

Tossicità rare da immunoterapia

**Andrea Antonuzzo,
Andrea Sbrana**

Polo Oncologico
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Pisana

RIASSUNTO

La rapida crescita dell'immunoterapia nell'ambito dei trattamenti antitumorali ha introdotto in clinica numerose tossicità che necessitano di approcci spesso tempestivi e multidisciplinari. Possiamo distinguere i farmaci immunoterapici per meccanismo d'azione e indicazione terapeutica, mentre le tossicità rare si possono suddividere per grado e organo o distretto corporeo interessato.

Parole chiave. Immunoterapia, Anti-CTLA4, Anti-PD1, Anti-PDL1, gestione multidisciplinare delle tossicità.

SUMMARY

Immunotherapy rare toxicities

The growing impact of immunotherapy for the treatment of solid tumors lead to treat a lot of toxicities with a need of quick and multidisciplinary management. We can distinguish immunotherapy drugs in relation to their mechanism of ac-

tion and therapeutic use, while rare toxicities are divided regarding grade of severity and involved body district.

Key words. Immunotherapy, Anti-CTLA4, Anti-PD1, Anti-PDL1, multidisciplinary toxicity management.

La recente introduzione di farmaci immunoterapici (tabella I), già approvati per il trattamento di numerose forme tumorali (melanoma, carcinoma polmonare non a piccole cellule, tumori del distretto testa-collo, carcinoma uroteliale) e in fase di studio per molte altre (come i tumori del tratto gastroenterico), ha determinato la comparsa di nuove tossicità che devono essere adeguatamente gestite dal clinico.

A differenza della tossicità da chemioterapia o da terapie targeted, i farmaci immunoterapici, proprio in considerazione del loro meccanismo d'azione, possono avere come bersaglio tutti gli organi e distretti dell'organismo. Le tre classi principali di farmaci immunoterapici attualmente in uso nella pratica clinica sono: anti CTLA-4, anti-PD1, anti-PD-L1, che possono essere utilizzati in monoterapia o talora in combinazione¹⁶.

Escludendo le tossicità più frequenti riscontrate in clinica, quali la gastroenterica (diarrea, colite), cutanea (rash maculo-

Tabella I. Farmaci (suddivisi per meccanismo d'azione e con relative indicazioni terapeutiche approvate da FDA¹³ e/o EMA¹⁴ e AIFA¹⁵).

Classe di farmaci	Farmaci	Indicazioni terapeutiche già approvate
Anti-CTLA4	Ipilimumab	Melanoma
Anti-PD1	Nivolumab	Melanoma NSCLC Tumori del distretto testa-collo Carcinoma renale Carcinoma uroteliale Carcinoma coloretale MSI-H o dMMR Linfoma di Hodgkin
	Pembrolizumab	Melanoma NSCLC Carcinoma gastrico Carcinoma uroteliale Tumori del distretto testa-collo Linfoma di Hodgkin classico Tumori solidi MSI-HIGH
Anti-PDL1	Atezolizumab	Carcinoma uroteliale NSCLC
	Durvalumab	Carcinoma uroteliale
	Avelumab	Carcinoma a cellule di Merkel Carcinoma uroteliale
Anti-CTLA4 + Anti-PD1	Ipilimumab + Nivolumab	Melanoma

populare), epatica ed endocrina, sono sicuramente da considerare una grande varietà di tossicità meno frequenti (<10%) che possono talora creare notevoli difficoltà di gestione al clinico. Inoltre, anche all'interno dei distretti corporei più colpiti (ad es. tratto gastroenterico e sistema endocrino), esistono tossicità poco frequenti (ad es. pancreatiti e diabete mellito).

La difficoltà di gestione di tali eventi è legata da una parte alla difficoltà diagnostica che questi hanno e dall'altra ad una mancanza di algoritmi terapeutici standardizzati (data la bassa incidenza).

Anche in questo sottogruppo di problematiche la distinzione più pratica ed agevole risulta essere quella organo/distretto correlata (tabella II).

Considerando la rarità degli eventi riportati (tabella II) non esistono algoritmi terapeutici standardizzati per la loro gestione.

Per tale motivo è ancora più importante la stretta collaborazione con i diversi specialisti medici (ad es. cardiologi, neurologi, reumatologi, ecc.) per l'attuazione di terapie specifiche dei diversi eventi.

Estrapolando, comunque, dalle correnti raccomandazioni circa la gestione delle tossicità immuno-correlate più frequenti^{1,12}, è possibile pensare ad un algoritmo che tenga conto della gravità del sintomo e della risposta ad eventuali precedenti terapie.

La tabella III ricorda in breve i vari step da intraprendere.

L'immunoterapia ha sicuramente apportato una rivoluzione nell'ambito del trattamento dei tumori solidi, ma si accompagna a un profilo di tossicità peculiare e sicuramente non trascurabile. Data, quindi, la complessità della gestione di questi pazienti, è essenziale valutare il rapporto tra i benefici apportati al paziente ed i rischi legati a tale terapia, non esitando, qualora necessario, a modificare il dosaggio o sospendere il trattamento immunoterapico. Questo è supportato anche dall'evidenza che alcuni pazienti mantengono un beneficio dal trattamento immunologico anche dopo la sospensione di questo.

In conclusione, l'atteggiamento verso la gestione delle tossicità rare non deve essere sostanzialmente diverso da quello verso la gestione di quelle più comuni e il beneficio verso il paziente deve rimanere l'obiettivo principale del clinico. •

Bibliografia

1. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): iv119-iv142.
2. Le Burel S, Champiat S, Mateus C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-programmed cell death 1/anti-programmed cell death-ligand 1 agents: a single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer* 2017; 82: 34-44.
3. Wick W, Hertenstein A, Platten M. Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. *Lancet Oncol* 2016; 16: e529-41.

Tabella II. Tossicità rare distinte per organo o distretto corporeo^{2,7}.

Distretto corporeo o organo	Tossicità
Tratto gastroenterico	Epatite Pancreatite
Sistema endocrino	SIADH Insufficienza surrenalica primitiva o centrale Diabete mellito
Cute	Sindrome di Sweet Pioderma gangrenoso Pemfigoide Epidermolisi tossica
Sistema Nervoso ^{3,4}	Myasthenia gravis Encefalite Sindrome di Guillain-Barré Poliradiculonevrite Mielite trasversa Mielite necrotizzante Meningite asettica Sclerosi multipla
Occhio	Uveite Congiuntivite Nevrite ottica Cheratite Retinopatia
Sangue	Pancitopenia Anemia Leucopenia Neutropenia Piastrinopenia Emofilia acquisita Aplasia pura della serie rossa
Apparato genitourinario	Nefrite interstiziale acuta o granulomatosa Necrosi tubulare acuta
Apparato muscolo-scheletrico ¹⁰	Poliartrite Artralgia Mialgia Rabdomiolisi
Apparato cardiovascolare	Pericardite Miocardite Sindrome di Tako-Tsubo Aritmie cardiache (es. FA)
Malattie sistemiche ^{5,6,11}	Sarcoidosi (a carico di vari distretti) ^{8,9} Polimialgia reumatica/ Artrite gigantomalare Malattia celiaca Dermatomiosite Lupus eritematoso sistemico Artrite simil-reumatoide ¹⁰ Sindrome di Sjogren Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada Vasculiti Reazioni infusionali Reazioni di ipersensibilità

Tabella III. Algoritmo terapeutico.

Gravità del sintomo	Gestione
Grado 1	Farmaci sintomatici
Grado 2	Corticosteroidi per via orale a basso dosaggio (es. 0,5-1 mg/kg pc/die di metilprednisolone o equivalente). Sospendere il farmaco fino al recupero delle reazioni avverse al grado 0-1.
Grado 3-4	Corticosteroidi per via endovenosa ad alto dosaggio (es. 1,2 mg/kg pc/die di metilprednisolone o equivalente). In caso di fallimento eventuale ricorso ad anti-TNF (es. infliximab 5 mg/kg pc ogni 15 giorni o micofenolato o tacrolimus). In caso di reazione di grado 3, sospendere il farmaco fino al recupero delle reazioni avverse al grado 0-1. In caso di reazione di grado 4, interrompere definitivamente il trattamento.
In caso di terapia corticosteroidica per periodi superiori a 4 settimane, valutare eventuale aggiunta di profilassi antibiotica (es. sulfametossazolo + trimetoprim 160 + 800 mg/die).	

- Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer* 2017; 73: 1-8.
- Belkhir R, Burel SL, Dunogean L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1747-50.
- Cappell LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 43-50.
- Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS ONE* 11 (7):e0160221. doi:10.1371/journal.pone.0160221
- Paydas S. Pulmonary sarcoidosis induced by the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab or post-immunotherapy granulomatous reaction: which is more appropriate terminology? *Ann Oncol* 2017; 27: 1650-1.
- Cousin S, Italiano A. Pulmonary sarcoidosis or post-immunotherapy granulomatous reaction induced by the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab: the terminology is not the key point. *Ann Oncol* 2016; 27: 1974-5.
- Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; Dec 20. doi: 10.1002/acr.23177. [Epub ahead of print].
- Cappell LC, Shah A, Bingham CO. Effects of cancer immunotherapy. Implications for rheumatology. *Rheum Dis Clin N Am* 2017; 43: 65-78.
- Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol* 2017; 8: 49. doi: 10.3389/fphar.2017.00049
- www.fda.gov/newsevents/productsapprovals/default.htm
- www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001595.jsp&mid=WC0b01ac0580b18a3d
- www.agenziafarmaco.gov.it/content/elenco-dei-farmaci-autorizzati
- Rosenberg SA, DeVita VT, Lawrence TS. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 10th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, c2012.