

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Tossicità degli inibitori del *check-point* immunitario

Gli inibitori del *check-point* immunitario (*immune checkpoint inhibitors* - ICI) sono anticorpi monoclonali che bloccano gli inibitori dell'attivazione e della funzione delle cellule T. L'uso degli ICI può avere effetti benefici su più di 14 diversi tipi di cancro e gli effetti persistono in alcuni pazienti per più di 5 anni. Gli ICI bloccano:

- l'antigene T linfocitario cito-tossico 4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*, CTLA-4): es. ipilimumab;
- il recettore di morte programmata 1 (*programmed death 1*: PD-1): es. nivolumab, pembrolizumab;
- il ligando del recettore di morte programmato 1 (*programmed death ligand 1*, PD-L1): es. atezolizumab, avelumab, durvalumab.

Dato il crescente tasso di prescrizioni degli ICI, la conoscenza dei loro effetti negativi è importante per i medici in più discipline cliniche. Questo *JAMA Insights* esamina la presentazione clinica e la gestione della tossicità degli ICI più comuni e gravi che potrebbero essere rilevati dai non oncologi.

#### Panoramica generale

In condizioni fisiologiche normali, i recettori nelle cellule T, definiti *check-point* immunitari, prevengono l'auto-immunità:

- inibendo l'attivazione delle cellule T mediata da cellule dendritiche (CTLA-4);
- inducendo l'esaurimento delle cellule T nei siti di infiammazione (PD-1/PD-L1).

Eliminando l'inibizione della funzione delle cellule T, gli ICI facilitano le azioni mediate da tali cellule sui tumori. Tuttavia, possono anche promuovere l'attività delle cellule T nei tessuti ospiti, facilitando così attività auto-immuni potenzialmente contro qualsiasi organo.

- Le cause degli eventi avversi organo-specifici non sono chiare, ma gli ICI possono esporre a infiammazione organo-specifica pre-esistente, a una propensione genetica all'auto-immunità o ad antigeni condivisi tra *self* e cellule maligne.
- Gli effetti auto-immuni sono simili per i diversi ICI.
- Gli eventi auto-immuni associati ai regimi anti-CTLA-4 si verificano prima, più frequentemente, e sono più gravi degli eventi auto-immuni associati alla mono-terapia anti-PD-1/PD-L1.
- Gli eventi auto-immuni sono dose-dipendenti con regimi anti-CTLA-4, ma non con la mono-terapia anti-PD-1/PDL1.
- Gli eventi avversi sono più comuni durante le prime 12 settimane di terapia, ma possono verificarsi fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- La maggior parte degli eventi avversi si verifica in modo acuto e si risolve con il trattamento con steroidi dopo 1-7 giorni.
- Gli eventi avversi autoimmuni sono principalmente gestiti con glucocorticoidi: a basso dosaggio (prednisone 0.5 mg/kg) per lieve esposizione, ad alte dosi (prednisone 1-2 mg/kg) per gli eventi più gravi.
- Gli steroidi vengono ridotti e sospesi in 4 settimane.
- Gli eventi avversi ricompaiono dopo la sospensione degli steroidi in circa il 10% dei pazienti e causano ospedalizzazione dal 5% (mono-terapia anti-PD-1) al 36% (combinazione anti-CTLA-4/anti-PD-1) dei pazienti.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

- I pazienti i cui sintomi non migliorano entro 3-7 giorni dall'inizio della terapia steroidea devono essere presi in considerazione per l'immuno-soppressione di seconda linea specifica per malattia, come infliximab o micofenolato mofetile.
- Gli steroidi sistemici prescritti per gestire gli eventi avversi associati agli ICI non sembrano ridurre gli effetti anti-tumorali.
- Le reazioni all'infusione degli ICI (es. dispnea, orticaria, febbre) sono rare (< 1% per tutti gli agenti a eccezione di avelumab - circa il 20%), così come gli eventi avversi non auto-immuni.
- Poiché i primi agenti sono stati approvati nel 2011 (ipilimumab) e nel 2014 (pembrolizumab), gli eventi avversi a lungo termine non sono ben caratterizzati.

### Colite

Si verifica in circa il 25% dei pazienti trattati con ipilimumab e < 5% di quelli trattati con mono-terapia anti-PD-1/PD-L1.

I sintomi tipici comprendono diarrea acquosa (> 90%), sofferenza addominale e sanguinamento gastro-intestinale inferiore (fino al 20%). La colite può anche essere pericolosa per la vita.

La diarrea o la colite immuno-mediata non devono essere confuse con la diarrea causata dall'effetto citotossico della chemioterapia, che può essere efficacemente gestita con anti-diarroici, liquidi ed elettroliti. Nei pazienti con colite dovuta a ICI, il ritardo del trattamento può portare a grave disidratazione o perforazione intestinale:

- colite lieve-moderata (< 6 scariche/die rispetto al basale): idratazione e farmaci anti-diarroici, come loperamide;
- diarrea grave (> 6 scariche/die rispetto al basale) o lieve-moderata ma persistente oltre 5 giorni: steroidi ad alte dosi (prednisone 1-2 mg/kg/die);
- pazienti con segni di peritonismo, disidratazione, squilibri elettrolitici o scariche frequenti (> 10-15/die): considerare steroidi per via endovenosa e ricovero in ospedale. La diagnosi è confermata dalla colonscopia con biopsia, che mostra neutrofili intra-epiteliali e aumento dell'apoptosi cripta/ghiandola. In attesa della colonscopia, i pazienti devono essere trattati prontamente con steroidi ad alte dosi. Se non c'è miglioramento dopo 3-5 giorni di steroidi, sono spesso efficaci infliximab o vedolizumab.

### Polmonite

Si verifica nel 2-5% dei pazienti trattati con ICI ed è potenzialmente pericolosa per la vita.

I pazienti di solito si presentano con tosse secca, dispnea e ipossia. La febbre e la tosse produttiva sono rare e suggeriscono un'eziologia infettiva.

La TC di solito rivela opacità a vetro smerigliato e/o ispessimento interstiziale, anche se si possono avere immagini radiografiche variabili (ad esempio, polmonite in via di organizzazione).

Nei pazienti sintomatici sono indicati steroidi ad alte dosi (prednisone 1-2 mg/kg/die), mentre è appropriata un'osservazione ravvicinata per i casi con anomalie di *imaging* asintomatiche scoperte casualmente.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Tossicità cutanea

Gli eventi avversi cutanei si verificano nel 30% dei pazienti trattati con ICI e comprendono prurito, eruzione acneiforme e necrolisi epidermica tossica.

L'infiammazione lieve può essere gestita efficacemente con steroidi topici (come idrocortisone o triamcinolone) e anti-istaminici (come cetirizina o difenidramina). I casi persistenti o più gravi possono richiedere steroidi sistemici ad alte dosi.

Sono rari (< 1%) bolle o coinvolgimento della mucosa, che suggeriscono un disturbo bolloso o sindrome di Stevens-Johnson e richiedono una pronta valutazione dermatologica e steroidi ad alte dosi.

### Disfunzioni endocrine (*maggiori informazioni su questo tema in AME Flash [1/2017](#)*)

Un'**ipofisite** si verifica con la terapia anti-CTLA-4 (fino al 10% di incidenza), ma raramente con altri ICI. I pazienti con ipofisite presentano segni e sintomi di insufficienza surrenalica. Possono avere cefalea e devono essere valutati con l'*imaging* cerebrale per escludere metastasi. È appropriata la terapia steroidea sostitutiva (idrocortisone 10-20 mg al mattino e 5-10 mg alla sera), anche se un ciclo di 1 settimana di prednisone ad alte dosi può migliorare la cefalea intensa.

Si può verificare **insufficienza surrenalica primaria** isolata, che viene gestita in modo simile.

L'**ipotiroidismo primario** si verifica in più del 20% dei pazienti trattati (spesso preceduto da tiroidite infiammatoria asintomatica) e richiede la terapia sostitutiva.

Non è comune l'**ipertiroidismo primario** (non sempre sintomatico), che è in genere uno stato transitorio seguito da ipotiroidismo e viene trattato sintomaticamente (es. propranololo).

Le anomalie endocrine sono raramente reversibili.

### Epatite

Si verifica nell'1% dei pazienti cui sono stati prescritti farmaci anti-PD1/PD-L1 e nel 10% di quelli cui sono stati prescritti agenti anti-CTLA-4.

I pazienti presentano anomalie di laboratorio asintomatiche o, meno comunemente, affaticamento, nausea, edema o ittero.

Sono solitamente efficaci gli steroidi ad alto dosaggio; nei casi refrattari che non migliorano in 5-7 giorni, può essere usato il micofenolato mofetile.

L'insufficienza epatica fulminante è rara (< 1% dei casi); può rispondere alle immunoglobuline per via endovenosa o alla globulina anti-timocitaria.

### Miocardite

In < 1% dei pazienti trattati con ICI, si verifica miocardite infiammatoria, che si presenta con affaticamento, dispnea, fastidio al torace e aumento di troponina, spesso in associazione con una concomitante miosite del muscolo scheletrico. La miocardite può essere fulminante (principalmente nel primo mese di terapia con ICI) o a lento decorso, con un rischio di morte del 20-50%.

L'elettrocardiogramma rivela tipicamente blocco cardiaco, che può degenerare in aritmie ventricolari. La RM cardiaca o la biopsia miocardica possono confermare la diagnosi e può essere appropriato il cateterismo cardiaco per escludere l'ischemia.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

Sono necessari monitoraggio cardiaco e trattamento tempestivo con steroidi. Nei casi potenzialmente letali può essere indicata un'immuno-soppressione aggiuntiva (immunoglobuline per via endovenosa o globulina anti-timocitaria), sebbene il trattamento ottimale rimanga poco chiaro.

### Neuro-tossicità

Le neuro-tossicità sono rare (< 1% dei pazienti trattati con ICI) ma gravi.

La sindrome di Guillain-Barré e la miastenia grave richiedono una pronta gestione specifica (immunoglobuline per via endovenosa, plasmateresi, terapia intensiva di supporto e alte dosi di steroidi).

I pazienti con encefalite possono presentarsi con confusione isolata o concomitanti segni e sintomi meningei. Deve essere eseguita rachicentesi, che può rivelare infiammazione con predominanza neutrofila o linfocitica. Bisogna somministrare steroidi ad alte dosi e anti-microbici per la meningite batterica, mentre si valutano le cause infiammatorie o infettive.

Bisogna eseguire *imaging* per escludere la progressione oncologica che può mimare queste sindromi neurologiche (es. compressione del midollo spinale, metastasi cerebrali).

### Conclusioni

Gli ICI sono sempre più prescritti per i pazienti con cancro metastatico, perché possono ottenere risposte durature. Tuttavia, causano frequentemente tossicità immunologica, con manifestazioni cliniche e gravità variabili.

Per la gestione della tossicità è essenziale l'inizio immediato degli steroidi in collaborazione con l'oncologo.

Sono necessari studi rigorosi per comprendere meglio la fisiopatologia degli eventi avversi associati a ICI, per identificare i pazienti a più alto rischio di gravi esiti e per sviluppare terapie basate sull'evidenza mirate alla gestione della tossicità.

### Bibliografia

1. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018. JAMA [2018, 320: 1702-3](#).