto sintomatici con lieve incremento di FT4;
- il riscontro di bassi livelli di TSH e di FT4 è suggestivo di una forma centrale di ipotiroidismo e quindi il paziente va studiato come per i quadri di ipofisite;
- il dosaggio degli anticorpi antirecettore TSH (TRAb) può essere preso in considerazione in presenza di segni clinici/sospetto di m. di Graves

### **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%). Percentuali maggiori sono state segnalate nelle terapie di combinazione (anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1) fino al 4,2%. 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. Radiologicamente sono stati riportati casi che descrivevano all'imaging strumentale un quadro morfologico surrenalico di infiammazione con incremento dimensionale bilaterale e simmetrico di entrambi i surreni (1-2) o riscontro alla PET con fluorodeossiglucosio di un ipermetabolismo uniforme di entrambe le ghiandole surrenali ma sono descritti anche casi con il riscontro alla TC di atrofia surrenalica (9). Le conoscenze sui meccanismi alla base della patogenesi delle disfunzioni della ghiandola surrenalica in corso di ICI sono ancora scarse e il meccanismo fisiopatologico che ne è alla base rimane pressoché sconosciuto.

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;

E' 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). Ci possono essere due diversi scenari in caso di insufficienza surrenalica:

1. pazienti asintomatici (con riscontro isolato di iponatriemia e iperkaliemia o riscontro occasionale TC di incremento bilaterale e simmetrico dei surreni) o paucisintomatici, con lievi/moderate alterazioni delle condizioni generali associate a iponatriemia;
2. pazienti molto sintomatici, con il quadro clinico tipico della crisi surrenalica acuta (disidratazione, perdita di peso, astenia marcata, febbre, ipotensione, dolori addominali, nausea/vomito, diarrea, sonnolenza/confusione, crampi e dolori muscolari fino ai quadri più gravi di shock ipovolemico/coma).

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 e stabilizzazione clinica del paziente. La consulenza endocrinologica è essenziale per la gestione di diagnosi e terapia, indipendentemente dal grado di gravità. 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 6-8 ore. E' inoltre di fondamentale importanza l'educazione del paziente al riconoscimento e alla gestione

degli eventi aggravanti o richiedenti un incremento del fabbisogno della terapia sostitutiva. (esempio febbre, interventi chirurgici, infezioni, ecc).

### **Ipofisite**

**Le ipofisiti** (disordini della ghiandola pituitari) 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, panipopituitarismo). 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. In caso di sospetto clinico è consigliato eseguire i seguenti accertamenti:

- Dosaggio di ACTH, cortisolemia al mattino, TSH, FT4 ed elettroliti; il prelievo per la cortisolemia deve essere effettuato al mattino alle 8, con assunzione di steroidi non meno di 24 ore prima.
- Prendere in considerazione il test di stimolazione con ACTH per i casi dubbi.
- Prendere in considerazione il dosaggio di LH e testosterone negli uomini ed FSH ed estrogeno nelle donne in premenopausa che manifestino astenia, riduzione della libido e cambi di umore.
- Prendere in considerazione l'esecuzione di una risonanza magnetica nucleare con o senza mdc dell'encefalo, comprendente studio dell'ipofisi/sella turcica, nei pazienti che presentano quadri di diabete insipido, poliendocrinopatia con o senza cefalea severa di recente insorgenza o comparsa di disturbi visivi (1).

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. Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano ipofisite immunocorrelata G1-G2, la sospensione dell'immunoterapia in corso fino alla stabilizzazione clinica del paziente con terapia sostitutiva può essere presa in considerazione (1-6). Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano ipofisite immunocorrelata G3-G4, la sospensione dell'immunoterapia in corso fino alla stabilizzazione clinica del paziente con terapia sostitutiva dovrebbe essere presa in considerazione (1-6). A seconda del deficit riscontrato, la terapia sostitutiva può includere la somministrazione degli ormoni deficitari.

#### **Terapia glucocorticosteroidea sostitutiva:**

- glucocorticoidi (generalmente idrocortisone 15-20 mg totali in singola dose o diviso in più dosi quotidiane); nei pazienti con crisi surrenalica, somministrazione immediata per via parenterale di idrocortisone 50-100 mg totali;
- in tutti i pazienti con iposurrenalismo centrale dovrebbe essere valutata la funzionalità tiroidea e, se coesiste l'ipotiroidismo, la terapia con glucocorticoidi dovrebbe essere intrapresa prima della terapia tiroidea sostitutiva, per ridurre il rischio di crisi surrenalica.

#### **Terapia tiroidea sostitutiva:**

- levotiroxina ad una posologia adeguata per mantenere l'FT4 a livello intermedio o nella metà superiore del range del laboratorio di riferimento; solitamente la posologia media è di 1,6 mcg/kg/die. Non è appropriato modificare la posologia in funzione del TSH (non affidabile in caso di ipotiroidismo centrale).

#### **Terapia gonadica sostitutiva:**

- terapia estrogenica nelle donne e testosterone nei maschi (in assenza di controindicazioni).

### **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 particolare nei pazienti trattati con ICI che abbiano sviluppato diabete mellito di tipo 1 o peggioramento di preesistente diabete di tipo 2 (con glicemia  $\geq 160$  mg/dl o con chetoacidosi), la terapia insulinica dovrebbe essere presa in considerazione. In caso di esordio con chetoacidosi diabetica sarà necessario sospendere il trattamento fino al raggiungimento di un buon controllo glicemico. Considerare il ripristino della terapia con ICI, una volta ottenuto il controllo della glicemia.

### **Tossicità Epatica**

La tossicità epatica correlata alla somministrazione di inibitori del checkpoint immunitario si verifica in genere in meno del 10% dei pazienti [27]; nello specifico, la sua incidenza è stimata tra il 3% ed il 9% per l'anti-CTLA-4 e tra lo 0,7% e l'1,8% per gli anti-PD1/PD-L1. Il trattamento di combinazione con anti-CTLA-4 e anti-PD-1 (ipilimumab + nivolumab) è associato ad incidenza di epatotossicità di qualsiasi grado del 29% e di epatotossicità di grado elevato del 17%. Molto spesso i pazienti sono asintomatici e l'unico indicatore di tossicità è l'aumento delle transaminasi. Un aumento del valore della bilirubinemia è raro e generalmente tardivo. Solitamente, 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 ultimi sono stati trattati nella pratica clinica. Nonostante 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 checkpoint immunitario è obbligatorio controllare la funzione epatica ed eseguire lo screening per l'epatite B e C. In tutti i pazienti con HBsAg positivi è obbligatorio iniziare la terapia antivirale con tenofovir o entecavir; nei pazienti HBsAg Negativi/Anti-

HBc Positivi (portatori occulti) è consigliato invece monitoraggio clinico e virologico regolare (ALT, HBV-DNA ogni 1-3 mesi) e profilassi antivirale solo in caso di comorbilità significative, HBV-DNA rilevabile o uso concomitante di corticosteroidi ad alte dosi. Per quanto riguarda l'infezione cronica da HCV, quest'ultima non dovrebbe essere considerata una controindicazione alla terapia con inibitori del checkpoint immunitario; la riattivazione dell'HCV in corso di terapia è rara, e quando si verifica, è spesso associata all'uso concomitante di immunosoppressori per gestire gli effetti collaterali dell'immunoterapia.

Nel caso di incremento delle transaminasi in corso di immunoterapia, è necessario escludere altre possibili cause di aumento degli enzimi epatici, compresi: consumo di alcol, farmaci concomitanti (danno epatico indotto da altri farmaci), 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 epatotossicità di grado 1, l'immunoterapia può essere e i test di funzionalità epatica devono essere strettamente monitorati. Le reazioni di grado 2 richiedono l'interruzione temporanea del trattamento, fino alla normalizzazione dei test di funzionalità epatica, e la somministrazione orale di prednisone alla dose di 0,5-1,0 mg/kg/die. In caso di eventi di grado 3/4, il trattamento deve essere interrotto definitivamente e sono necessari glucocorticoidi per via endovenosa ad alte dosi (metilprednisolone o equivalente alla dose di 1-2 mg/ kg/ die). Nei pazienti in cui non si osserva una riduzione dell'ipertransaminasemia di almeno il 50% entro 3 giorni dall'inizio della terapia con glucocorticoidi, dovrebbe essere iniziata una terapia immunosoppressiva di seconda linea, con Micofenolato mofetile (500 - 1000 mg b.i.d o tacrolimus. In caso di epatite grave è fortemente consigliata la consulenza specialistica (gastroenterologo/epatologo).

## **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**

L'impatto dell'immunoterapia sul rene è relativamente poco comune, sebbene l'incidenza e si manifesta principalmente attraverso meccanismi immuno-mediati. Gli ICI agiscono potenziando la risposta immunitaria citotossica contro le cellule tumorali, ma tale attivazione può determinare una perdita della tolleranza immunologica anche verso antigeni self, con conseguente infiammazione e danno tissutale. A livello renale, il danno si presenta più frequentemente come nefrite interstiziale acuta (AIN), ma sono stati documentati anche casi di glomerulonefriti, come la glomerulonefrite rapidamente progressiva o la nefropatia a depositi di IgA L'AIN si osserva in circa l'1-5% dei pazienti trattati con immunoterapia, ma la sua incidenza reale potrebbe essere sottostimata. Il danno

renale si manifesta generalmente entro 3–12 settimane dall’inizio del trattamento, con maggiore frequenza nei regimi combinati (es. anti-CTLA-4 + anti-PD-1). L’esordio può essere asintomatico o presentarsi con segni di insufficienza renale acuta (AKI), riportata sia nei pazienti trattati con ipilimumab, che in quelli in terapia con anti-PD-/PD-L1, che in combinazione. [40,41]. I sintomi classici (febbre, rash, eosinofilia) sono spesso assenti. I reperti di laboratorio includono :

- Aumento progressivo della creatininemia
- Proteinuria lieve o moderata, prevalentemente tubulare (10.9%)
- Ematuria microscopica (16%)
- Eosinofilia e cilindri leucocitari all’esame del sedimento urinario (68%)

La diagnosi è principalmente clinica, supportata dal contesto temporale e dall’esclusione di altre cause. Tuttavia, nei casi dubbi o severi, la biopsia renale è indicata e mostra:

- Infiltrato interstiziale linfocitario, talvolta con eosinofili e plasmacellule
- Tubulite (infiltrazione dei tubuli da cellule infiammatorie)
- Edema interstiziale
- Assenza di lesioni glomerulari significative

La sospensione temporanea dell’immunoterapia è consigliata nei casi moderati o gravi. Il trattamento di prima linea è rappresentato da corticosteroidi sistemici (es. prednisone 1–2 mg/kg/die), seguiti da una progressiva riduzione della dose su 4–6 settimane. Un intervento tempestivo è fondamentale per prevenire danni irreversibili. In casi severi con refrattarietà agli steroidi, si può considerare l’uso di immunosoppressori di seconda linea (es. micofenolato o rituximab, off-label e in contesti selezionati). La maggior parte dei pazienti recupera completamente la funzione renale con il trattamento precoce. In caso di recupero completo, una ri-somministrazione degli ICI (rechallenge) può essere valutata con cautela, previo consenso informato e monitoraggio stretto della funzionalità renale. In conclusione, è fondamentale un monitoraggio regolare della creatininemia, eGFR, analisi delle urine e bilancio idrico durante tutto il trattamento immunoterapico. La gestione clinica deve essere tempestiva e personalizzata, con il coinvolgimento del nefrologo già dai primi segni di disfunzione renale e in via preliminare nei pazienti con malattia renale cronica o fattori di rischio renali associati (ipertensione, diabete mellito, proteinuria, malattia cardiovascolare, obesità, dislipidemia).

## 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 cardiotossicità 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 ed 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 ICIs. In caso di eventi lievi, i farmaci dovrebbero essere continuati ed è richiesto solo un attento follow-up. In caso di tossicità di grado 2 si raccomanda di sospendere l'infusione e iniziare una bassa dose di corticosteroidi, mentre in caso di tossicità di grado 3 è indicata una alta dose di metilprednisolone e gli ICIs 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 citochine, 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. L'anemia causata da flusso sanguigno turbolento è prevalentemente conosciuta come anemia emolitica microangiopatica (AEM). Questa forma di anemia emolitica si verifica quando i globuli rossi vengono distrutti in eccesso a causa di stress di taglio o turbolenze nei piccoli vasi sanguigni. 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 cross-matching 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 $\kappa$  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 del farmaco. 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 AB0 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 Daratumumab 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 riducenti 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. Il cluster di differenziazione CD47 è presente sia nelle cellule sane che in quelle maligne, regola la fagocitosi mediata dai macrofagi inviando un segnale "non mangiarmi" al recettore della proteina regolatrice del segnale alfa (SIRP $\alpha$ ). Prove sempre più numerose dimostrano che il blocco dell'interazione di CD47 con SIRP $\alpha$  può migliorare la clearance delle cellule tumorali da parte dei macrofagi. Inoltre, l'inibizione dell'interazione CD47/SIRP $\alpha$  può aumentare la cross-presentazione dell'antigene, inducendo il priming delle cellule T e l'attivazione della risposta immunitaria antitumorale adattativa. Pertanto, l'inibizione dell'asse CD47/SIRP $\alpha$  ha un impatto significativo sull'immunoterapia tumorale. In

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'espressione di CD47 sulle cellule tumorali è un meccanismo attraverso il quale queste cellule si proteggono dalla fagocitosi, consentendo la proliferazione delle cellule tumorali e le metastasi. 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. La quantità di Ag CD 47 diminuisce con l'età dei GR ed è anche considerato un marker di senescenza cellulare.

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. La ITP 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/ $\mu$ l, possono manifestarsi emorragie di vario livello con epistassi, 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  $\leq 100.000$  piastrine/mm<sup>3</sup>.

**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 di cellule immuni attivate), ipofibrinogenemia e disfunzione epatica con aumento delle transaminasi e dei trigliceridi, alterazione della coagulazione e un aumento molto importante della ferritina. La linfoistocitosi emofagocitica secondaria è una malattia grave e in una percentuale non piccola di casi può essere ancora mortale. Tale patologia rappresenta un alert per i centri trasfusionali per il significativo consumo di emazie e piastrine. Dato l'elevato rischio di coagulopatia da consumo e di difetti della funzionalità piastrinica è indicato mantenere una conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/l$ . La diagnosi precoce e la terapia mirata: IVIG a dosaggio terapeutico come terapia antiinfiammatoria in associazione al cortisone, con l'intento di bloccare il recettore Fc e di

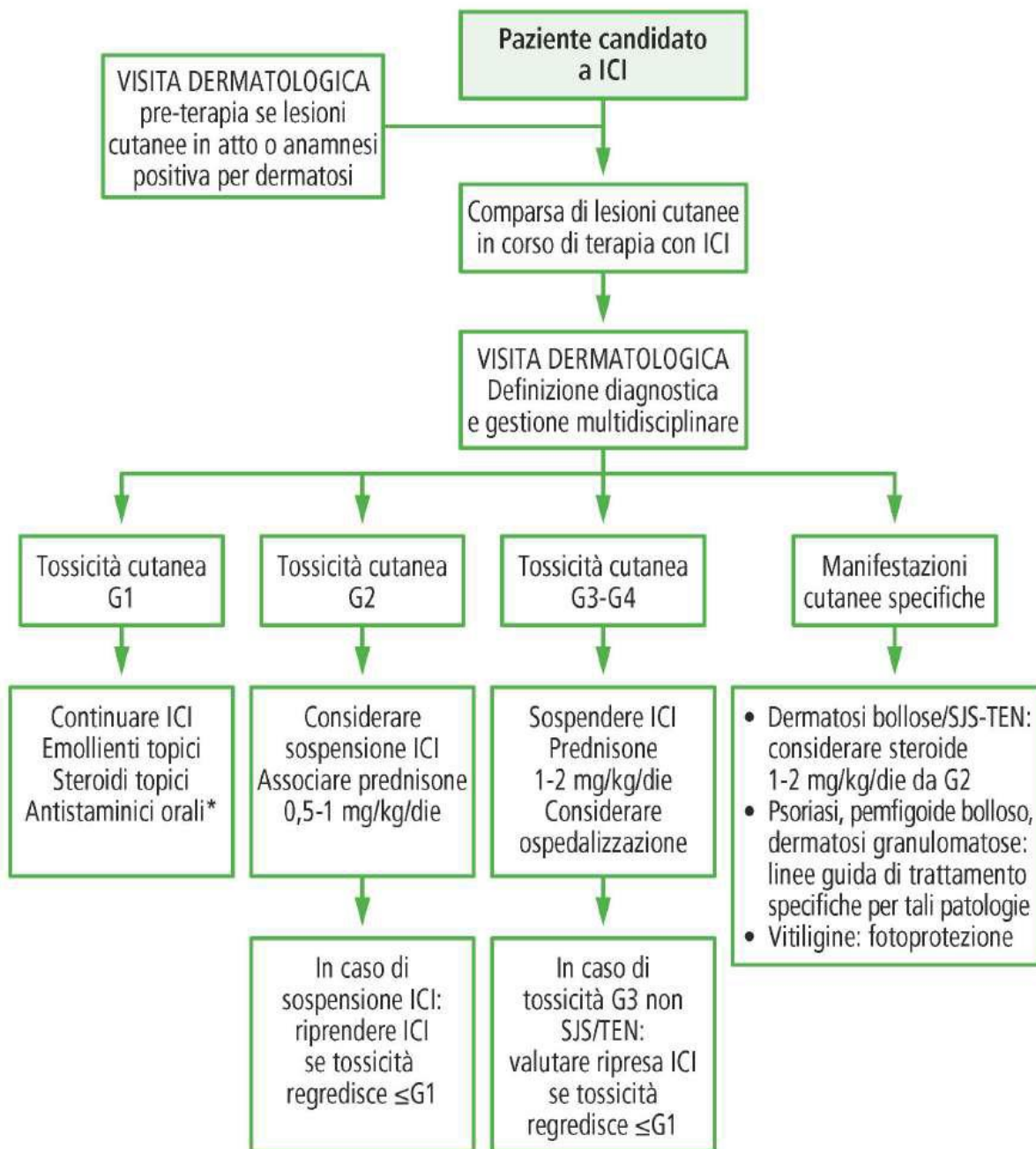
inibire l'attivazione del Complemento e, allo stesso tempo, di neutralizzare le citochine, sono essenziali per migliorare la prognosi di questa malattia.

**La sindrome da lisi tumorale (SLT)** si configura come una serie di anomalie metaboliche che derivano dalla distruzione acuta delle cellule neoplastiche con il conseguente rilascio di elettroliti e acidi nucleici nel circolo in seguito ad un trattamento antineoplastico. Queste alterazioni possono portare progressivamente a gravi effetti tossici quali insufficienza renale, aritmie, convulsioni, fino alla morte per disfunzione multiorgano. Si verifica in malattie rapidamente proliferanti e chemio-sensibili, con grande massa tumorale (bulky), come ad esempio nel linfoma/leucemia di Burkitt (LLB) e nella leucemia acuta linfoide (LAL) con alta conta cellulare. La diagnosi di SLT clinica viene posta in presenza di una o più delle 3 condizioni: insufficienza renale acuta (IRA) (definita come incremento della creatinemia di 1,5 il limite superiore), insorgenza di aritmie cardiache, (compresa la morte improvvisa) e convulsioni.

I trattamenti con i nuovi farmaci immunoterapici si sono moltiplicati negli ultimi anni ma l'incidenza SLT non è ben conosciuta. Le informazioni in proposito sono carenti e gli studi pubblicati che riportano i dati di incidenza sui regimi di profilassi e terapia della SLT sono poco numerosi.

## Algoritmi

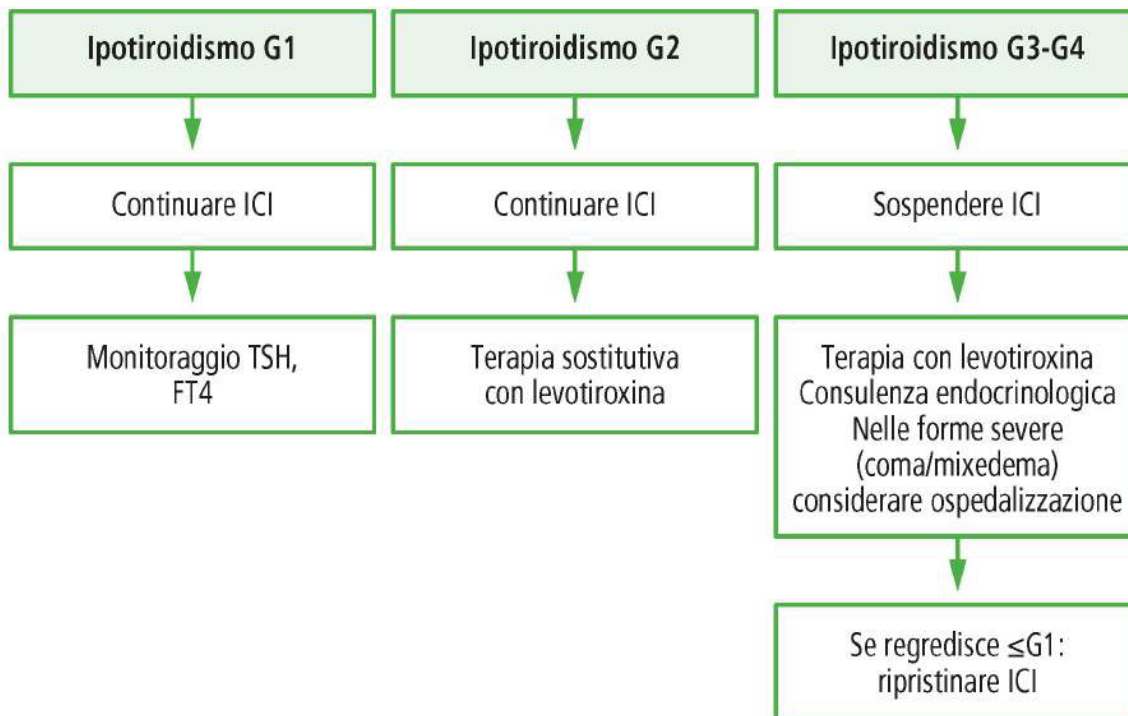
### ALGORITMO 1: TOSSICITÀ CUTANEA



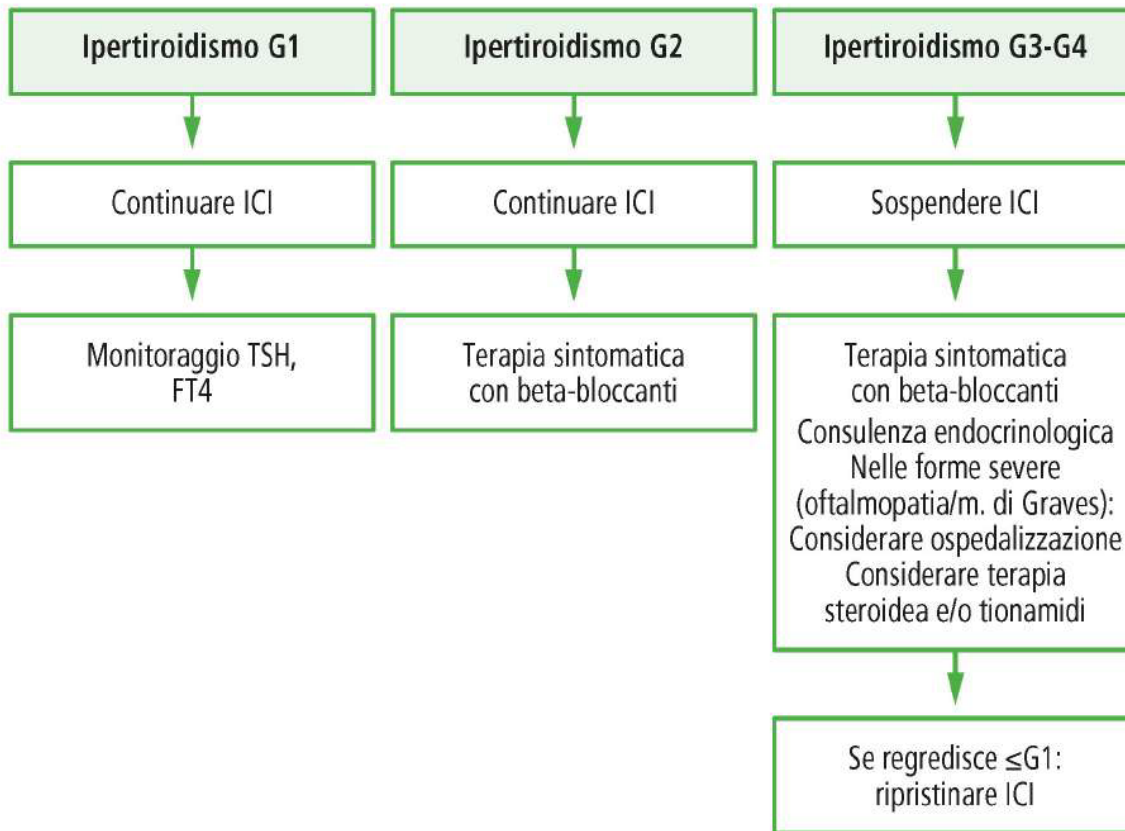
SJS/TEN= sindrome di Stevens-Johnson, Toxic Epidermal Necrolysis.

\*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.

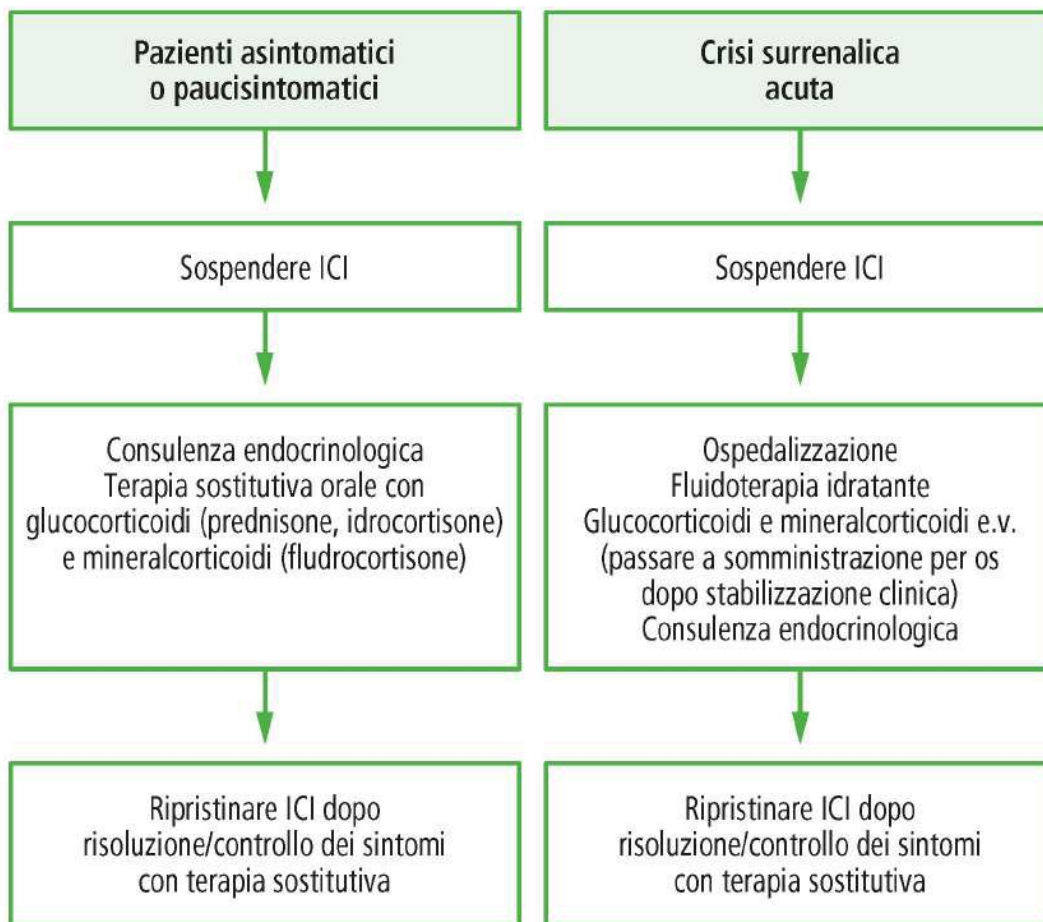
## ALGORITMO 2: IPOTIROIDISMO



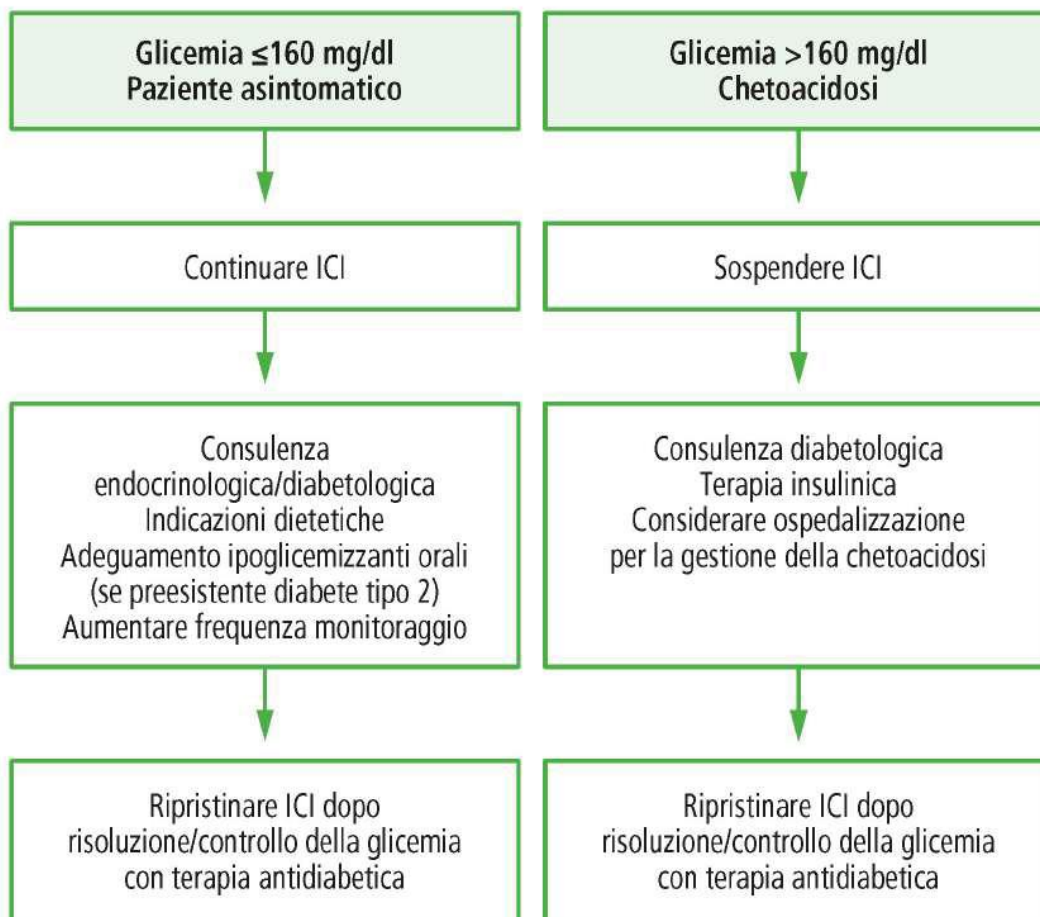
### ALGORITMO 3: IPERTIROIDISMO



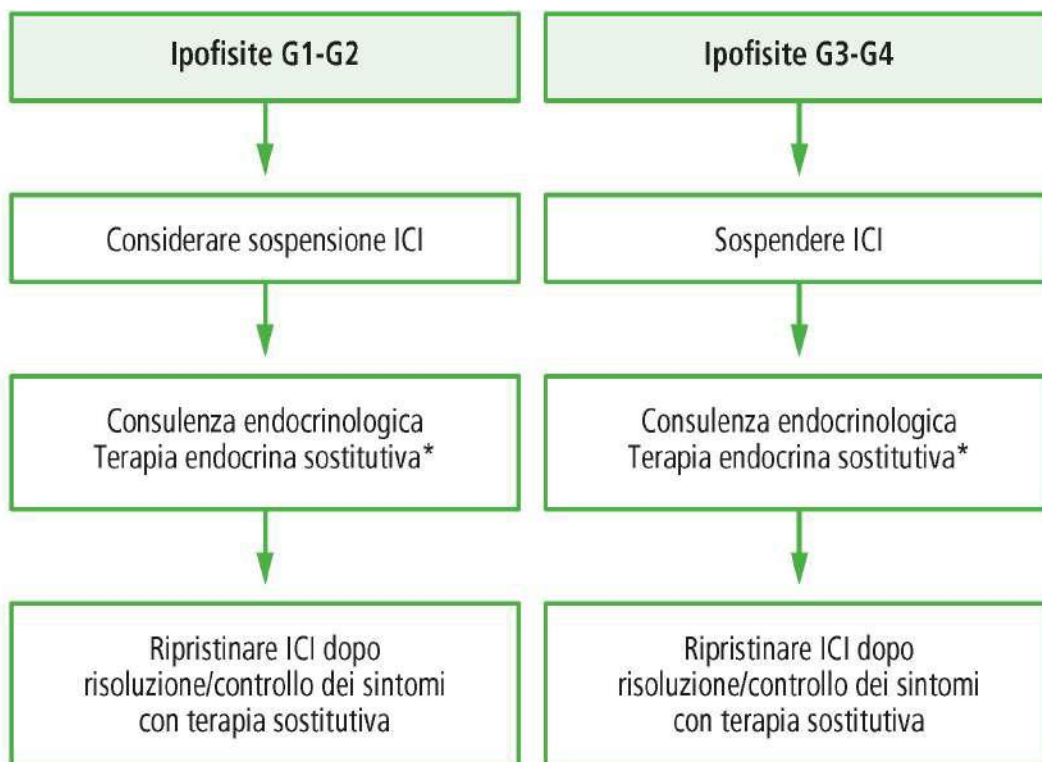
#### ALGORITMO 4: DISORDINI DELLA GHIANDOLA SURRENALICA



## ALGORITMO 5: DIABETE

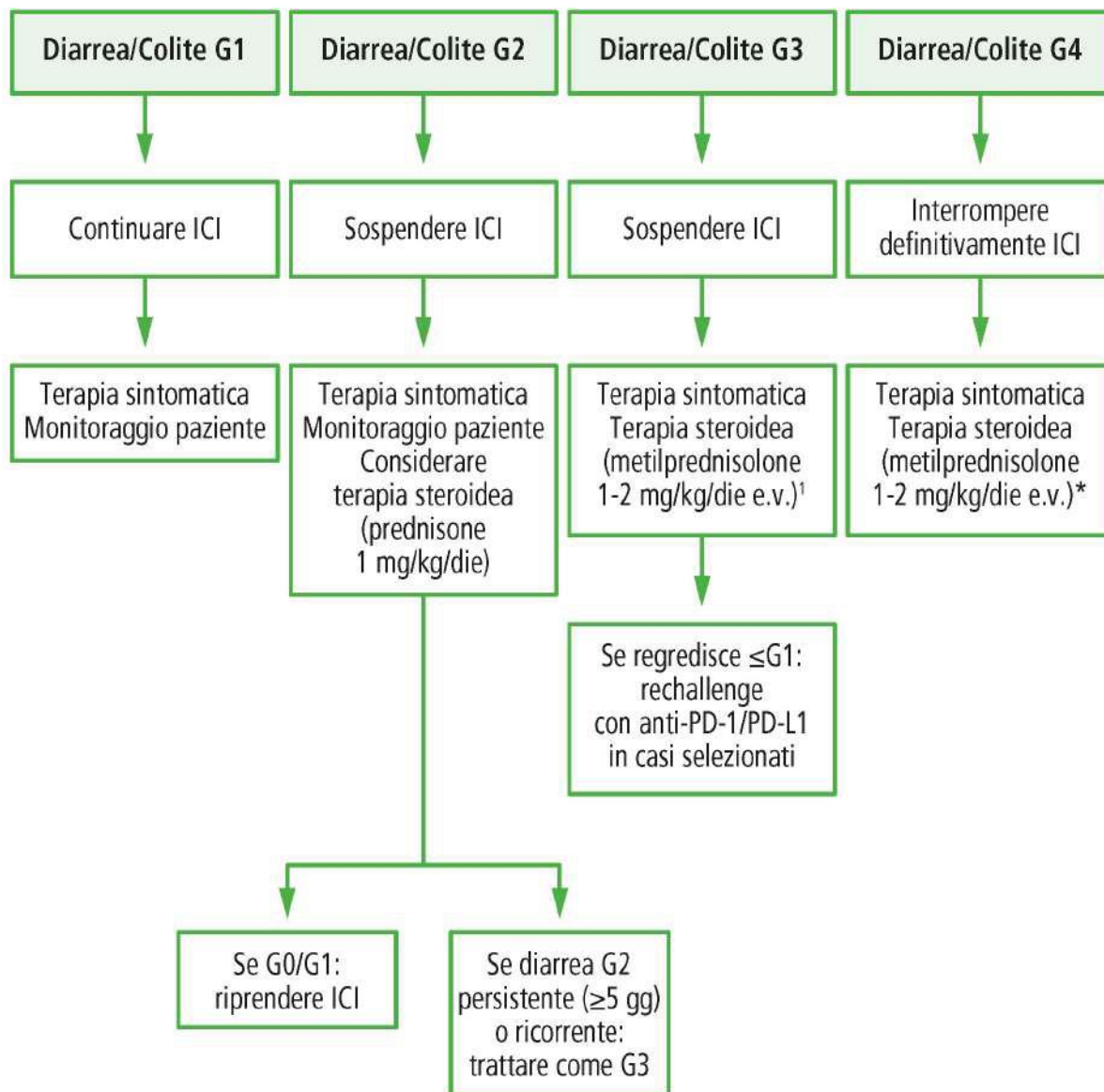


## ALGORITMO 6: IPOFISITE



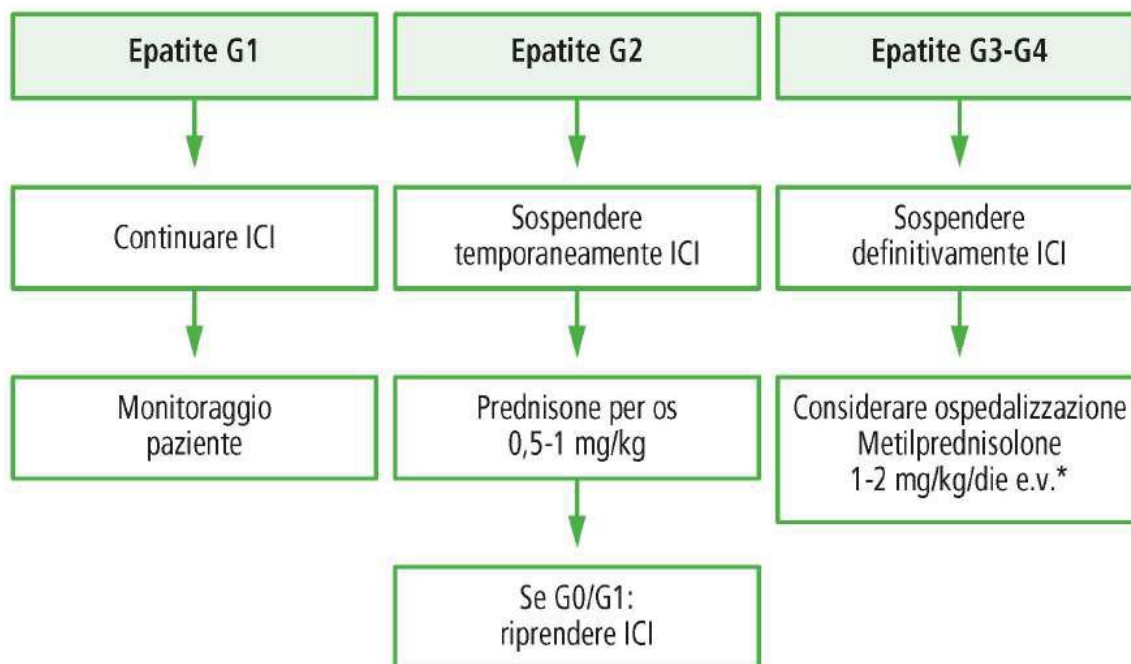
*\*La terapia steroidea ad alte dosi generalmente non è raccomandata. Può essere presa in considerazione in quei pazienti che presentano cefalea/deficit visivi di grado severo.*

## ALGORITMO 7: DIARREA/COLITE



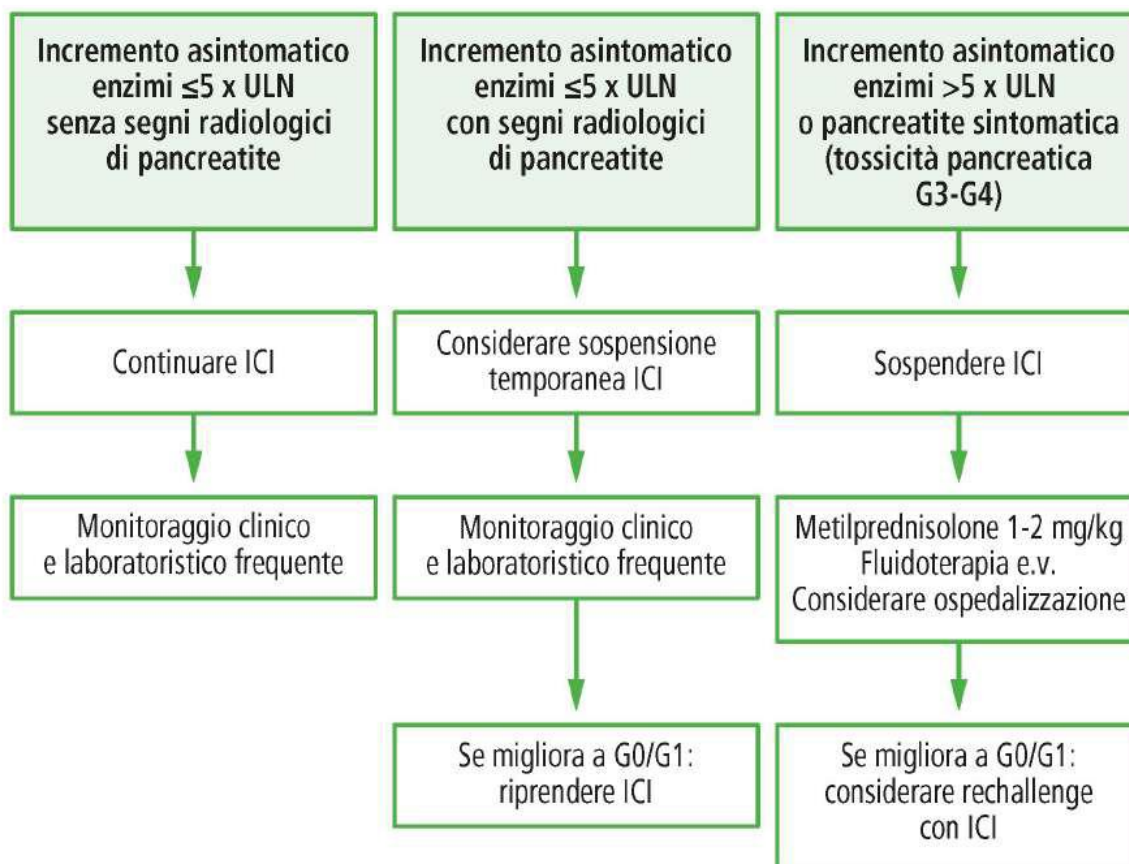
*\*Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroido-refrattari di infliximab e vedolizumab. Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento di diarrea/colite immunocorrelata da ICI, per cui il loro impiego in questa indicazione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

## ALGORITMO 8: EPATITE

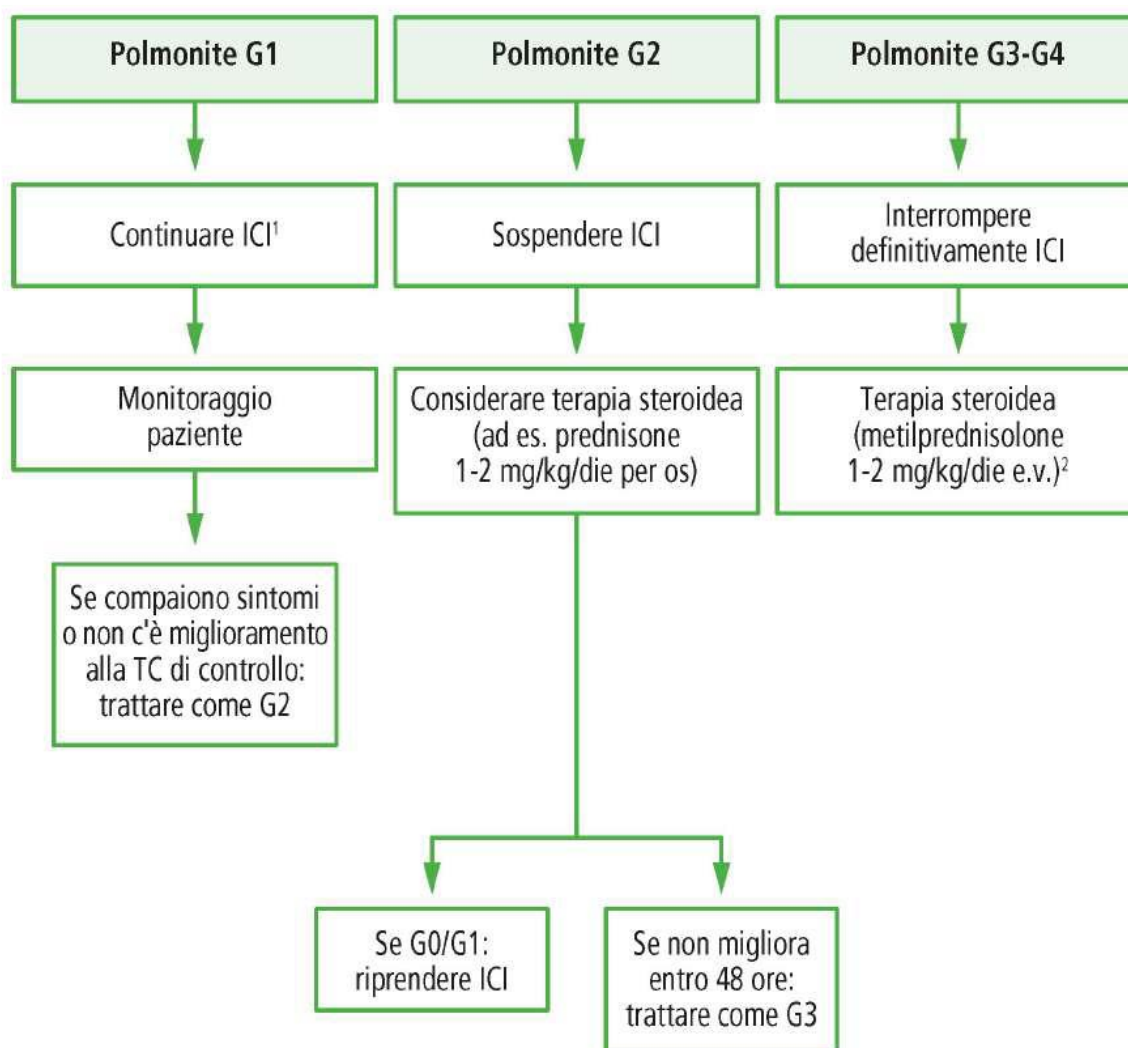


*\*Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroideo-refrattari di altri agenti immunosoppressori (micofenolato, azatioprina). Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento di epatite immunocorrelata da ICI, per cui il loro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

## ALGORITMO 9: TOSSICITÀ PANCREATICA



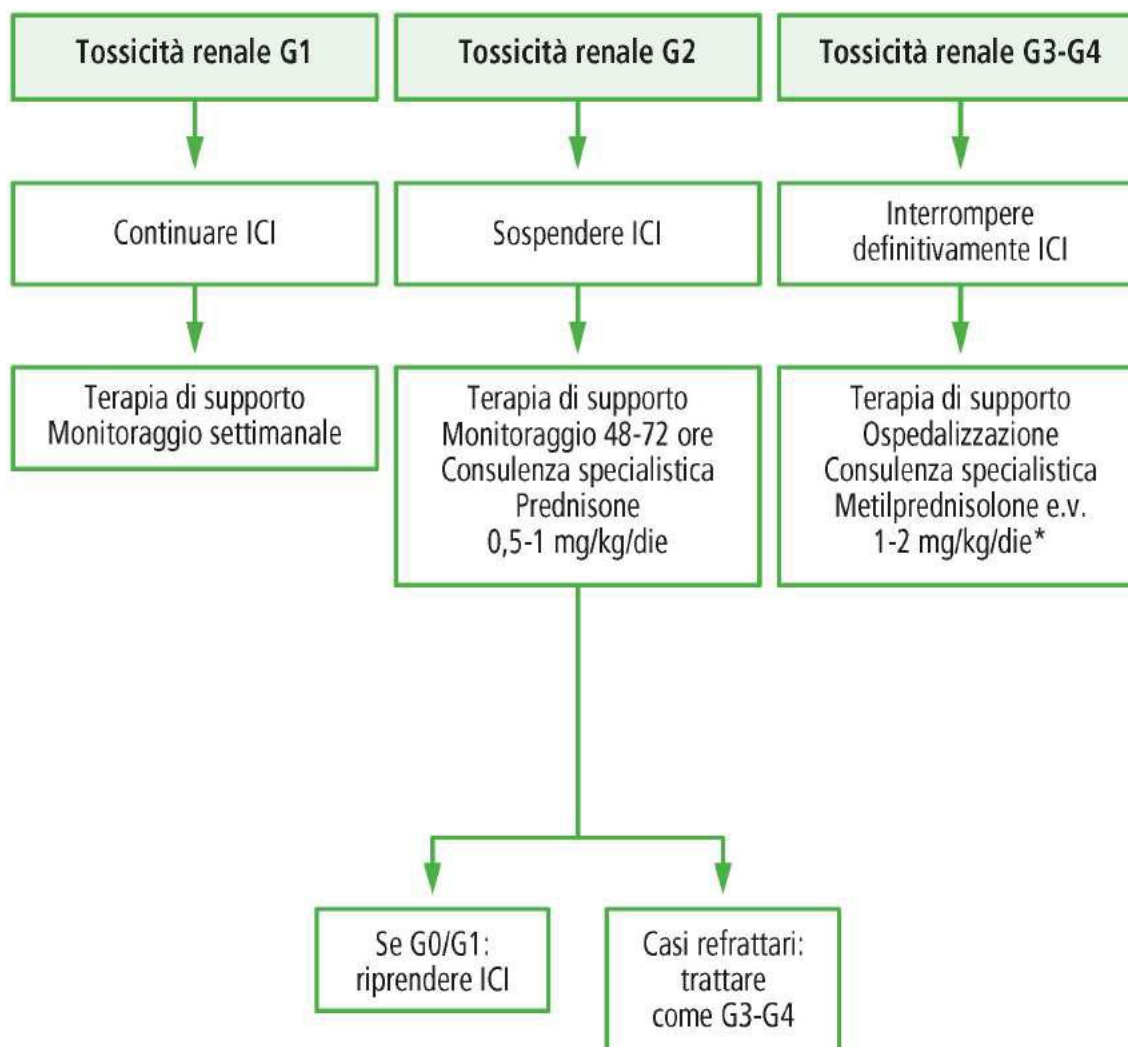
## ALGORITMO 10: POLMONITE



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).

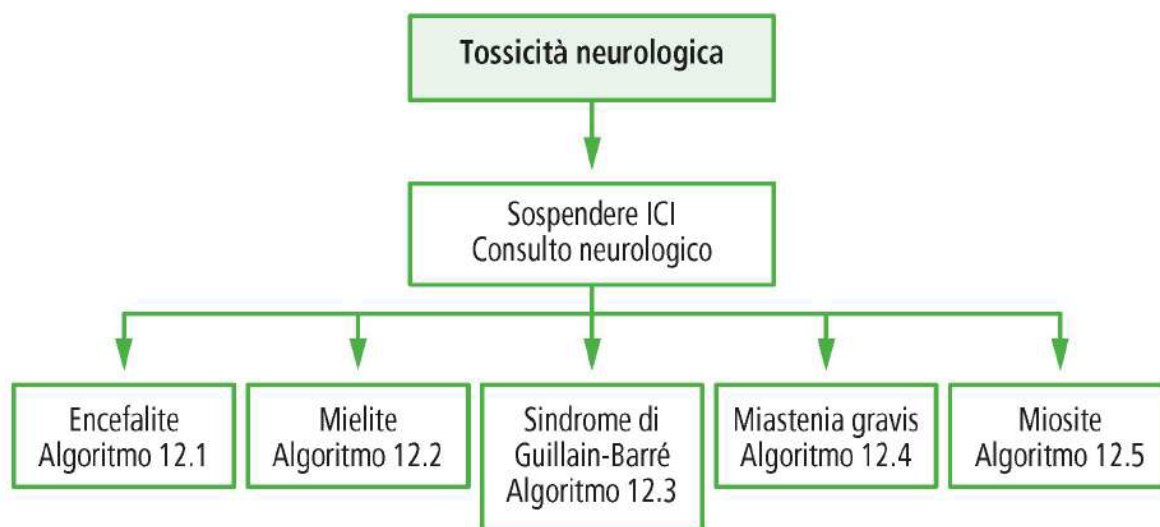
2. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroide-refrattari di altri farmaci immunosoppressori (infliximab, micofenolato, ciclofosfamide, immunoglobuline e.v., tocilizumab). Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento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

## ALGORITMO 11: TOSSICITÀ RENALE

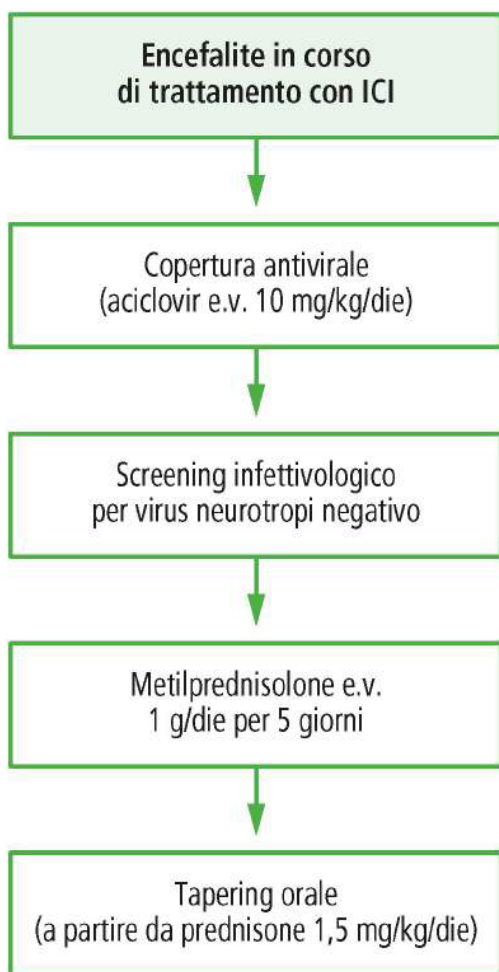


*\*Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroide-refrattari di altri farmaci immunosoppressori (azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, infliximab o micofenolato). Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento di nefrite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

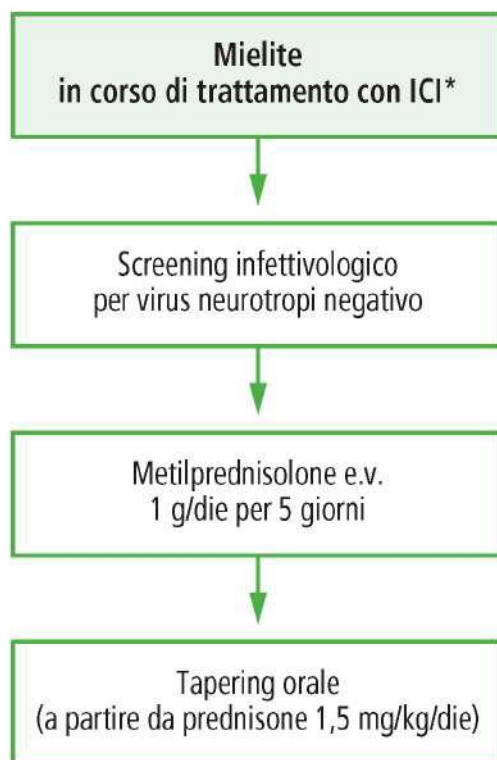
## ALGORITMO 12: TOSSICITÀ NEUROLOGICA



## ALGORITMO 12.1: ENCEFALITE

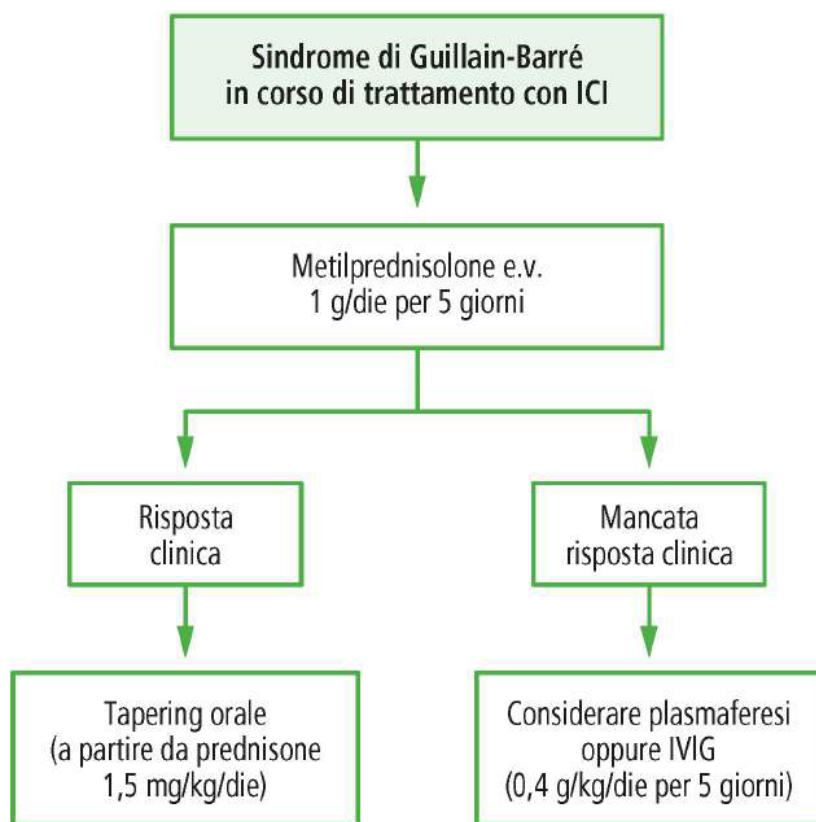


## ALGORITMO 12.2: MIELITE

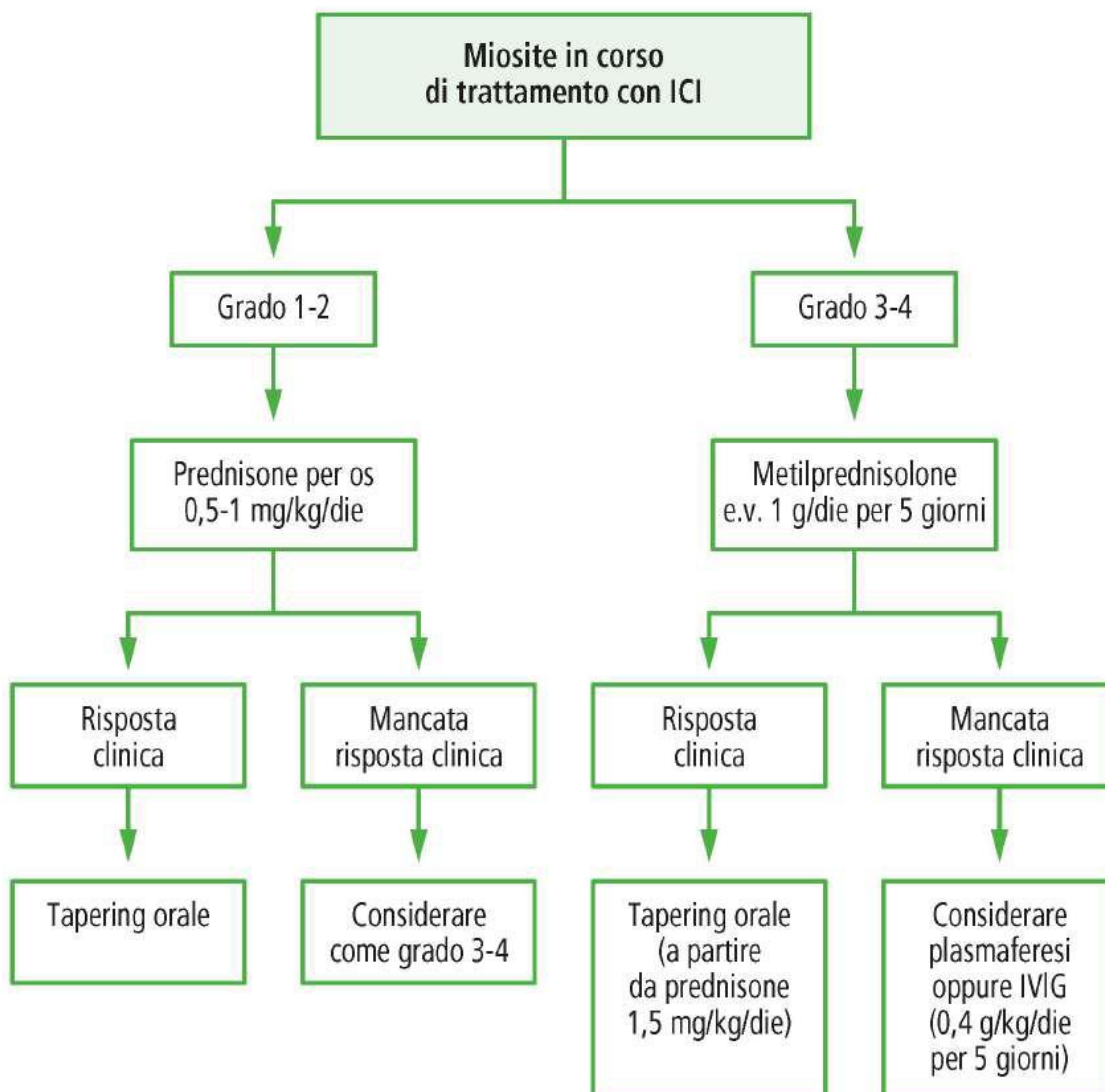


*\*Nel sospetto di una mielite virale da VZV o da HSV2, considerare l'avvio di una terapia con aciclovir in attesa dell'esito delle PCR virali su liquor.*

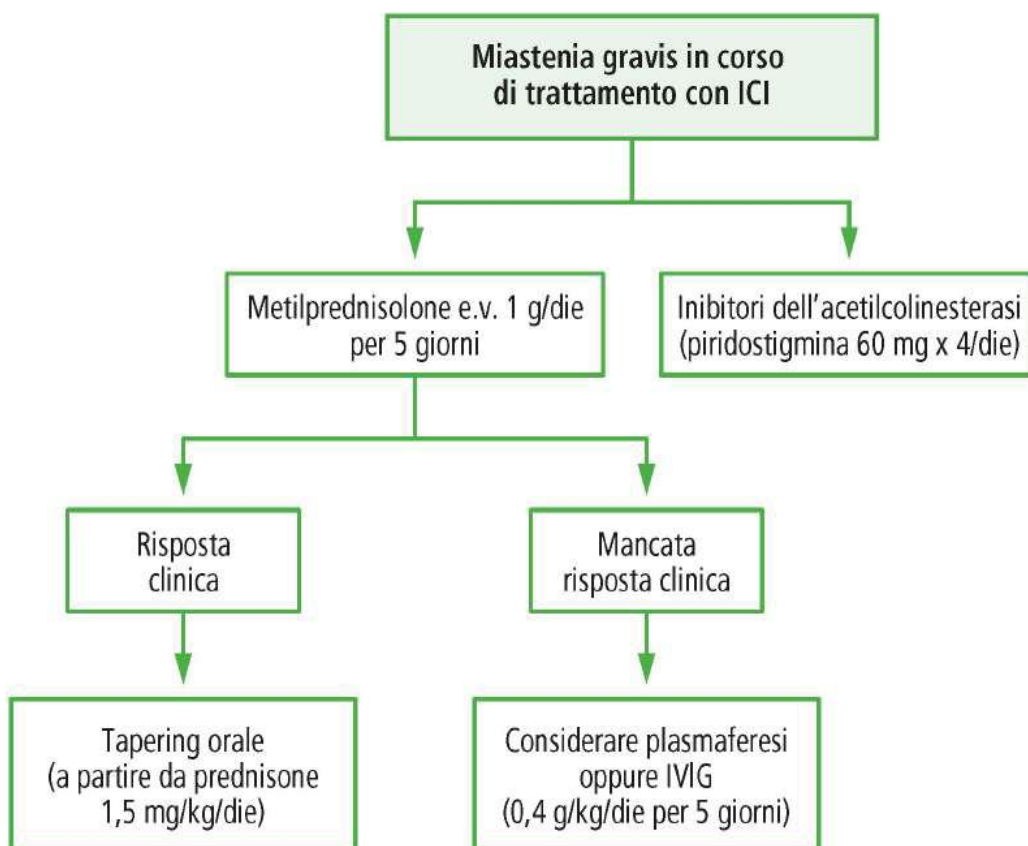
### ALGORITMO 12.3: SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ



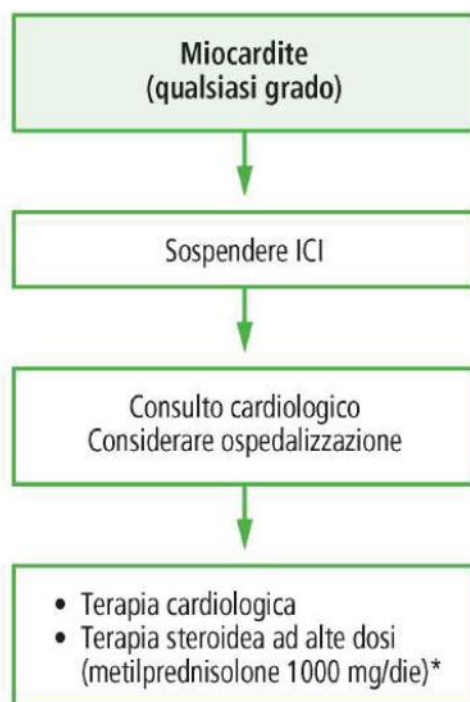
## ALGORITMO 12.4: MIOSITE



## ALGORITMO 12.5: MIASTENIA GRAVIS

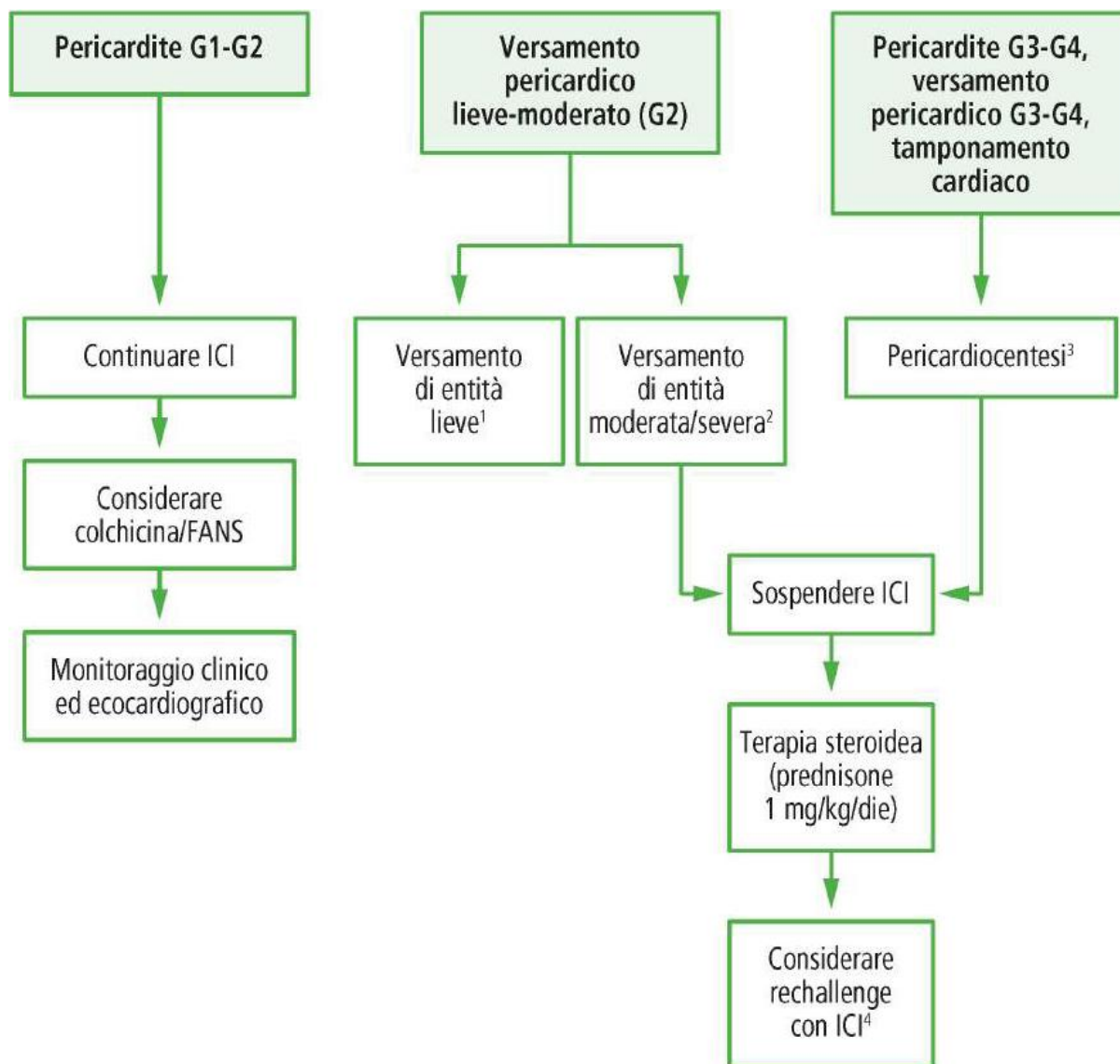


## ALGORITMO 13: MIOCARDITE



*\*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 14: TOSSICITÀ PERICARDICA



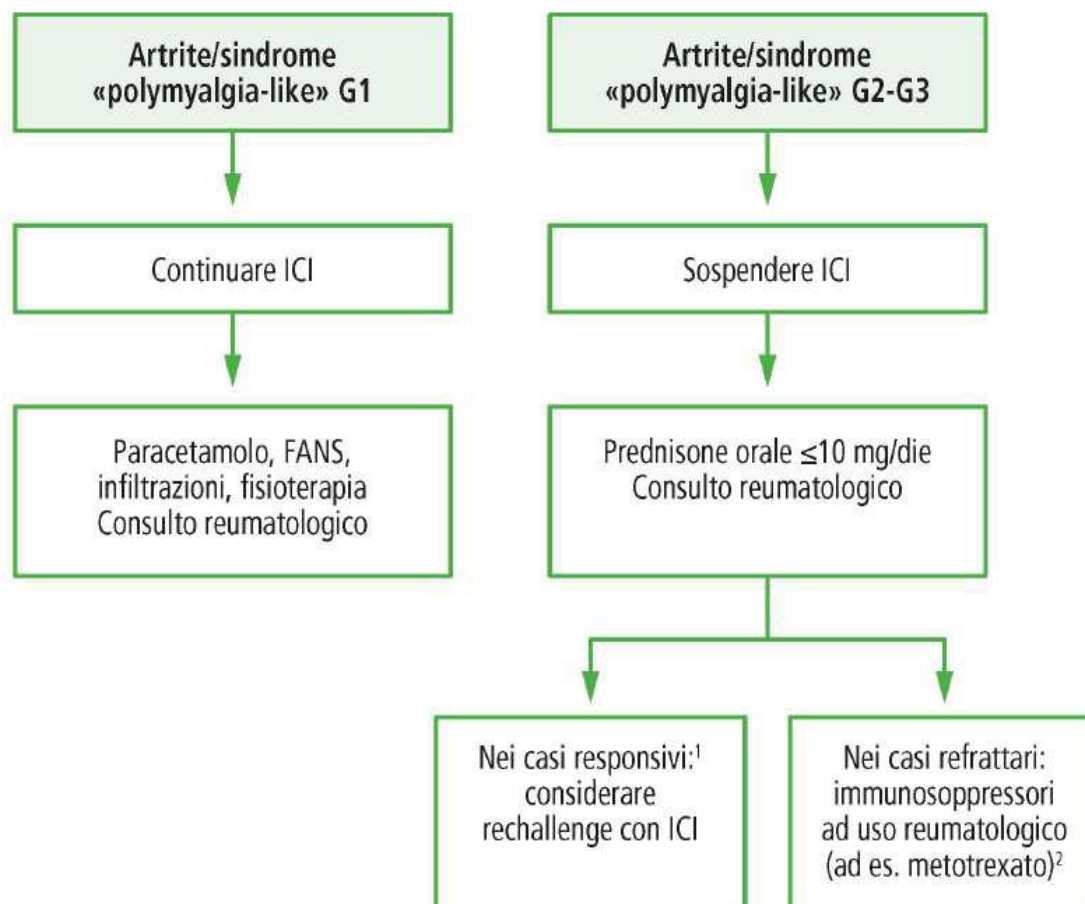
1. Spessore fino a 10 mm misurato in telediastole.

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).

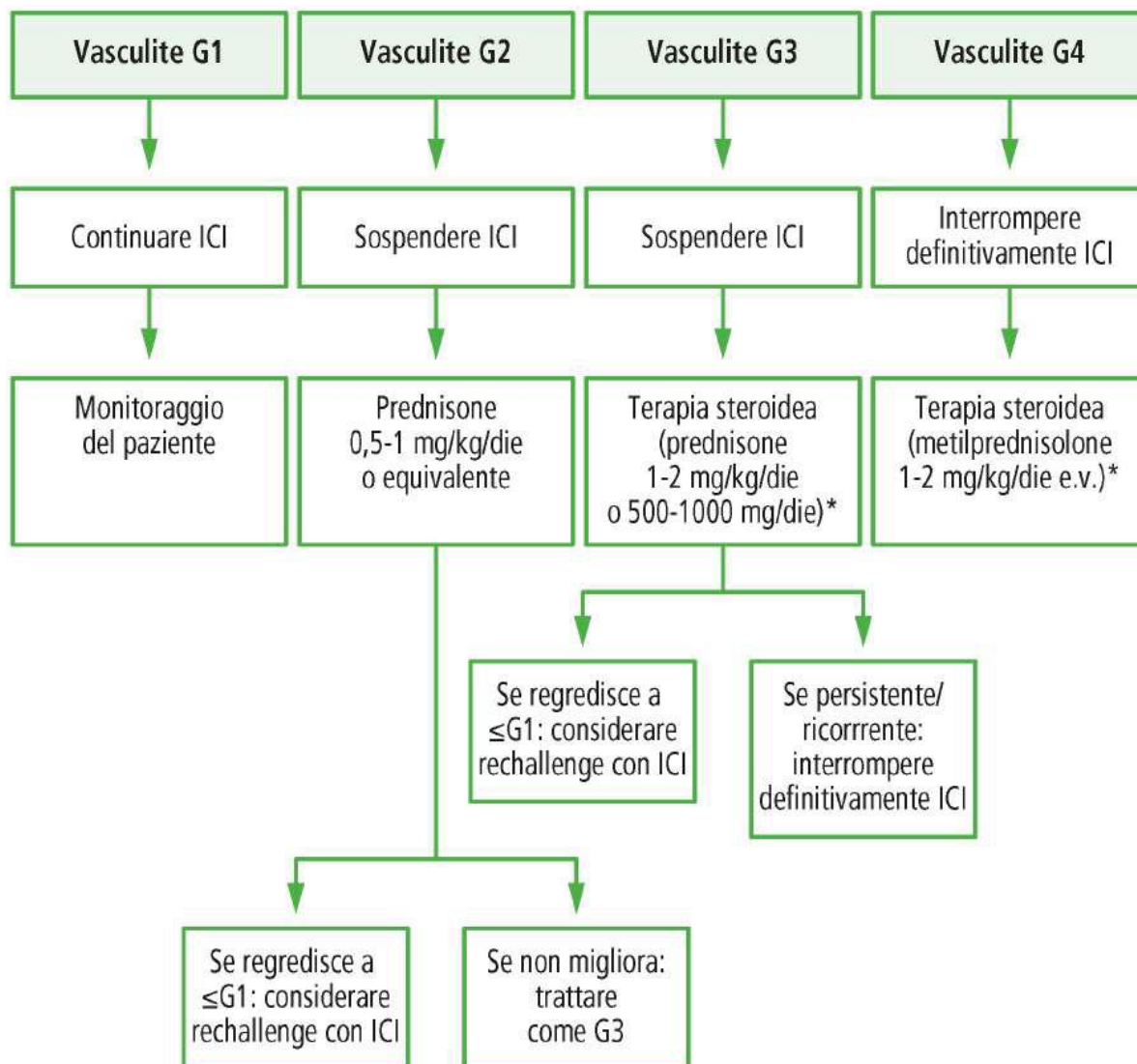
## ALGORITMO 15: EVENTI MUSCOLOSCHIELETRICI



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

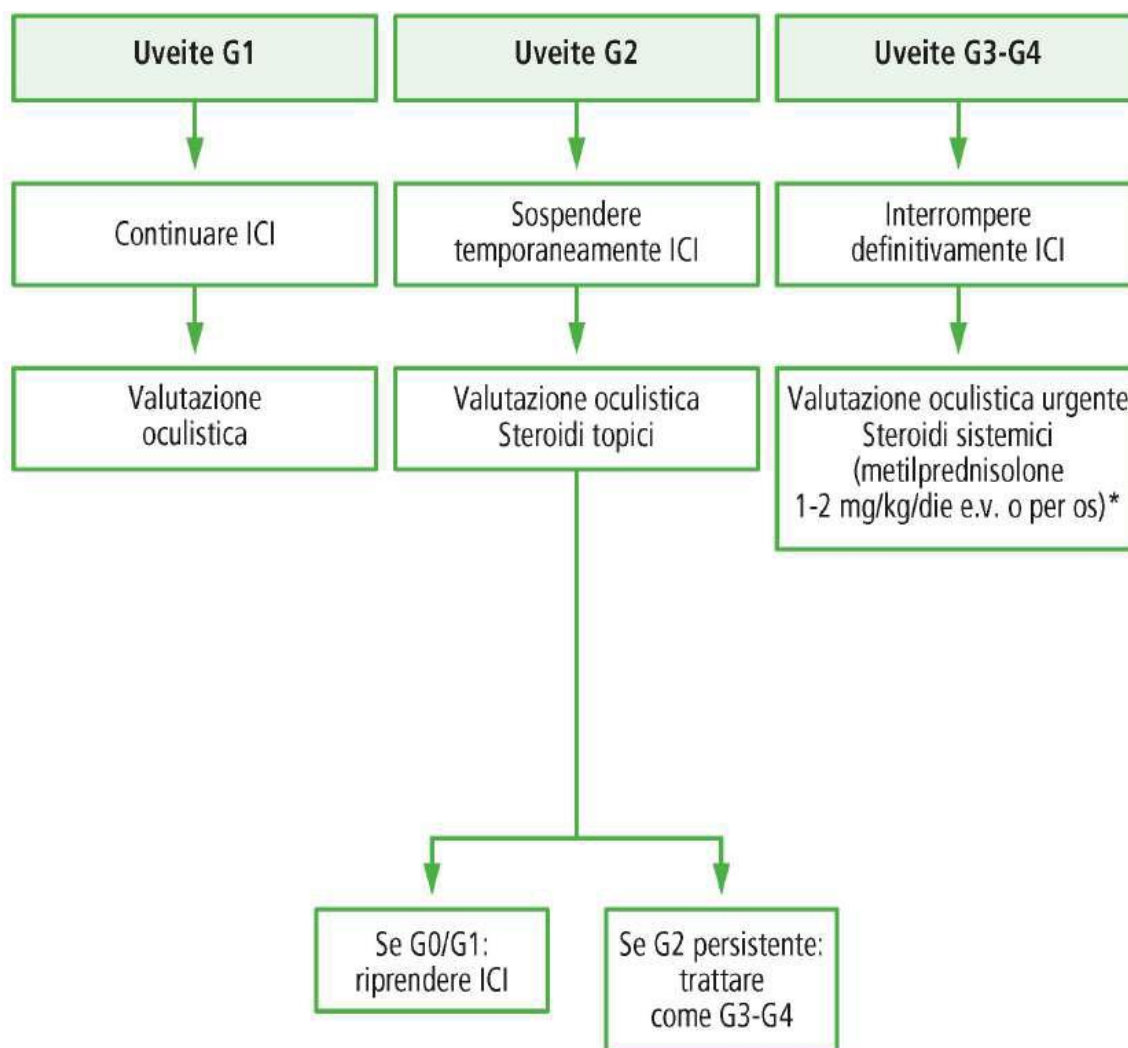
2. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo di farmaci biologici (infliximab, tocilizumab). Tuttavia, tali farmaci non sono approvati in Italia per il trattamento degli eventi muscoloscheletrici immunocorrelati da ICI, per cui il loro impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label.

## ALGORITMO 16: VASCULITE



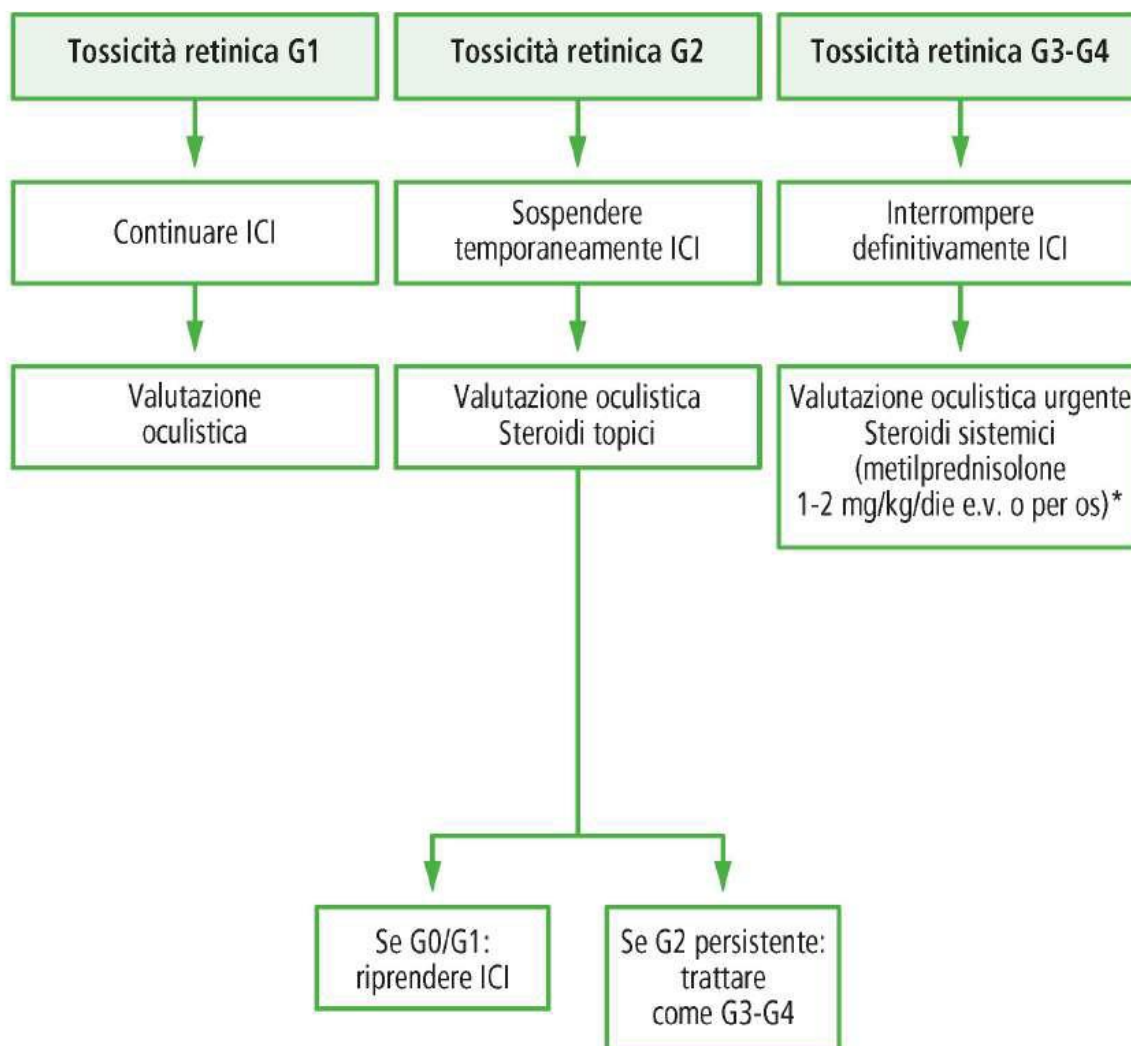
*\*Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo di DMARD tradizionali o infliximab in pazienti steroideo-refrattari. Al momento della stesura della presente linea guida, infliximab non è indicato in Italia per il trattamento di vasculiti immunocorrelate da ICI, per cui il suo impiego in questa indicazione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

## ALGORITMO 17: UVEITE



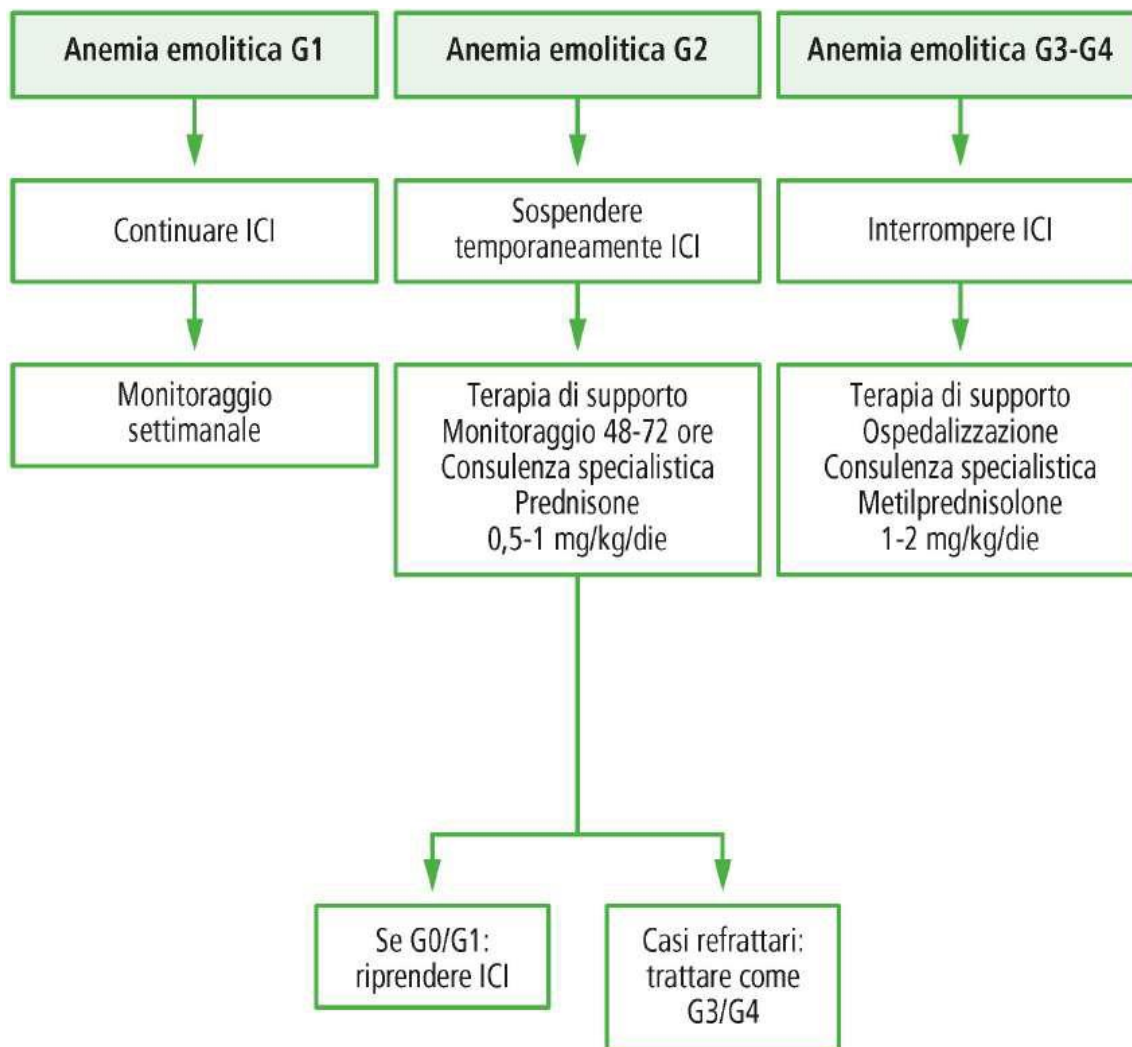
*\*Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo di infliximab. Tale farmaco al momento della stesura della presente linea guida non è indicato in Italia per il trattamento di uveite immunocorrelata da ICI, per cui il suo impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label.*

## ALGORITMO 18: TOSSICITÀ RETINICA

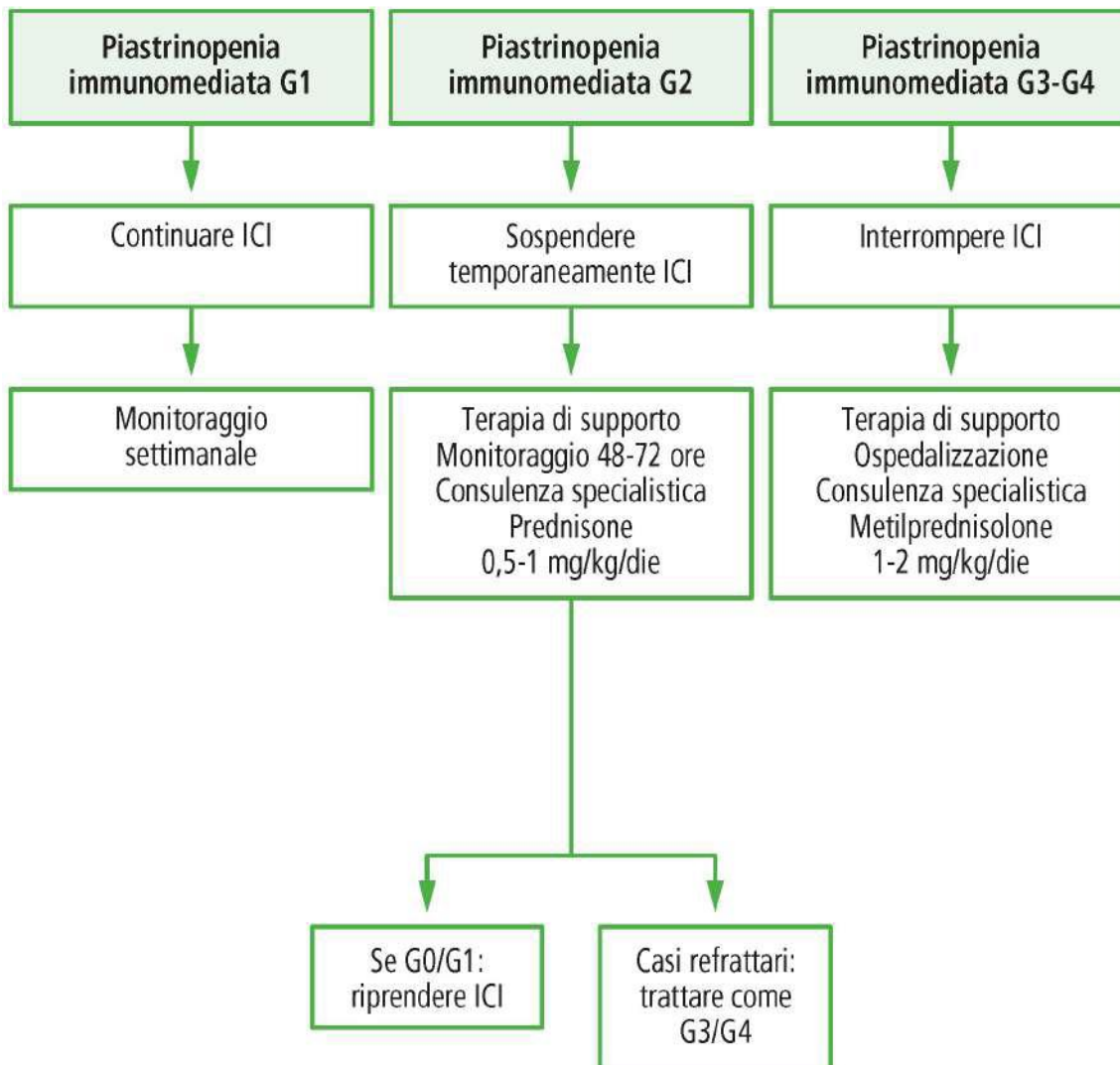


*\*Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo di infliximab. Tale farmaco al momento della stesura della presente linea guida non è indicato in Italia per il trattamento della tossicità retinica immunocorrelata da ICI, per cui il suo impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label.*

## 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.

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

### La fase di segnalazione: informazioni necessarie

**FARMACO IMMUNOTERAPICO**

**TERAPIA IN CORSO**

**DATA INIZIO IMMUNOTERAPIA**

**DESCRIZIONE DELL'EVENTO E DEI SINTOMI IMMUNOCORRELATI**

**ESAMI RADIOLOGICI EVENTUALI**

**ESAMI LABORATORISTICI EVENTUALI**

#### Scheda

Scelta GOM ingresso

GOM Rene

Centro

ISTITUTO NAZIONALE TUMORI "G. PASCALE"

## 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, M. Piccirillo, N. Maurea, A. Colao, A. Passarelli, F. Di Rella, F. Sabbatino, M. Orditura, R. Azzaro, S. Scagliarini, , L. Formisano, R. Bianco, M. Simeoni
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Sandro Pignata, IRCCS Fondazione G 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. Rummo 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 Annarita Roscigno, ASL Salerno Rosanna Ortolani, ASL Napoli 1 Centro Elena Fossi, ASL Benevento Tania Losanno, ASL Avellino
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche	M. Fusco: Registro Tumori Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)
Farmacisti revisori	Marialuisa Giordano, Francesca Marrone

**Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA**



Consentire nelle sedute dei GOM, ove richiesto la partecipazione del paziente ( o suo Tutore) e del MMG

Realizzare opuscoli informativi (cartella informativa-narrativa digitale) sul percorso di cura dei pazienti.

L'opuscolo dovrebbe essere disponibile sul sito della R.O.C.

gli opuscoli dovrebbero includere una sezione informativa generale (A) ed una sezione personalizzata (B), si fatta.

A:

- Flowchart di processo generale ROC e percorso clinico
- Illustrazione della diagnostica e dei trattamenti terapeutici
- Criteri di accesso ai percorsi di Sostegno psicologico/psicoterapeutico
- Procedura di accesso/contatto da remoto al Case Manager
- Elenco delle associazioni convenzionate che offrono servizi di ospitalità/sostegno per caregiver/pazienti.

Affidare alle associazioni di volontariato oncologico convenzionate, la formazione dei pazienti all'uso consapevole delle Piattaforme Digitali Sanitarie Regionali

Definire i criteri di accesso e le mansioni, delle associazioni di volontariato oncologico, presso gli Enti sanitari accreditati nella R.O.C., tenendo conto dei bisogni reali dell'utenza e di quanto previsto dalle norme vigenti

Definire i criteri di accesso e le mansioni, delle associazioni di volontariato oncologico, presso gli Enti

sanitari accreditati nella R.O.C., tenendo conto dei bisogni reali dell'utenza e di quanto previsto dalle norme vigenti

Si raccomanda di aggiornare ed omogeneizzare per tutti i PDTA, la mappatura geografica degli enti sanitari accreditati, ivi inclusi tumori rari/pediatrici.

Alla luce della Legge regionale 16 ottobre 2025, n. 30.:

“Rapporto medico paziente-aspetti comunicativi”

Si chiede l'istituzione di un board professionisti/associazioni di pazienti, per la stesura di un PDTA dedicato e la definizione dei processi e percorsi formativi.

Includere nelle schede pazienti che accedono alla ROC informazioni sulla professione al fine di identificare cause professionali di tumore raccogliendo informazioni dal paziente e dal medico curante

### **I diritti del malato di cancro e del caregiver**

Il link di seguito permette di accedere al libretto contenente le informazioni necessarie per conoscere e tutelare i diritti del malato di cancro e del caregiver. Grazie a queste pagine il paziente oncologico ed il caregiver avranno a disposizione una panoramica generale su tutte le tutele più importanti dal punto di vista assistenziale, previdenziale e lavorativo, su quali sono i requisiti per ottenerle e su come richiederle.

**<https://www.aimac.it/libretti-tumore/diritti-malato-cancro>**