



Linee guida GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con



Società Italiana di Dermatologia
(SIDeMaST)



Coordinatore	Alessandro Inno	Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria – Negrar di Valpolicella (VR)
Segretario	Antonio Galvano	Oncologia Medica, A.O.U. Policlinico P. Giaccone – Palermo
Estensori	Salvatore Alfieri	S.C. Oncologia Medica 3 Tumori testa-collo, Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori – Milano
	Roberto Baldelli	U.O.S.D. Endocrinologia, Sezione Ambulatoriale di Endocrinologia Oncologica, A.O. San Camillo-Forlanini - Roma
	Laura Bonanno	U.O.C. Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS – Padova
	Nicola Calvani	U.O.C. Oncologia, Ospedale “A. Perrino” – Brindisi
	Annamaria Carta	Unità di Oncologia Medica, Ospedale “A. Businico” – Cagliari
	Antonio Cusmai	Oncologia “Don Tonino Bello”, IRCCS “Giovanni Paolo II” – Bari
	Ginevra De Marchi	Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Integrata di Udine – Udine
	Massimo Di Nicola	S.S. Immunoterapia clinica dei tumori e terapie innovative, Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori – Milano
	Sonia Fatigoni	S.C. Oncologia Medica, A.O. “Santa Maria della Misericordia” – Perugia
	Daris Ferrari	U.O. Oncologia Medica, Ospedale “San Paolo” – Milano
	Antonio Maria Grimaldi	S.C. Oncologia Medica Melanoma Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione Pascale – Napoli
	Gianluca Ianiro	Area di Medicina Interna, Gastroenterologia ed Oncologia, IRCCS Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli”, Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma
	Lisa Licitra	S.C. Oncologia Medica 3 Tumori testa-collo, Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori – Milano
	Mario Mandalà	Unità di Oncologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII – Bergamo
	Enrico Marchioni	S.C. Neuroncologia, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino – Pavia
	Francesco Massari	U.O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico Sant’Orsola-Malpighi - Bologna
	Nicola Maurea	S.C. Cardiologia, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione Pascale – Napoli
	Emanuele Neri	Radiodiagnostica Universitaria 3, Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa – Pisa
	Alberto Picca	S.C. Neuroncologia, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino; Scuola di Specializzazione in Neurologia, Università di Pavia – Pavia
	Pietro Quaglino	Clinica Dermatologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino – Torino

Revisori	Marco Bregni	NIBIT	S.C. Oncologia Medica, A.O. Ospedale di Circolo – Busto Arsizio (VA)
	Antonietta Caronna	AICO	S.C. Cardiologia, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione Pascale – Napoli
	Antonella Delogu	Infermiera	Oncologia, ASSL Olbia – Olbia
	Anna Maria Di Giacomo	IMI	U.O.C. Immunoterapia Oncologica, Azienda Universitaria Senese, Siena
	Diego Ferone	SIE	U.O. Endocrinologia, Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica, Università di Genova – Genova
	Pier Francesco Ferrucci	AIOM	Unità di Bioterapia dei Tumori, Istituto Europeo di Oncologia – Milano
	Luca Quartuccio	SIR	Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Integrata di Udine – Udine
	Antonio Russo	AIOM	U.O.C. Oncologia Medica, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Policlinico Universitario “A. Giaccone” – Palermo
	Pietro Sollena	SIDeMaST	Unità di Dermatologia, IRCCS Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” – Roma
	Gianluca Svegliati Baroni	SIGE	S.O.D. Clinica di Gastroenterologia, Epatologia ed Endoscopia Digestiva d'Urgenza, A.O.U. Ospedali Riuniti – Ancona
	Angelo Vanzulli	SIRM	Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia; S.C. Radiologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Milano
	Veronica Villani	SIN	Neuroncologia IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena – Roma

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla certezza delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la certezza delle prove sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione dell'approccio GRADE.

Certezza delle prove SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Certezza dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la certezza delle prove a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Certezza Globale delle Prove SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle prove e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la "**fiducia**" nell'intero corpo delle prove valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Certeza Globale delle Prove SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle prove disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle prove include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle prove include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 2++
D	Prove di livello 3 o 4
	Prove estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle prove secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare l'approccio GRADE che basa la certezza delle prove su 5 principali dimensioni: RISCHIO DI BIAS, INCONSISTENZA, INDIRECTNESS, IMPRECISIONE e PUBLICATION BIAS e che suddivide la valutazione della certezza delle prove in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA. Per raccomandazioni prodotte o aggiornate dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche.

Certeza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione di prima intenzione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx non deve essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura/strumento. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:						
RACCOMANDAZIONE:						
Forza della raccomandazione:						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>						
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
Implicazioni per le ricerche future:						
Certeza delle Prove La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:						
Certeza globale delle prove:						

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (*vedi esempio sottostante*)

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Positiva forte
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

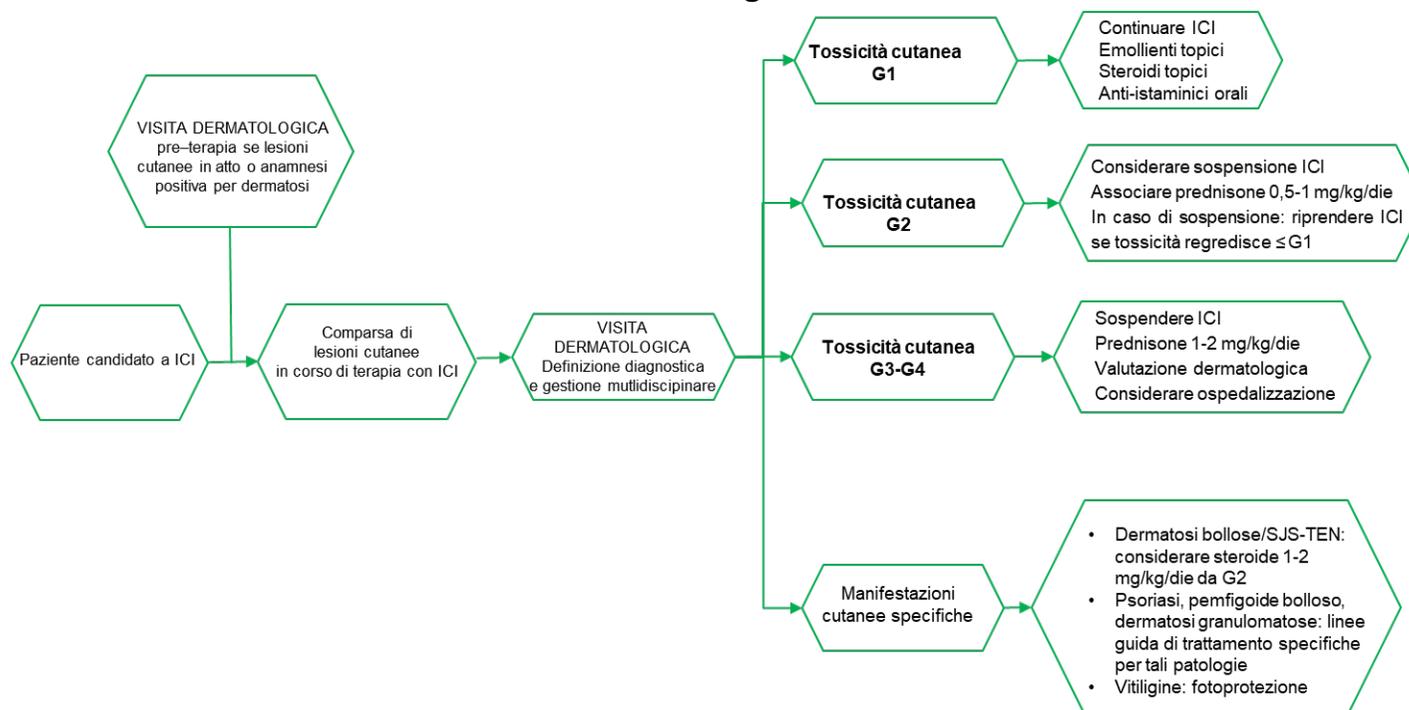
Indice

1. Figure.....	10
Figura 1: Tossicità cutanea	10
Figura 2: Ipotiroidismo	11
Figura 3: Ipertiroidismo	12
Figura 4: Insufficienza surrenalica primaria	13
Figura 5: Diabete.....	14
Figura 6: Diarrea/Colite	15
Figura 7: Epatite.....	16
Figura 8: Polmonite.....	17
Figura 9: Tossicità renale.....	18
Figura 10: Tossicità neurologia.....	19
Figura 10.1: Encefalite.....	20
Figura 10.2: Mielite.....	20
Figura 10.3: Sindrome di Guillain-Barré	21
Figura 10.4: Miastenia Gravis.....	22
Figura 10.5: Miosite.....	23
Figura 11: Miocardite.....	24
Figura 12: Eventi muscolo-scheletrici	25
Figura 13: Vasculite	26
Figura 14: Uveite	27
2. Introduzione.....	28
2.1 Precisazioni metodologiche	31
2.1 Epidemiologia della tossicità da ICI	31
3. Valutazione basale.....	34
4. Principi generali di gestione degli irAEs.....	44
5. Tossicità cutanea	47
5.1 Epidemiologia	47
5.2 Quadri clinici e iter diagnostico	47
5.3 Gestione della tossicità cutanea	51
6. Tossicità endocrina.....	55
6.1 Disordini della ghiandola tiroidea.....	55
6.2 Disordini della ghiandola surrenalica	69
6.3 Diabete	79
7. Tossicità gastrointestinale ed epatica	89
7.1 Diarrea e colite	89
7.2 Epatite	100
8. Tossicità polmonare	107
8.1 Epidemiologia	107
8.2 Diagnosi	108
8.3 Gestione della polmonite	109

9. Tossicità renale	120
9.1 Epidemiologia	120
9.2 Fisiopatologia.....	121
9.3 Diagnosi	122
9.4 Gestione della nefrite immuno-correlata.....	123
9.5 Popolazioni speciali	126
10. Tossicità neurologica	130
10.1 Epidemiologia	130
10.2 Quadri clinici e iter diagnostico	130
10.3 Gestione della tossicità neurologica.....	138
11. Tossicità cardiovascolare	167
11.1 Epidemiologia	167
11.2 Quadri clinici e iter diagnostico	167
11.3 Gestione della miocardite.....	169
12. Tossicità reumatologica	175
12.1 Epidemiologia	175
12.2 Quadri clinici e iter diagnostico	176
12.3 Gestione della tossicità reumatologica.....	179
13. Tossicità oculare	189
13.1 Epidemiologia	189
13.2 Quadri clinici e iter diagnostico	189
13.2 Gestione dell'uveite	190
Appendice: Tabelle GRADE evidence profile	197
QUESITO GRADE 1	197
QUESITO GRADE 2.....	223
QUESITO GRADE 3.....	254

1. Figure

Figura 1: Tossicità cutanea



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

1. 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 a trattamento di tossicità cutanea da ICI, e il loro utilizzo con questa indicazione è da considerarsi off-label

Figura 2: Ipotiroidismo

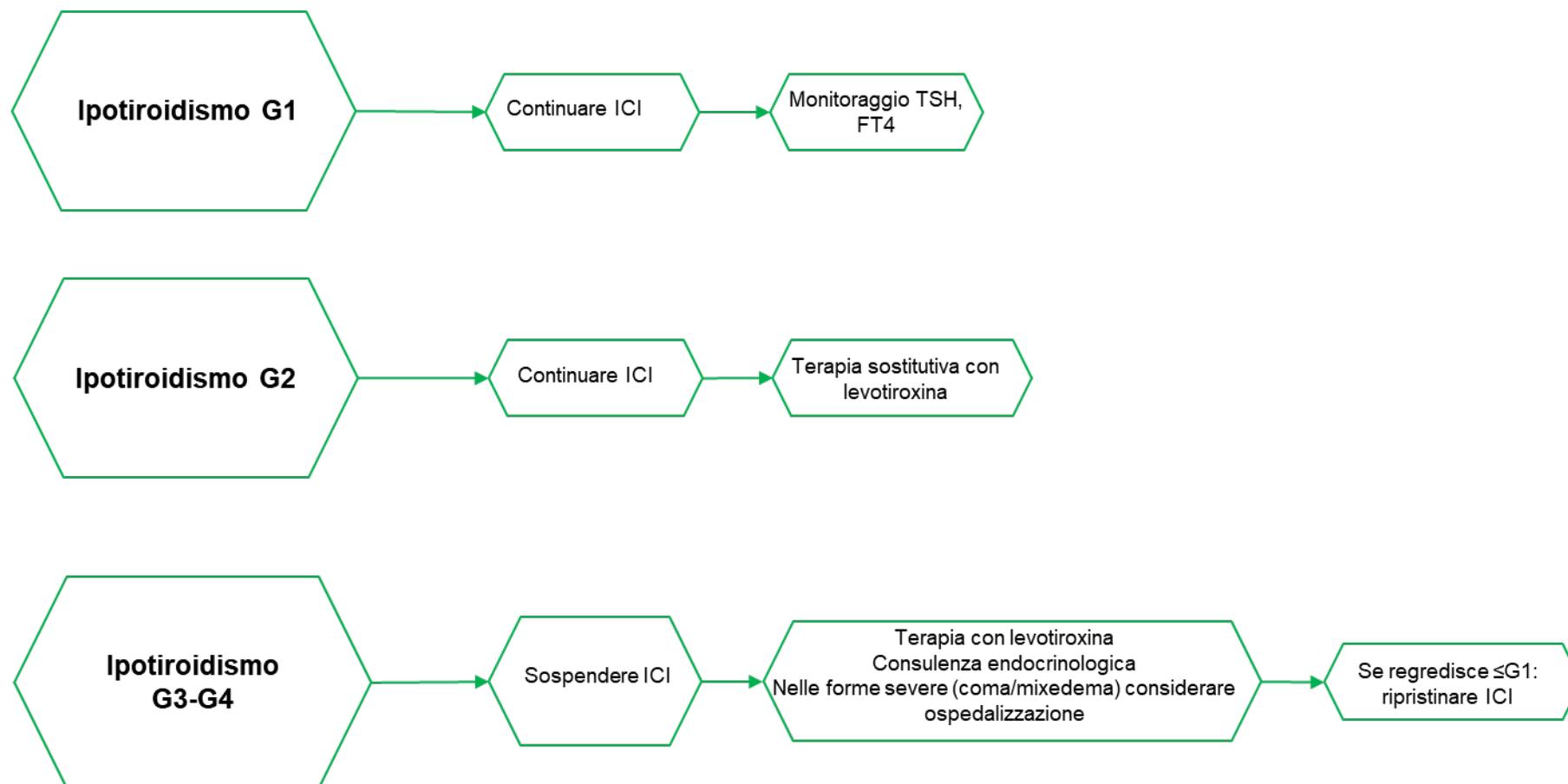


Figura 3: Ipertiroidismo

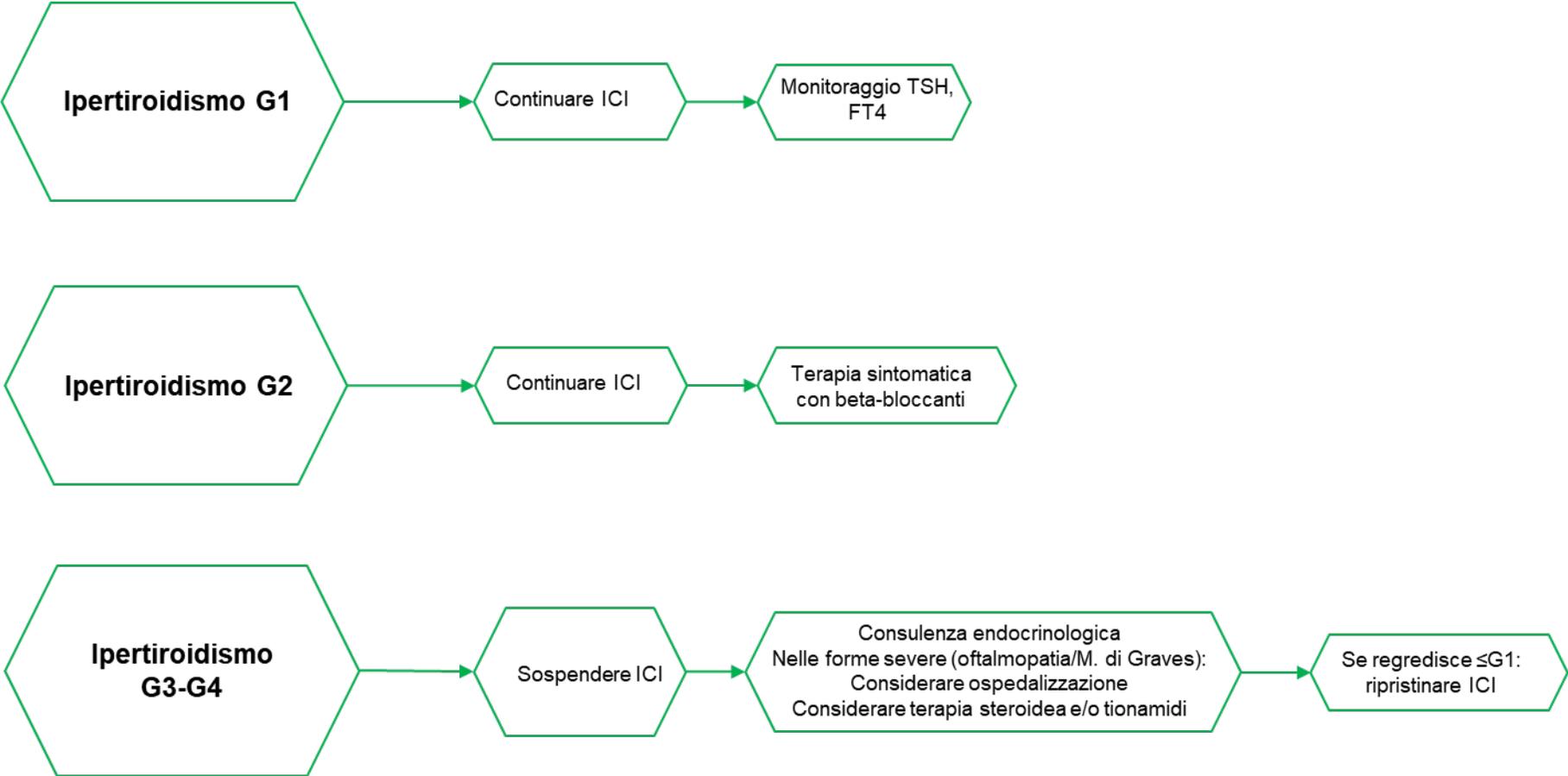


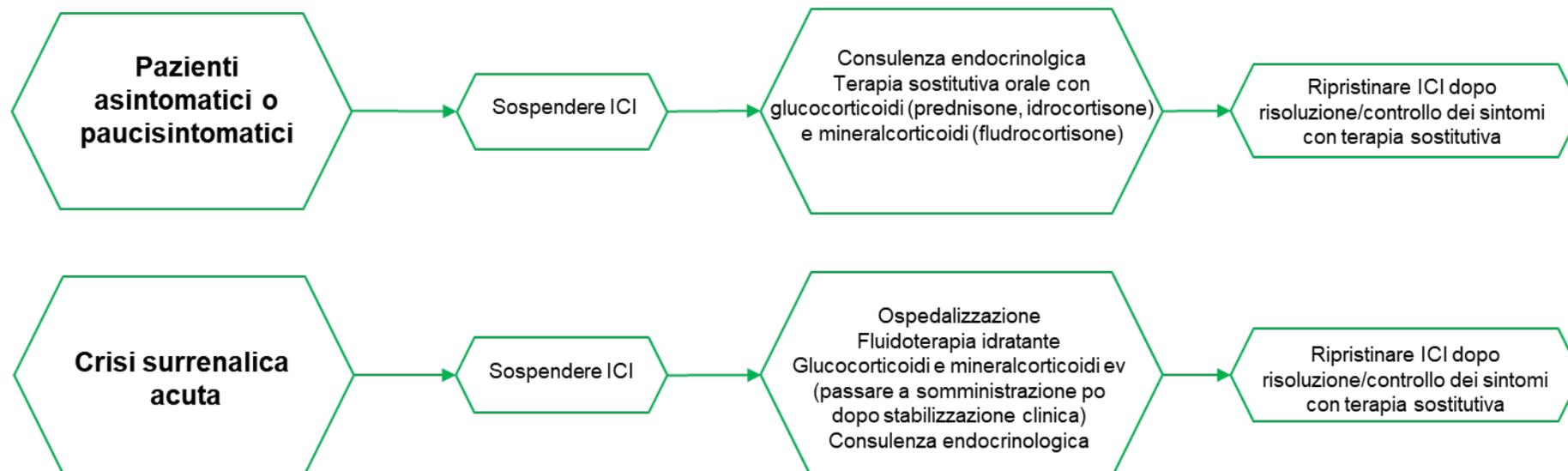
Figura 4: Insufficienza surrenalica primaria

Figura 5: Diabete

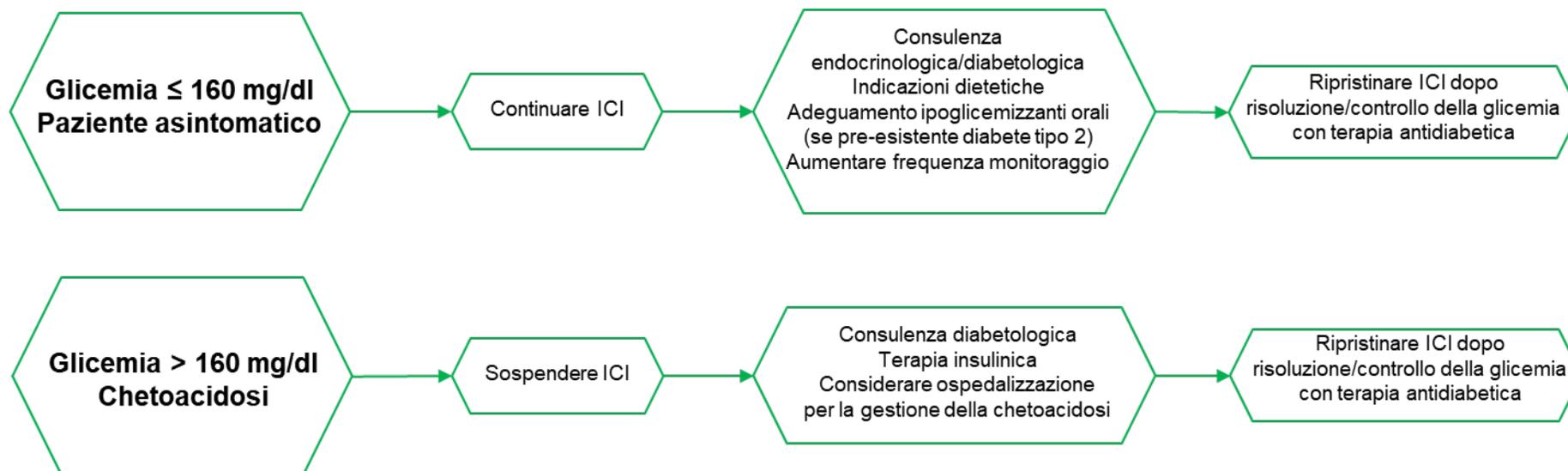
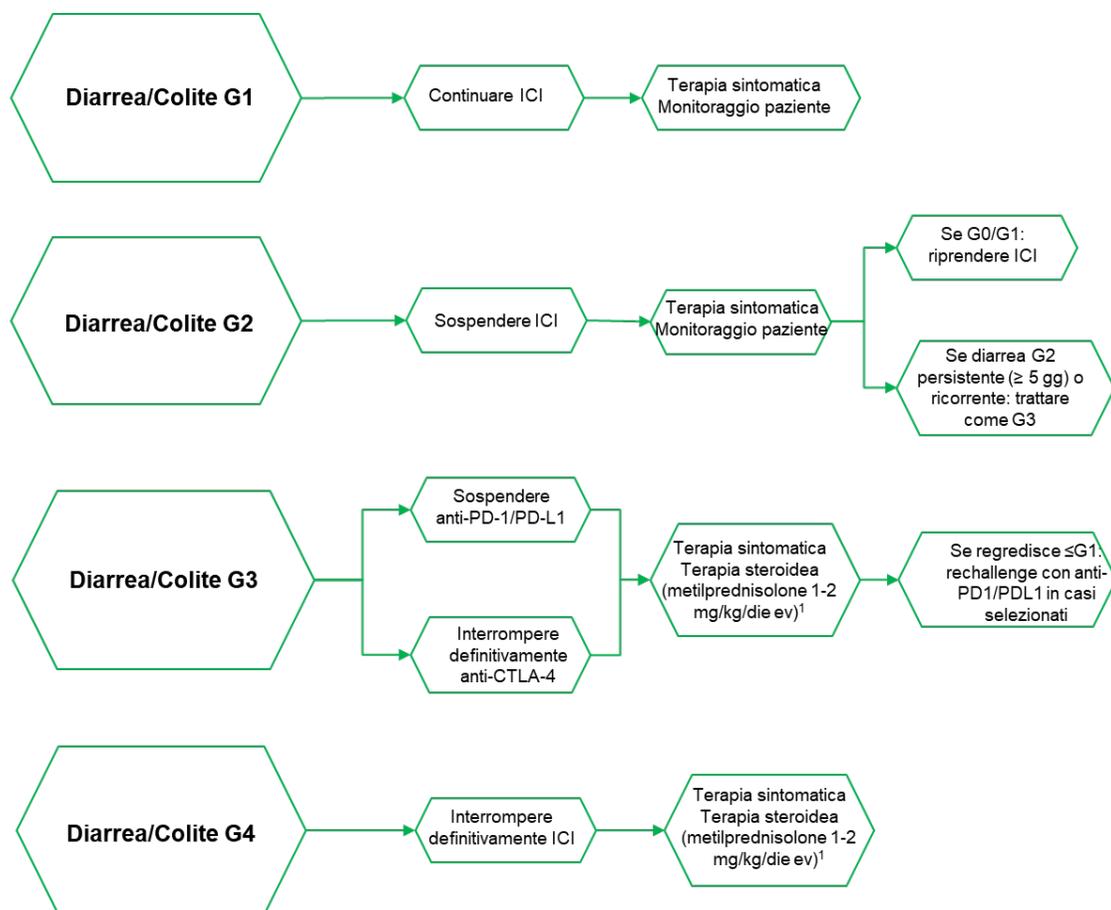
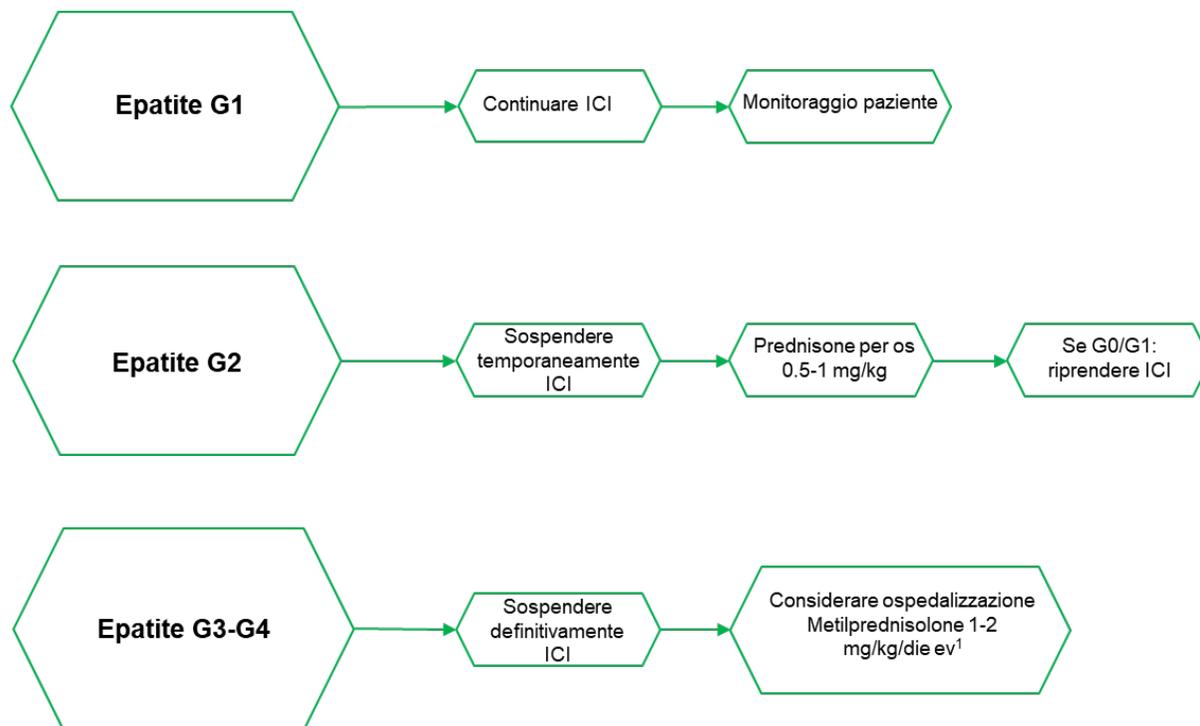


Figura 6: Diarrea/Colite



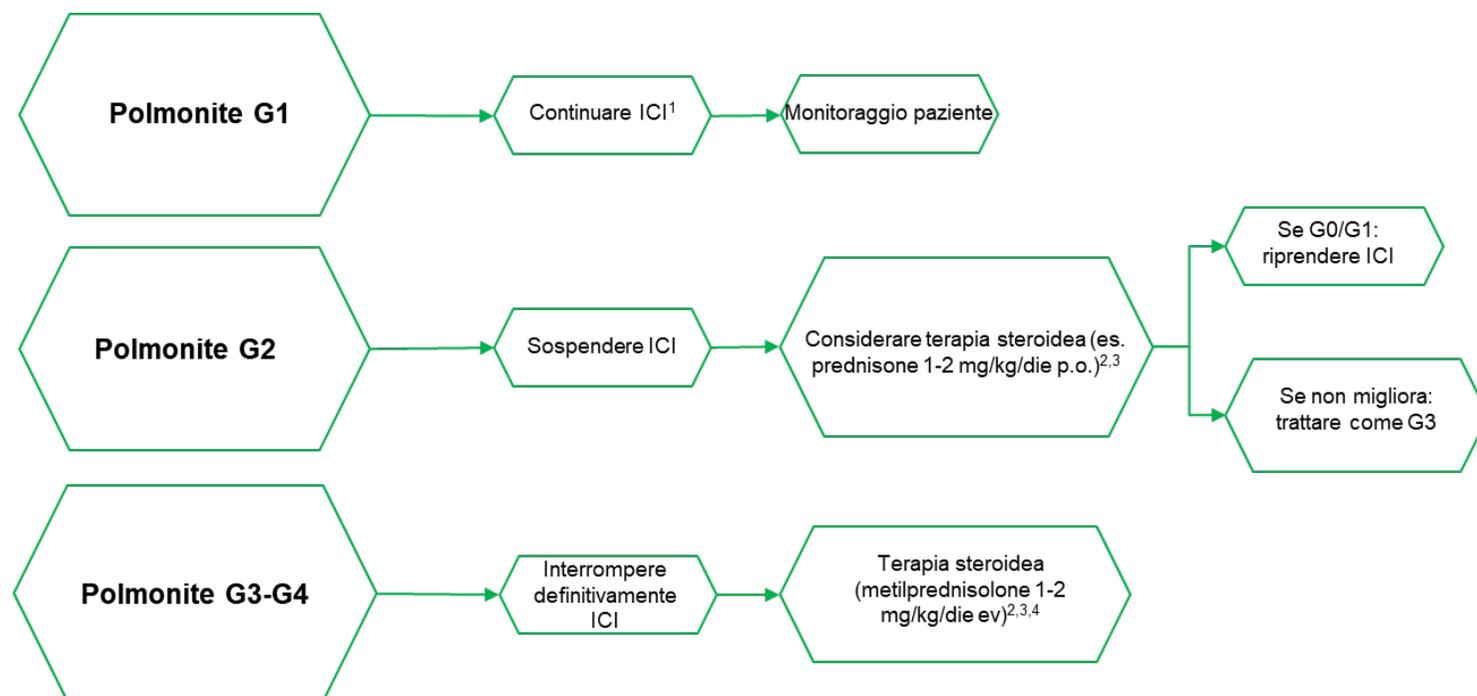
1. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroideo-refrattari di infliximab e vedolizumab. Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento di diarrea/colite immunocorrelata da ICI, per cui il loro impiego in questa indicazione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

Figura 7: Epatite



1. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroido-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.

Figura 8: 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. Il trattamento steroideo andrebbe proseguito fino a risoluzione dell'evento o miglioramento a G1, e poi progressivamente ridotto e sospeso nell'arco di almeno 4-6 settimane.
3. In caso di terapia steroidea prolungata (oltre le 12 settimane), considerare profilassi per infezioni opportunistiche (trimetoprim/sulfametossazolo per *Pneumocystis Carinii*)
4. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroido-refrattari di altri farmaci immunosoppressori (infliximab, micofenolato, ciclofosamide, IGIV). 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

Figura 9: Tossicità renale



1. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroide-refrattari di altri farmaci immunosoppressori (azatioprina, ciclofosfamida, 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

Figura 10: Tossicità neurologia

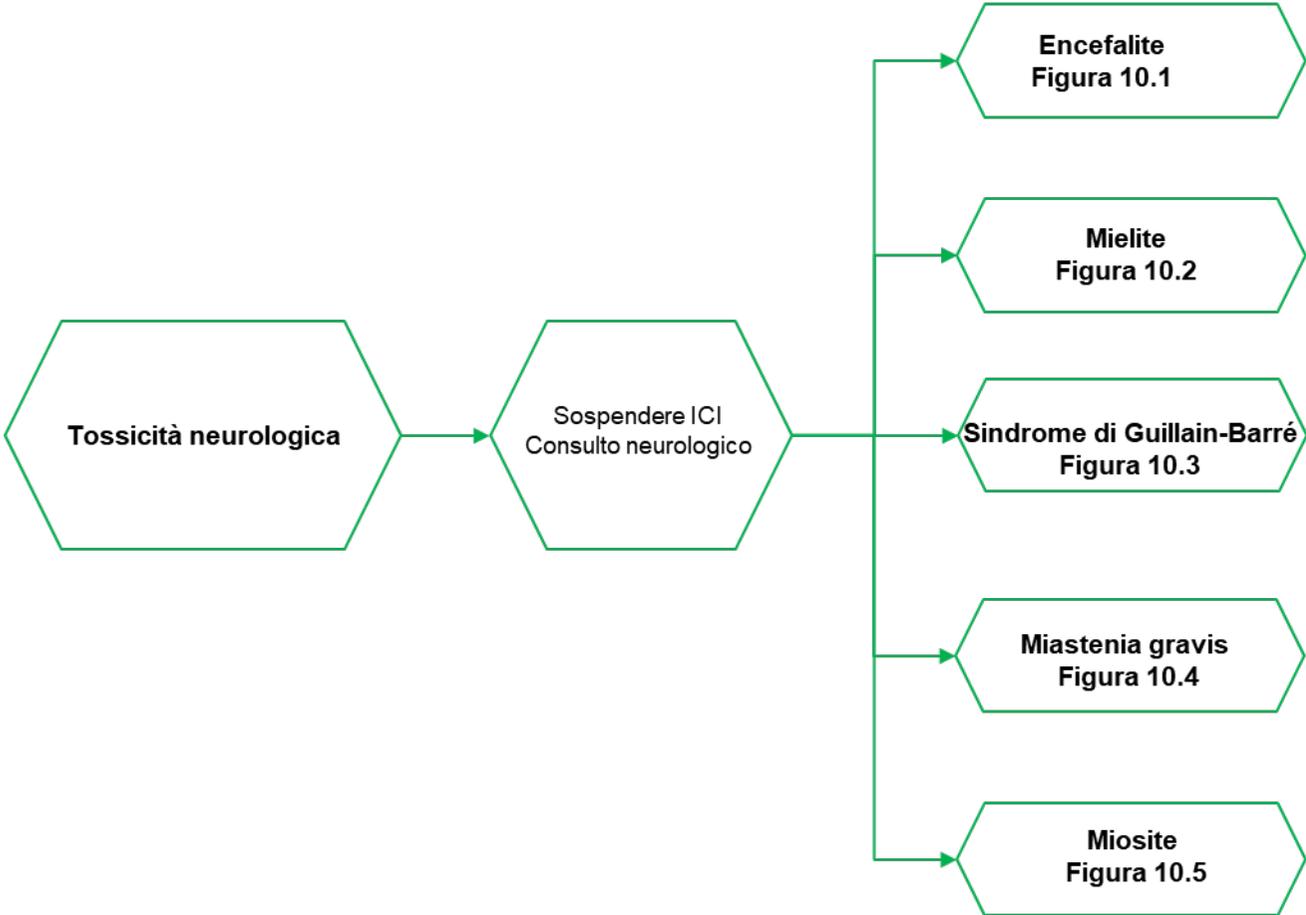


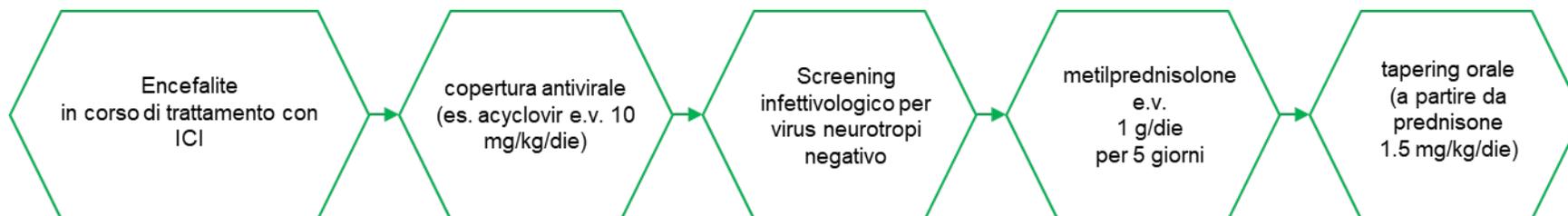
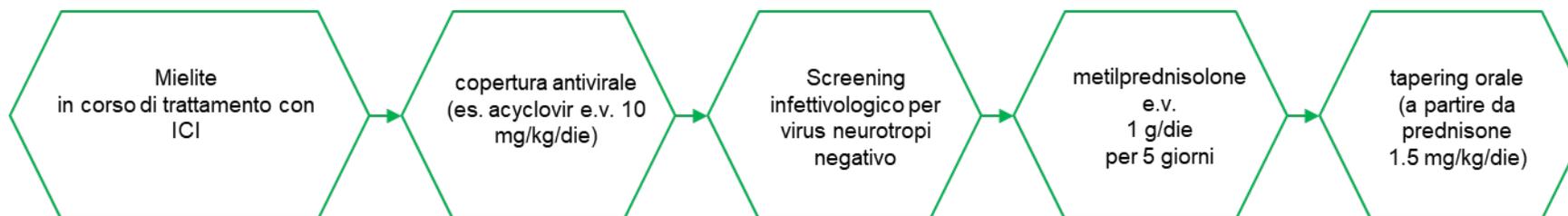
Figura 10.1: Encefalite**Figura 10.2: Mielite**

Figura 10.3: Sindrome di Guillain-Barré

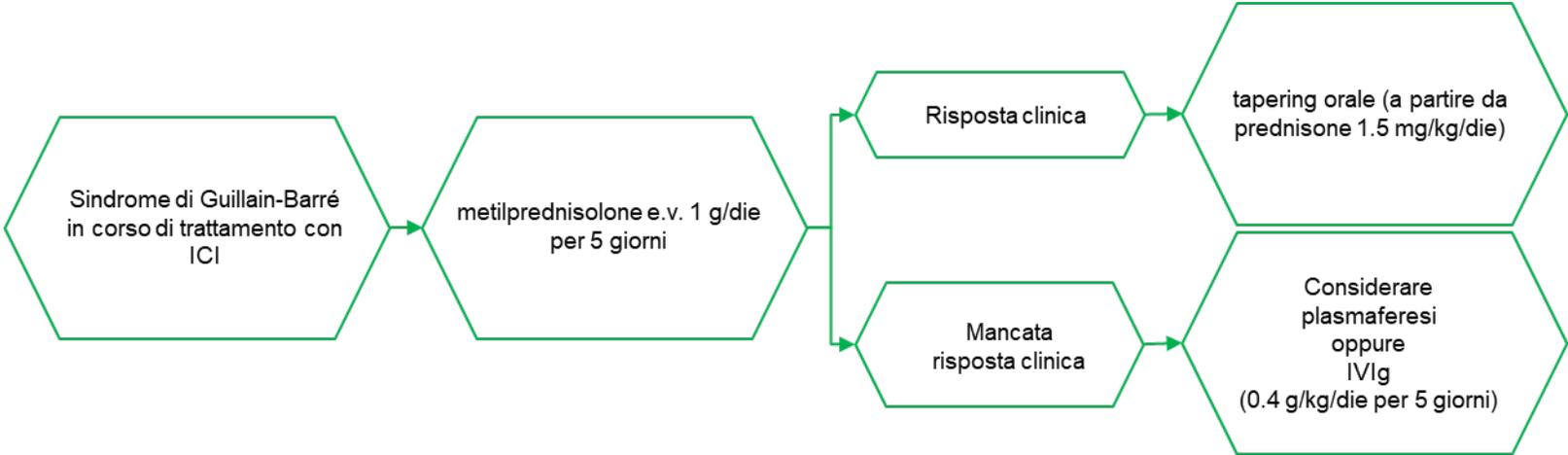


Figura 10.4: Miastenia Gravis

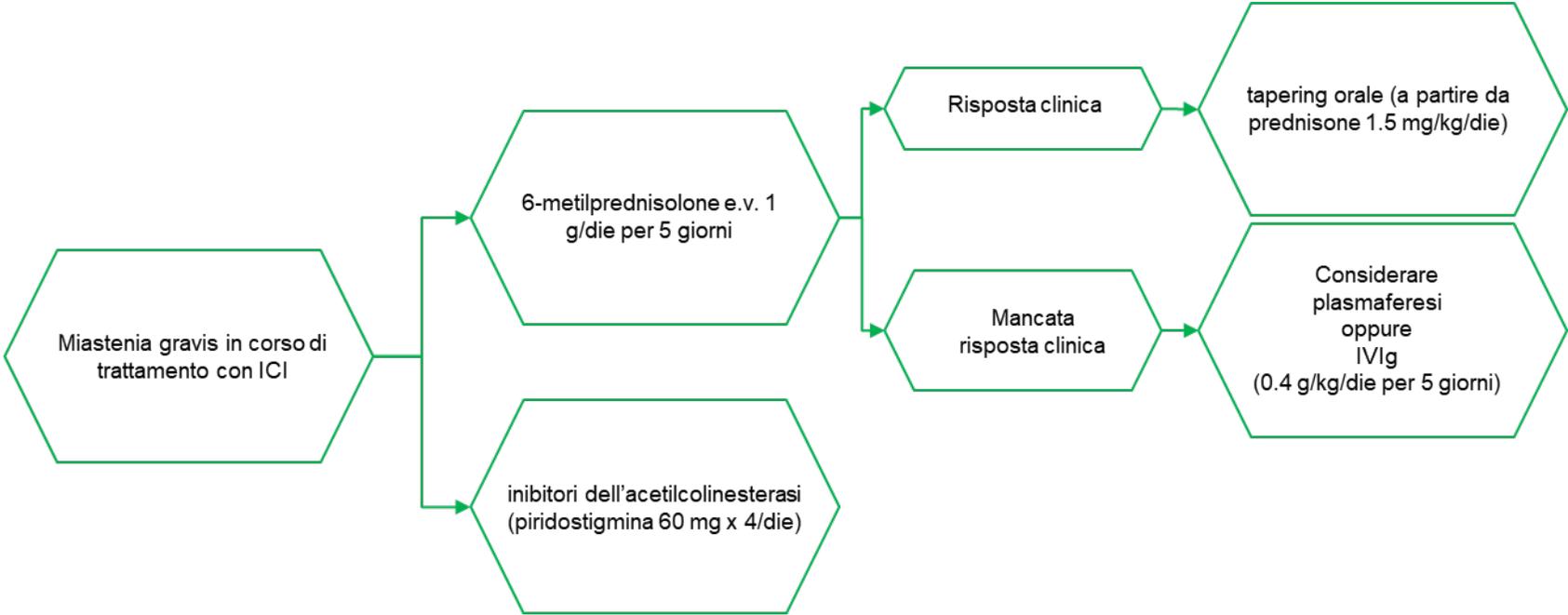


Figura 10.5: Miosite

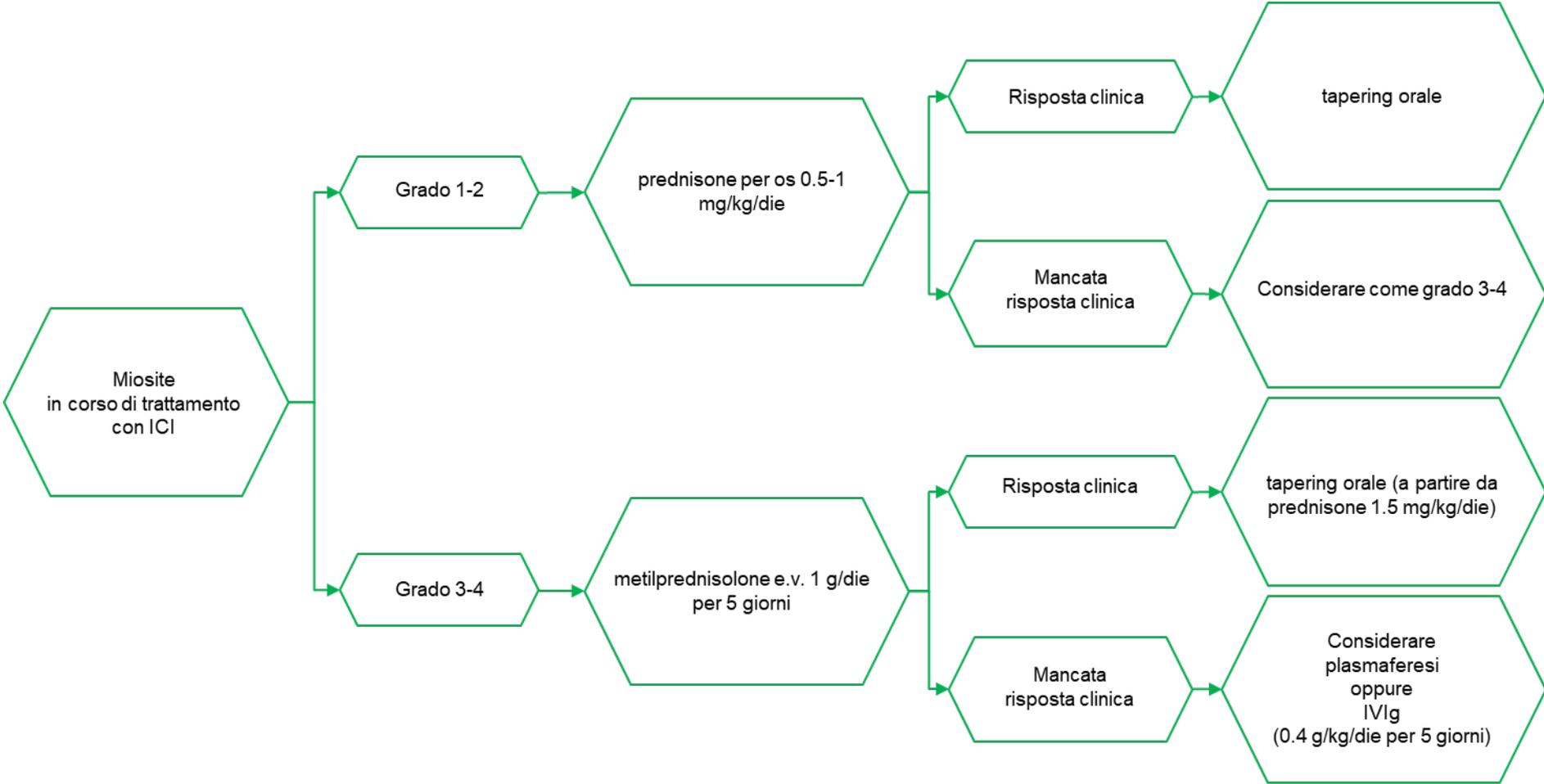
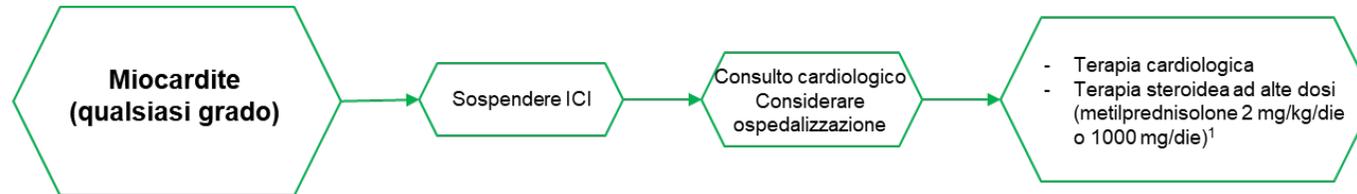
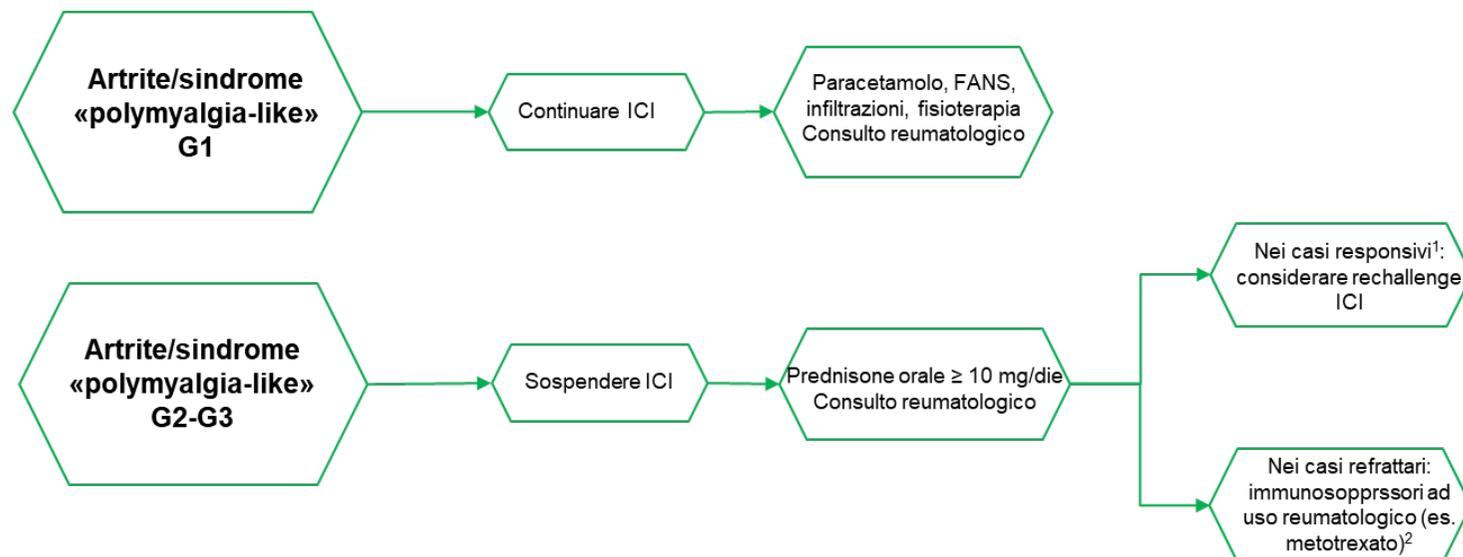


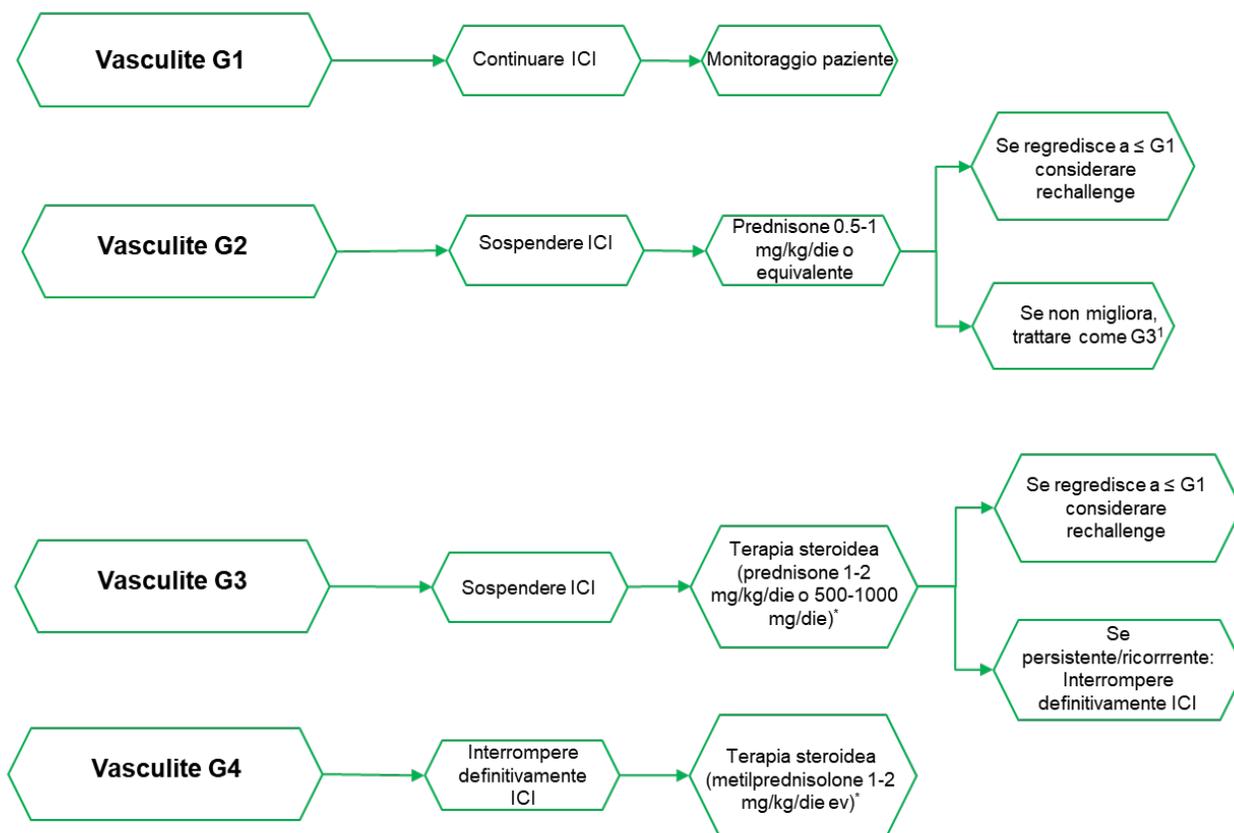
Figura 11: Miocardite

1. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroideo-refrattari di altri agenti immunosoppressori (adalimumab, infliximab, micofenolato, immunoglobuline ev, timoglobulina). 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.

Figura 12: Eventi muscolo-scheletrici

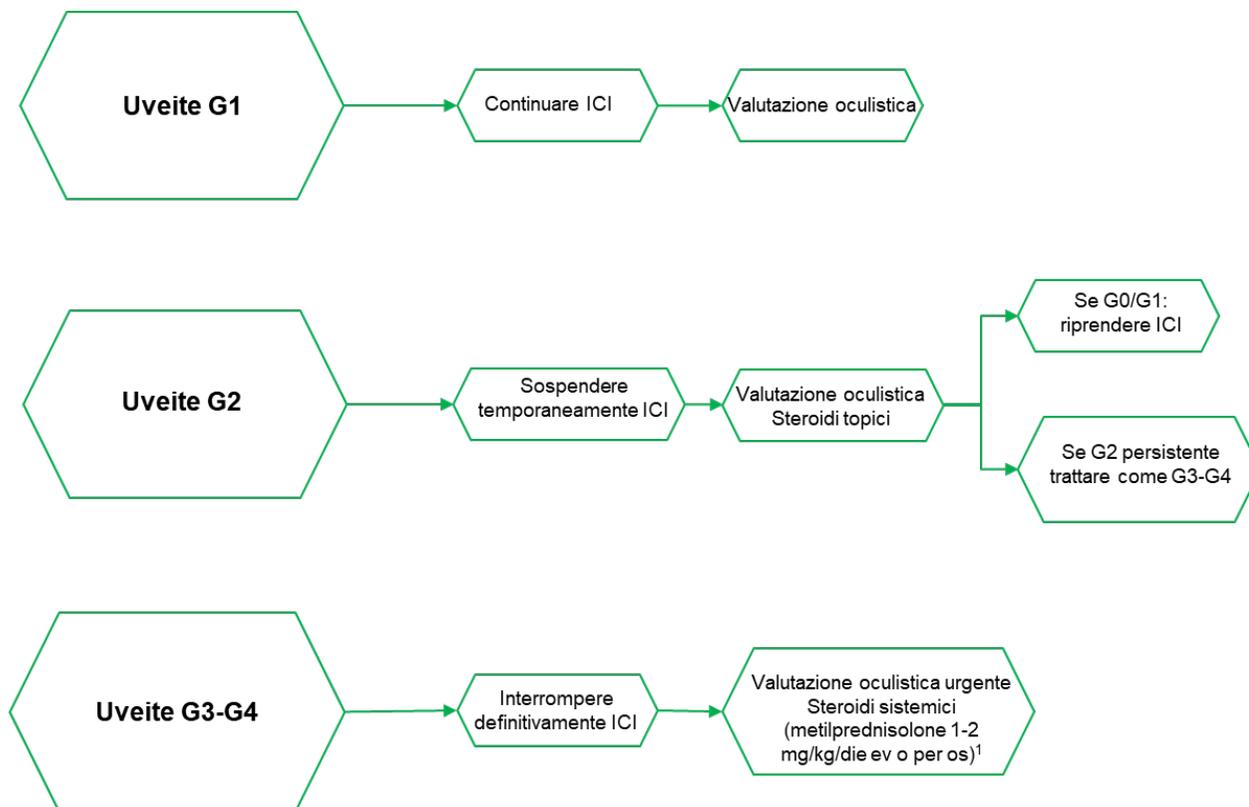
1. Regressione della tossicità a grado ≤ 1 , o sintomi controllati da prednisone <10 mg/die;
2. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo di farmaci biotecnologici (infliximab, tocilizumab). Tuttavia, tali farmaci non sono approvati in Italia per il trattamento degli eventi muscoloscheletrici immunocorrelati da ICI, per cui il loro impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label

Figura 13: Vasculite



*Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo di DMARD tradizionali o infliximab in pazienti steroido-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

Figura 14: Uveite



1. 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

2. Introduzione

L'immunoterapia ha rappresentato una svolta epocale nel trattamento dei tumori, in particolare grazie allo sviluppo di farmaci che agiscono sugli immunocheckpoint [1]. Gli immunocheckpoint sono proteine coinvolte in *pathways* di regolazione delle cellule del sistema immunitario, sia di tipo attivatorio che inibitorio [2]. Tali *pathways* costituiscono fisiologicamente meccanismi di cruciale importanza nella regolazione della risposta immune, al fine di evitare fenomeni di autoimmunità e limitare il danno tissutale in corso di risposta ad agenti patogeni, ma possono essere sfruttati dai tumori come meccanismi di immunoevasione ed immunoresistenza [3].

I farmaci immunoterapici attualmente impiegati nella pratica clinica sono immunocheckpoint inibitori (ICI) che, bloccando le *pathways* inibitorie del sistema immunitario, riattivano la risposta immune anti-tumorale. Gli ICI finora approvati sono anticorpi monoclonali diretti contro le proteine cytotoxic T-lymphocyte-associated-4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1) e programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). CTLA-4 è un recettore di membrana espresso dal linfocita T nella fase di priming. CTLA-4 esercita una azione inibitoria sul linfocita T in seguito ad interazione con i propri ligandi, CD80 (B7-1) e CD86 (B7-2), espressi sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene. PD-1 è un recettore di membrana espresso dal linfocita T nella fase effettrice, soprattutto in condizioni di esposizione cronica all'antigene, ed esercita un'azione inibitoria sul linfocita mediante interazione con i propri ligandi, PD-L1 e PD-L2, presenti nel microambiente tumorale. Gli anticorpi anti-CTLA-4 e anti PD-1/anti PD-L1, interrompendo le interazioni ligando/recettore, rimuovono l'inibizione del linfocita T e ne favoriscono l'attività citotossica antitumorale [4]. Tali farmaci, agendo su un sistema intrinseco all'organismo quale il sistema immunitario, e non nei confronti di un singolo specifico bersaglio tumorale, sono potenzialmente attivi nei confronti di molteplici neoplasie. In effetti, si sono dimostrati efficaci nel prolungare la sopravvivenza in un ampio spettro di neoplasie solide ed ematologiche.

L'elenco degli ICI approvati in Italia, con le loro relative indicazioni, è riportato nella tabella 2.1 (aggiornata a settembre 2019), ma nel prossimo futuro è previsto un ampliamento delle indicazioni di tali farmaci sia come agenti singoli che in terapie di combinazione (anti-CTLA-4 + anti-PD-1 e anti-PD-1/PD-L1 + chemioterapia). Inoltre, a parte gli anti-CTLA-4 e gli anti-PD-1/PD-L1, sono in fase di sviluppo altri farmaci immunoterapici, che includono sia ICI diretti contro altre *pathways* inibitorie (anticorpi anti-TIM-3, anti-LAG-3, anti-TIGIT) che farmaci immunocheckpoint-attivatori ad azione agonista nei confronti di *pathways* attivatorie del sistema immunitario (anticorpi anti-OX40, anti-CD28) [2].

Sebbene gli ICI siano generalmente meglio tollerati rispetto ai comuni trattamenti chemioterapici, il loro meccanismo d'azione si traduce in un peculiare profilo di tossicità, caratterizzato da cosiddetti eventi avversi immuno-correlati (immune-related adverse events, irAEs) che possono potenzialmente interessare qualsiasi organo o apparato e, sebbene nella maggior parte dei casi siano di grado lieve-moderato e reversibili, in alcuni casi possono essere severi e/o fatali, soprattutto se non adeguatamente trattati [5]. Considerata la sempre maggiore diffusione degli ICI nel trattamento dei pazienti oncologici, è di fondamentale importanza che i clinici, i pazienti stessi ed i loro caregivers abbiano adeguata conoscenza delle manifestazioni della tossicità da ICI, per un suo riconoscimento precoce ed un trattamento adeguato.

Scopo di questa linea guida è fornire raccomandazioni in merito alla gestione degli irAEs in pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI. Non verranno affrontate in questa linea guida quelle condizioni patologiche che, pur avendo una presentazione clinica analoga ad alcuni irAEs, non costituiscono una tossicità da ICI e, pertanto, devono essere gestiti con differenti percorsi diagnostico-terapeutici.

Tabella 2.1

Tabella aggiornata a settembre 2019; per le raccomandazioni sui singoli farmaci si faccia riferimento alle Linee Guida AIOM delle patologie per le quali i farmaci sono indicati

Classe	Farmaco	Patologia	Indicazioni
anti-CTLA-4	Ipilimumab	Melanoma	in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico)
anti-PD-1	Nivolumab	Melanoma	in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti.
		NSCLC	in monoterapia nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti.
		RCC	in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti.
		HNSCC	in monoterapia per il trattamento del HNSCC negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino
		cHL	in monoterapia nel trattamento del linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali e trattamento con brentuximab vedotin.
	Pembrolizumab	Melanoma	in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico)
		NSCLC	in monoterapia nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS ≥ 1 % e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare in monoterapia nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS ≥ 50 % in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK.
Anti-PD-L1	Atezolizumab	NSCLC	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per

Classe	Farmaco	Patologia	Indicazioni
			ALK devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare
	Avelumab	MCC	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da MCC metastatico.
	Durvalumab	NSCLC	in monoterapia per il trattamento del NSCLC localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino

ALK: Anaplastic lymphoma kinase; cHL: classical Hodgkin lymphoma; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; EGFR: epidermal growth factor receptor; HNSCC; Head and neck squamous cell carcinoma; MCC: Merkel cell carcinoma; NSCLC: Non-small cell lung cancer; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; RCC: Renal cell carcinoma; TPS: tumor proportion score

2.1 Precisazioni metodologiche

Nella presente edizione delle linee guida, il panel ha stabilito di affrontare quesiti clinici relativi al trattamento degli irAEs, mentre per i percorsi diagnostici si è deciso di far riferimento ad altre linee guida internazionali disponibili al momento della stesura della presente linea guida.

Il panel ha quindi valutato, mediante lo strumento AGREE-II (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II) [6], le linee guida internazionali già pubblicate [7-10] e, limitatamente agli aspetti diagnostici degli irAEs, ha stabilito di effettuare un endorsement delle linee guida ASCO [7], in quanto giudicate di elevata qualità nel dominio del rigore metodologico (>70%), dominio ritenuto prioritario dal panel (Vedi Tabella 2.2).

Tabella 2.2 – Valutazione complessiva delle linee guida ASCO mediante AGREE-II

Dominio	Punteggio
Dominio 1 (Obiettivi e ambiti di applicazione)	89 %
Dominio 2 (Coinvolgimento degli stakeholders)	89 %
Dominio 3 (Rigore metodologico)	77 %
Dominio 4 (Chiarezza espositiva)	100 %
Dominio 5 (Applicabilità)	37 %
Dominio 6 (Indipendenza editoriale)	100 %

Per quanto riguarda i quesiti clinici relativi al trattamento degli irAEs, alla fine di ciascun capitolo delle presenti linee guida sono riportati la stringa utilizzata per la ricerca sistematica delle evidenze e il diagramma di flusso della selezione delle evidenze a supporto della raccomandazione.

2.1 Epidemiologia della tossicità da ICI

Qualsiasi organo o apparato può essere colpito dalla tossicità da ICI. Gli organi più frequentemente interessati risultano essere la cute, le ghiandole endocrine, il colon, il fegato ed il polmone. Il pattern, l'incidenza e la severità degli eventi avversi variano in base al tipo di ICI (anti-CTLA-4 o anti-PD-1/PD-L1) e alla schedula di trattamento (monoterapia o terapia di combinazione).

Per quanto riguarda la tossicità da farmaci anti-CTLA-4, la metanalisi di Bertrand *et al* del 2015 [11], che ha incluso 22 studi per un totale di 1265 pazienti trattati con ipilimumab (n=1132) o tremelimumab (n=133), ha riportato un'incidenza complessiva di irAEs di qualsiasi grado del 72% e di grado ≥ 3 del 24%. Il rischio di irAEs per gli anti-CTLA-4 sembra correlato alla posologia. Infatti, irAEs di qualsiasi grado e di grado ≥ 3 sono stati osservati, rispettivamente, nel 61% e 17% dei pazienti trattati con ipilimumab alla dose di 3 mg/kg, e nel 79% e 31% dei pazienti trattati alla dose di 10 mg/kg. In questa meta-analisi, gli irAEs di qualsiasi grado più frequentemente riportati con anti-CTLA-4 sono stati a carico della cute (44% dei casi), del distretto gastrointestinale (35% dei casi), delle ghiandole endocrine (6% dei casi) e del fegato (5% dei casi), e gli irAEs di grado ≥ 3 più frequenti sono stati quelli gastrointestinali (11% dei casi).

Gli anti-PD-1/PD-L1 sono meglio tollerati rispetto agli anti-CTLA-4. La metanalisi di Wang *et al* del 2019 [12], condotta con approccio bayesiano, che ha incluso 125 studi per un totale di 20128 pazienti, ha riportato un'incidenza di tossicità di qualsiasi grado correlata al trattamento con anti-PD-1/PD-L1 del 66%, e di grado

≥ 3 del 14%. Complessivamente, l'evento avverso più frequente è stato la fatigue (qualsiasi grado:10,61%; grado ≥ 3: 0,89%). Tra gli irAEs, gli eventi avversi di qualsiasi grado più frequenti sono stati la diarrea (9,47%), l'ipotiroidismo (6,07%) e l'incremento delle transaminasi (AST 3,39%, ALT 3,14%), mentre quelli di grado ≥ 3 più frequenti sono stati l'incremento delle transaminasi (AST 0,75%, ALT 0,70%), la polmonite (0,67%) e la diarrea (0,59%). In questa metanalisi gli autori riportano un confronto indiretto tra anti-PD-1 e anti-PD-L1 in termini di incidenza media di eventi avversi di grado ≥ 3, che risulterebbe più elevata per gli anti-PD-1 rispetto agli anti-PD-L1 (odds ratio, 1,58; intervallo di confidenza al 95%, 1,00-2,54).

La combinazione di anti-CTLA-4 più anti PD-1/PD-L1 aumenta il rischio di irAEs rispetto agli agenti singoli. Nello studio di fase 3 Checkmate 067 [12], ad esempio, in cui 945 pazienti affetti da melanoma avanzato sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere come terapia di I linea l'anti-PD-1 nivolumab, l'anti-CTLA-4 ipilimumab o l'associazione tra i due, l'incidenza di irAEs è stata maggiore con l'associazione (qualsiasi grado: 87,9%; grado ≥ 3: 39,6%) rispetto a nivolumab (qualsiasi grado: 62%; grado ≥ 3: 7,7%) e ad ipilimumab (qualsiasi grado: 73,6%; grado ≥ 3: 18,6%) [13].

Alcuni irAEs possono essere fatali. Nel registro di farmacovigilanza VigiLyze dell'Organizzazione Mondiale di Sanità, dal 2009 al 2018 sono stati registrati 613 casi di irAEs fatali [14]. La causa di decesso più frequente da tossicità da anti-CTLA-4 è stata la colite (70% dei decessi), mentre tra i decessi correlati ad anti-PD-1/PD-L1, le cause più frequenti sono state polmonite (35%), epatite (22%) ed eventi neurologici (15%). Per le combinazioni di anti-CTLA-4 più anti-PD-1, le cause più frequenti di decesso sono state colite (37%) e miocardite (25%). In particolare, la miocardite rappresenta in assoluto l'evento avverso a più elevata mortalità (circa 40%). Nonostante l'elevata mortalità di alcuni eventi, il rischio complessivo di morte tossica correlata al trattamento con ICI resta comunque modesto. Infatti, la meta-analisi di Wang *et al* del 2019 [14] che ha incluso 112 studi per un totale di 19217 pazienti trattati con ICI, ha riportato un tasso di mortalità da eventi avversi dello 0,36% con anti-PD-1, 0,38% con anti-PD-L1, 1,08% con anti-CTLA-4 e 1,23% con le combinazioni (anti-PD-1/PD-L1 più anti-CTLA-4).

Bibliografia

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. Science. 2013 Dec 20;342(6165):1432-3.
2. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature. 2011 Dec 21;480(7378):480-9.
3. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 22;12(4):252-64.
4. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. N Engl J Med. 2012 Jun 28;366(26):2517-9.
5. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet S, François H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A, Marabelle A. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol. 2016 Apr;27(4):559-74.
6. AGREE Next Steps Consortium (2017). The AGREE II Instrument [Electronic version]., <http://www.agreetrust.org>
7. 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, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network. 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.
8. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264-iv266.
9. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, Budde LE, Costa L, Davies M, Dunnington D, Ernstoff MS, Frigault M, Hoffner B, Hoimes CJ, Lacouture M, Locke F, Lunning M, Mohindra NA, Naidoo J, Olszanski AJ, Oluwole O, Patel SP, Reddy S, Ryder M, Santomaso B, Shofer S, Sosman JA,

- Wahidi M, Wang Y, Johnson-Chilla A, Scavone JL. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Mar 1;17(3):255-289. doi:10.6004/jnccn.2019.0013.
10. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017 Nov 21;5(1):95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z.
 11. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet ME, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015 Sep 4;13:211.
 12. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, Shen C, Duma N, Vera Aguilera J, Chintakuntlawar A, Price KA, Molina JR, Pagliaro LC, Halfdanarson TR, Grothey A, Markovic SN, Nowakowski GS, Ansell SM, Wang ML. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 25.
 13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23-34.
 14. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1721-1728.

3. Valutazione basale

Prima dell'inizio del trattamento immunoterapico è utile, da buona pratica clinica, sottoporre i pazienti ad esame obiettivo e raccolta di dati anamnestici completi, inclusi eventuali sintomi presenti prima del trattamento ed eventuali preesistenti patologie cutanee, endocrine, del distretto gastrointestinale, respiratorie, cardiovascolari, muscolo-scheletriche, neurologiche, malattie infettive croniche e/o infezioni recenti, le caratteristiche dell'alvo, i farmaci concomitanti e i pregressi trattamenti oncologici [1]. In particolare, andrebbero raccolte informazioni riguardo possibili patologie autoimmuni che necessitino di terapia steroidea o immunosoppressiva.

Pazienti con patologie autoimmuni attive, o pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva sistemica o terapia steroidea con dosi > 10 mg/die di prednisone (o steroide equivalente), sono stati generalmente esclusi dagli studi clinici con ICI. Sono state pubblicate alcune serie retrospettive e revisioni sistematiche di pazienti oncologici con malattie autoimmuni trattati con anti-CTLA4 o anti PD-1/PD-L1 [2-5]. In particolare, la revisione sistematica di Abdel-Walhab *et al.* [5], pubblicata nel 2018, che ha incluso i dati di 123 pazienti provenienti da 49 pubblicazioni fino al 2017, ha riportato una riesacerbazione della patologia autoimmune, l'insorgenza di irAEs o entrambi gli eventi nel 75% dei pazienti; tali eventi sono stati gestiti con somministrazione di steroidi ad alte dosi (62% dei casi) e/o altri agenti immunosoppressivi (16% dei casi), con necessità di interruzione della terapia con ICI soltanto nel 17% dei pazienti. Nel 90% dei casi gli eventi sono stati reversibili, ma sono state riportate 3 morti per tossicità (pari al 2,4% dei pazienti trattati).

I pazienti in terapia corticosteroidica a dosi > 10 mg/die di prednisone (o equivalente) al momento dell'inizio del trattamento con ICI hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti che non ricevono lo steroide o lo ricevono a dosaggi inferiori. Lo studio retrospettivo di Ricciuti *et al.* [6], pubblicato nel 2019, suggerisce però che l'impatto prognostico sfavorevole della terapia steroidea possa essere legato non tanto alla terapia steroidea in sé, ma al motivo per cui viene prescritto lo steroide. In tale studio, che ha arruolato 650 pazienti affetti da NSCLC e trattati con ICI, infatti, i 93 pazienti che al momento dell'inizio del trattamento immunoterapico assumevano prednisone \geq 10 mg/die, hanno avuto una PFS e OS significativamente inferiore rispetto ai pazienti che al momento dell'inizio del trattamento immunoterapico non assumevano prednisone o lo assumevano ad un dosaggio < 10 mg/die (PFS: 2,0 vs 3,4 mesi; OS: 4,9 vs 11,9 mesi). Quando però veniva preso in considerazione il motivo dell'indicazione alla terapia steroidea, la PFS e la OS risultavano significativamente inferiori soltanto per i pazienti in cui lo steroide era stato prescritto a scopo palliativo per i sintomi correlati al cancro, ma non vi era differenza significativa in PFS e OS tra i pazienti che assumevano prednisone \geq 10 mg/die per motivi non correlati al cancro, rispetto ai pazienti che non assumevano prednisone o lo assumevano ad un dosaggio < 10 mg/die [6].

Tali evidenze, in ragione della loro natura retrospettiva, possono essere gravate da bias di selezione e di pubblicazione, e studi prospettici o raccolte prospettiche di dati in pazienti con pre-esistenti patologie autoimmuni o sottoposti a terapia steroidea sarebbero auspicabili. Attualmente le schede di monitoraggio AIFA non considerano eleggibili al trattamento pazienti con malattia autoimmune attiva (ad eccezione di vitiligine, diabete mellito tipo I, ipotiroidismo secondario a tiroidite autoimmune) o in trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di dosi equivalenti a \leq 10 mg/die di prednisone).

Per quanto riguarda gli esami laboratoristici e/o strumentali ottimali da eseguire come valutazione basale prima dell'inizio del trattamento con ICI, non sono disponibili studi che hanno valutato nello specifico questo aspetto.

QUESITO CLINICO 1

Nei pazienti affetti da tumori solidi candidati al trattamento con ICI, la valutazione basale ed il monitoraggio periodico di glicemia, elettroliti plasmatici, funzionalità midollare, epatica, renale, esame chimico-fisico delle urine, è raccomandata?

La ricerca sistematica non ha prodotto risultati utili per rispondere a questo quesito. I protocolli clinici degli studi registrativi di ICI prevedevano una valutazione basale ed il monitoraggio periodico degli esami ematochimici. L'opinione del panel, basata su buon senso clinico, ritiene utile eseguire una valutazione basale di glicemia, esami di funzionalità midollare, renale epatica ed esame delle urine, al fine di rilevare eventuali alterazioni che possano identificare pre-esistenti alterazioni patologiche non note. Inoltre, il monitoraggio periodico di tali esami può consentire di identificare eventuali alterazioni di laboratorio sospette per irAEs (come ad esempio diabete, tossicità ematologica, nefrite, epatite, alterazioni elettrolitiche secondarie a disturbi surrenalici). Il monitoraggio periodico dell'esame delle urine non è considerato necessario dal panel.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	In pazienti affetti da tumori solidi candidati al trattamento con ICI la valutazione basale di esami di laboratorio comprendenti emocromo, glicemia, elettroliti, esami di funzionalità renale ed epatica ed esame delle urine, dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte
*	In pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI la valutazione periodica di emocromo, glicemia, elettroliti, esami di funzionalità renale ed epatica dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte

* opinione espressa dal panel

QUESITO CLINICO 2

In pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI, la determinazione basale e il monitoraggio periodico di TSH e FT4 sono raccomandati?

I protocolli degli studi clinici con ICI prevedevano generalmente la valutazione basale ed il monitoraggio periodico della funzionalità tiroidea. Le evidenze a supporto dell'utilità di tale approccio sono tuttavia limitate.

Nello studio di Osorio *et al.* [7], pubblicato nel 2017, sono stati inclusi 51 pazienti affetti da NSCLC e trattati con pembrolizumab, che sono stati sottoposti a valutazione basale e ad ogni ciclo della funzionalità tiroidea. In 2 pazienti su 51 è stato riscontrato ipotiroidismo alla valutazione basale; in 10 su 48 pazienti (21%, IC95% 10%-35%) che al basale non avevano alterazione della funzionalità tiroidea, in corso di trattamento con ICI si è sviluppata una disfunzione tiroidea che ha richiesto un trattamento specifico. Due metanalisi riportano una incidenza clinicamente rilevante di disturbi tiroidei in pazienti trattati con ICI [8,9]. Nella metanalisi di Barroso-Sousa *et al.* [8], pubblicata nel 2018, su 38 studi comprendenti 7551 pazienti trattati con ICI, l'incidenza stimata di ipotiroidismo è stata del 6,6% (IC95% 5,5%-7,8%), con un odds ratio maggiore per gli anti-PD-1 (OR 1,89) e per le combinazioni di anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (OR 3,81), rispetto agli anti-CTLA-4 come agenti singoli. Nella stessa metanalisi, l'incidenza stimata di ipertiroidismo è stata del 2,9% (IC95% 2,4%-3,7%), con un odds ratio maggiore per le combinazioni (OR 4,27) rispetto agli anti-CTLA-4 come agenti singoli. Stime analoghe di incidenza sono riportate anche nella metanalisi di Wang *et al.* [9], pubblicata nel 2019, che ha incluso 125 studi epr un totale di 20128 pazienti trattati con anti-PD-1 o anti-PD-

L1. In questa metanalisi, le disfunzioni tiroidee rappresentano il tipo di tossicità endocrina più comune, con una incidenza di ipotiroidismo del 6,07% e di ipertiroidismo del 2,82%.

Revisioni non sistematiche e consensus di esperti suggeriscono che il riscontro di alterati valori al basale e/o un'anamnesi personale positiva per disordini della ghiandola tiroidea preesistenti non costituiscano una controindicazione assoluta al trattamento con ICI [10,11]. Tuttavia, in questi casi, potrebbe essere utile effettuare ulteriori esami diagnostici ed eventualmente una valutazione endocrinologica prima dell'avvio del trattamento. In caso di disordini della ghiandola tiroidea già noti e con terapia sostitutiva già impostata può verificarsi, in corso di ICI, la necessità di dover aumentare la dose del trattamento in corso con levotiroxina in relazione al modificarsi di TSH, FT4.

Considerata l'elevata incidenza di disordini tiroidei in corso di trattamento con ICI, il panel ritiene indicata la valutazione basale ed il monitoraggio periodico degli esami di funzionalità tiroidea. Nella maggior parte dei casi riportati, i disordini della ghiandola tiroidea si manifestano durante i primi mesi del trattamento. Non vi sono evidenze riguardanti la tempistica ottimale del monitoraggio della funzionalità tiroidea. Il panel ritiene ragionevole, in base alla propria esperienza clinica, ripetere il dosaggio ogni 4-6 settimane durante il trattamento, e ogni 6-12 settimane durante il follow-up post-trattamento, fino ad un anno dopo il termine del trattamento, in pazienti asintomatici. Gli esami andrebbero eseguiti anticipatamente rispetto a quanto suddetto in caso di insorgenza di segni/sintomi che facciano sospettare un disordine della ghiandola tiroidea e ripetuti ogni 2-3 settimane ICI in caso di riscontro di alterazione di TSH, FT4 (vedi capitolo 6). È importante sottolineare che, qualora al basale o durante il trattamento con ICI si rilevino bassi livelli di TSH e bassi livelli di FT4, deve essere sospettato un ipotiroidismo secondario a disordini della ghiandola pituitaria.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	In pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI la determinazione basale ed il monitoraggio periodico (ogni 4-6 settimane) di TSH e FT4 dovrebbero essere presi in considerazione	Positiva forte

QUESITO CLINICO 3

In pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI la determinazione basale ed il monitoraggio periodico della concentrazione plasmatica di cortisolo e ACTH sono raccomandati?

Non sono disponibili evidenze da studi che hanno valutato nello specifico l'utilità di eseguire il dosaggio di cortisolo e ACTH in pazienti in trattamento con ICI. La determinazione periodica di cortisolo e ACTH può essere utile per identificare disfunzioni della ghiandola surrenalica secondari ad adrenalite autoimmune. Un consenso di esperti endocrinologi della Società Francese di Endocrinologia suggerisce la valutazione basale ed il monitoraggio della cortisolemia (al mattino) in tutti i pazienti trattati con ICI, con eventuale dosaggio di ACTH soltanto in caso di ipocortisolemia (<500 nmol/l) o in presenza di segni/sintomi di insufficienza surrenalica primaria (primary adrenal insufficiency, PAI) [11].

La PAI risulta essere un evento piuttosto infrequente in corso di terapia con anti-PD-1/PD-L1, ma la sua incidenza risulta più elevata in pazienti trattati con combinazioni di anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1. Nella già citata metanalisi di Barroso-Sousa *et al.* [8], infatti, l'incidenza di PAI è stata dello 0,7% dei pazienti trattati con ICI, con una incidenza del 4,2% nel gruppo di pazienti trattati con terapia di combinazione. Sempre nella stessa metanalisi, l'incidenza di ipofisite è stata dello 0,1% con anti-PD-L1, 0,4% con anti-PD-1, 3,2% con anti-CTLA-4 e 6,4% con le combinazioni di anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1.

Considerata la bassa incidenza di PAI e ipofisite nei pazienti trattati con anti-PD-1/PD-L1, e la più alta incidenza di tali manifestazioni nei pazienti trattati con anti-CTLA-4 o combinazioni, il panel ritiene ragionevole proporre una valutazione basale e un monitoraggio periodico di cortisolo (con eventuale dosaggio di ACTH in caso di ipocortisolemia) per identificare PAI e/o eventuali forme di insufficienza secondaria ad ipofisite, soltanto nei pazienti trattati con anti-CTLA-4 o combinazioni. Per una corretta interpretazione dei risultati di questi esami andrebbe sempre fatta una accurata anamnesi che includa le terapie farmacologiche concomitanti, in particolare riguardo l'uso recente di glucocorticoidi, e può essere utile acquisire il parere specialistico dell'endocrinologo.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	In pazienti affetti da tumori solidi trattati con anti-PD-1/PD-L1 la determinazione basale ed il monitoraggio periodico di cortisolo e ACTH di routine non dovrebbero essere presi in considerazione	Negativa debole
*	In pazienti affetti da tumori solidi trattati con anti-CTLA-4 o con combinazioni di anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1 la determinazione basale ed il monitoraggio periodico di cortisolo e ACTH di routine possono essere presi in considerazione	Positiva debole

* opinione espressa dal panel

QUESITO CLINICO 4

In pazienti affetti da tumori solidi l'esecuzione della sierologia per HBV, HCV e HIV prima di iniziare il trattamento con ICI, è raccomandata?

Una quota non trascurabile di pazienti oncologici possano avere una infezione cronica da HBV, HCV o HIV, senza esserne a conoscenza. In uno studio di coorte, multicentrico, prospettico, osservazionale da Ramsey SD *et al*, su 3051 pazienti con nuova diagnosi di cancro dal 2013 al 2017, provenienti da 18 istituzioni americane sia accademiche che di comunità, la prevalenza di pregressa infezione da HBV era del 6,5%, di infezione cronica da HBV dello 0,6%, di infezione cronica da HCV del 2,4% e di infezione da HIV del 1,1% [12]. Analogamente, in uno studio pubblicato da Hwang JP *et al*. [13], su 3514 pazienti in trattamento oncologico attivo sottoposti al test per HIV dal 2004 al 2011 al MD Anderson Cancer Center di Houston, la prevalenza di infezione da HIV è stata del 1,2% ed una prima diagnosi di HIV è stata effettuata nello 0,3% dei pazienti sottoposti a screening.

Pazienti con infezione nota da HBV, HCV o HIV erano stati generalmente esclusi nella maggior parte degli studi registrativi degli ICI. Tuttavia, la presenza di tali infezioni, non sembra costituire una controindicazione assoluta al trattamento con ICI. Ad esempio, gli studi con agenti anti-PD-1 nell'epatocarcinoma, che includevano anche pazienti con infezione da HBV e HCV, non hanno riportato casi di incremento della carica virale o peggioramento dell'epatite, né hanno mostrato un eccesso di epatiti immuno-correlate rispetto ai pazienti senza infezione virale cronica [14,15].

Per quanto riguarda l'impiego di ICI in pazienti oncologici affetti da HIV, case reports e serie di casi suggeriscono che il trattamento con ICI non determini un eccesso di tossicità in questi pazienti. Bisogna considerare che in queste serie i pazienti con HIV trattati con ICI erano già in trattamento antiretrovirale o hanno iniziato un trattamento antiretrovirale associato alla terapia con ICI [16,17]. In uno studio di fase 1 su pazienti con neoplasie avanzate ed infezione da HIV, pubblicato da Uldrick *et al* nel 2019 [18], 30 pazienti sono stati trattati con pembrolizumab; i pazienti inclusi nello studio erano in terapia antiretrovirale da almeno

4 settimane, con una carica virale inferiore a 200 copie/ml, ed una conta di linfociti CD4+ di almeno 100/microl. In corso di immunoterapia, non vi sono state modificazioni significative nella conta dei CD4+ né incrementi clinicamente significativi della carica virale, e per nessun paziente è stato necessario modificare la terapia antiretrovirale. Per quanto riguarda la tossicità da ICI, 22 pazienti hanno avuto eventi avversi correlati al trattamento di grado G1-2, 6 pazienti (20%) di grado G3, e 13 pazienti hanno avuto irAEs (6 pazienti ipotiroidismo, 3 polmonite, 2 rash cutaneo, 1 incremento di transaminasi, 1 evento muscoloscheletrico). Un paziente in studio, affetto da Sarcoma di Kaposi, è deceduto in seguito allo sviluppo di un disordine linfoproliferativo policlonale di tipo B-cellulare associato a KSHV. In questa popolazione di pazienti, pesantemente pretrattati, pembrolizumab ha ottenuto una risposta completa (in paziente con neoplasia polmonare), 4 risposte parziali (2 pazienti con linfoma non-Hodgkin, 1 con linfoma a grandi cellule B, 1 con linfoma primitivo effusivo) e due stabilizzazioni prolungate di malattia per almeno 24 settimane (2 pazienti con sarcoma di Kaposi). I risultati di questo studio suggeriscono che la terapia con ICI possa essere attiva e con profilo di sicurezza accettabile per i pazienti con HIV, anche se servirebbero studi più ampi per poter trarre conclusioni più solide [18].

In conclusione, è opinione del panel che la valutazione al basale della sierologia per HBV, HCV e HIV nei pazienti da trattare con ICI sia utile ad identificare infezioni misconosciute ed iniziare, previa discussione con l'epatologo e/o l'infettivologo, un eventuale trattamento antivirale monitorando la carica virale in corso di trattamento con ICI. Il dato della sierologia al basale può essere utile inoltre per poter interpretare un eventuale incremento delle transaminasi in corso di trattamento (*flare* virale vs. epatite immunocorrelata) e/o per effettuare un monitoraggio della carica virale qualora venga instaurata terapia immunosoppressiva.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	In pazienti affetti da tumori solidi, l'esecuzione della sierologia per HBV, HCV e HIV prima del trattamento con ICI può essere presa in considerazione	Positiva debole

* opinione espressa dal panel

QUESITO CLINICO 5

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI, l'esecuzione di ECG e il dosaggio della troponina al basale e durante il trattamento, sono raccomandati?

Non esistono studi specifici che abbiano valutato l'utilità di eseguire un tracciato ECG prima di iniziare un trattamento con ICI. Negli studi registrativi degli ICI, l'ECG era incluso tra gli esami di screening, si tratta di un esame di semplice esecuzione ed interpretazione e, soprattutto, la sua valutazione basale è necessaria per poter interpretare eventuali variazioni del tracciato in corso di trattamento. Per tale motivo, il panel ritiene utile l'esecuzione di un ECG basale in tutti i pazienti candidati a terapia con ICI, sia come agente singolo che in combinazione.

Il ruolo della valutazione della troponina in pazienti asintomatici dal punto di vista cardiovascolare ed in assenza di significative alterazioni al tracciato ECG resta dibattuto. Il rationale per un eventuale monitoraggio della troponina si basa sull'evidenza che un incremento della troponina è stato osservato in oltre il 90% dei pazienti con miocardite da ICI, come riportato dalla serie di casi di Mahmood *et al.* [19] pubblicata nel 2018, e dalla revisione sistematica di Mir *et al.* [20], pubblicata nel 2018. Un ulteriore elemento a supporto di un eventuale monitoraggio della troponina deriva dall'elevata mortalità della miocardite da ICI, pari a circa il 40% dei casi, come riportato nella metanalisi di Wang *et al.* del 2018 [21].

In base a tale considerazioni, è stato ipotizzato da alcuni autori che un monitoraggio periodico della troponina possa consentire una diagnosi precoce di miocardite e l'inizio tempestivo del trattamento appropriato [22]. Tuttavia, non sono disponibili al momento studi prospettici che dimostrino l'efficacia del monitoraggio della troponina nel migliorare la prognosi dei pazienti con miocardite da ICI. Un incremento della troponina in pazienti asintomatici potrebbe costituire un falso positivo, e dovrebbe quindi essere interpretato con cautela nell'ambito del contesto clinico. Infatti, in uno studio pubblicato da Sarocchi *et al.* nel 2018 [23], un incremento della troponina è stato osservato in 6 su 59 pazienti con NSCLC trattati con nivolumab, ma soltanto in uno di questi 6 pazienti l'incremento è stato interpretato come segnale di miocardite subclinica, mentre negli altri pazienti non era presente miocardite, ma sono state ipotizzate altre possibili cause dell'aumento della troponina, sia di natura cardiaca che non cardiaca. Un incremento aspecifico della troponina potrebbe infatti verificarsi non soltanto in caso di miocardite subclinica, ma anche in caso di miositi, insufficienza renale cronica, polmoniti, o anche in presenza di un deterioramento delle condizioni cliniche generali per progressione della patologia oncologica [24]. Inoltre, considerata la bassa incidenza di miocardite, sottoporre tutti i pazienti trattati con ICI a monitoraggio della troponina potrebbe non essere vantaggioso. Infatti, sebbene recentemente vi sia stato un incremento delle segnalazioni dei casi di miocardite (probabilmente a causa di una maggiore attenzione a questo tipo di tossicità inizialmente inatteso, unitamente all'aumento dei pazienti trattati con ICI nella pratica clinica), la miocardite resta comunque un evento infrequente (con una incidenza compresa tra lo 0,06% e 1,14%). Diversi autori però segnalano come il rischio di miocardite aumenti nei pazienti trattati con terapia di combinazione anti-CTLA-4 e anti PD-1/PD-L1, con una incidenza fino al 2,4% [19,22].

Considerate nel complesso le evidenze disponibili, il panel suggerisce una valutazione della troponina al basale in pazienti che ricevono trattamenti di combinazione con anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1. Dal momento che la miocardite solitamente costituisce un evento precoce, e la maggior parte dei casi si verifica entro i primi tre mesi di trattamento, per i pazienti in cui si decida di eseguire una valutazione basale della troponina, può essere utile rivalutare la troponina a 2, 4 e 12 settimane dall'inizio del trattamento e, in caso di incremento della troponina, effettuare un tracciato ECG. Nei pazienti asintomatici con incremento della troponina associato ad alterazioni ECG, e nei pazienti con incremento della troponina associato a sintomi sospetti per cardiotoxicità, bisognerebbe prendere in considerazione un consulto cardiologico urgente ed iniziare l'iter diagnostico e di gestione della cardiotoxicità da ICI (Vedi capitolo 11).

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	In pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI, l'esecuzione di ECG al basale dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte
*	In pazienti affetti da tumori solidi trattati con singolo ICI, la valutazione della troponina al basale non dovrebbe essere presa in considerazione	Negativa debole
*	In pazienti affetti da tumori solidi trattati con combinazioni di anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1, la valutazione della troponina al basale può essere presa in considerazione. <i>In tal caso, la troponina andrebbe ripetuta a 2, 4 e 12 settimane dall'inizio del trattamento</i>	Positiva debole

* opinione espressa dal panel

QUESITO CLINICO 6

Nei pazienti affetti da tumori solidi, in previsione di trattamento con ICI, una valutazione dermatologica basale è raccomandata?

Non esistono studi mirati a valutare l'impatto di una valutazione dermatologica precedente al trattamento con immune-check point inhibitors riguardo al successivo decorso. Tuttavia una serie di evidenze suggeriscono come, per una serie di manifestazioni cutanee in corso di ICI, in particolare psoriasi ma anche eczemi o lichen, possa trattarsi di riaccensioni o riacutizzazioni di precedenti dermatosi.

In una review di 21 casi di psoriasi riscontrata in pazienti con differenti neoplasie e trattati con anti-PD-1, solo 6 non presentavano una storia precedente di psoriasi. Inoltre, da un punto di vista del trattamento, in una parte di questi pazienti si è ottenuto un esito favorevole non con lo steroide sistemico, bensì con trattamenti standard per la psoriasi quali ad esempio i retinoidi [25].

In una review più recente su 35 casi, 10/17 evidenziavano una storia di psoriasi precedente. Nella maggior parte dei casi, una riesacerbazione della psoriasi si manifestava durante le prime 3-6 settimane di terapia e ha portato a interruzione del trattamento stesso in 9 casi per alcune settimane [26].

Inoltre, su una ampia casistica di 751 pazienti trattati con anti-PD-1 in real life, è stato dimostrato come la presenza di una pre-esistente manifestazione autoimmune (tra cui patologie dermatologiche) è associato a un significativo maggior rischio di irAE durante la terapia (65.9% vs. 39.9%), anche se non di grado più severo [27].

L'individuazione precoce della patologia cutanea già al momento dell'inizio della terapia può pertanto consentire una migliore gestione della manifestazione cutanea fin dall'inizio con conseguente riduzione del rischio di eventi avversi severi e/o di interruzione del trattamento stesso. Pertanto, una visita dermatologica dovrebbe essere fatta prima di iniziare la terapia in specifici gruppi di pazienti, cioè pazienti con anamnesi positiva per patologie dermatologiche e, chiaramente, pazienti con lesioni cutanee in atto.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	In pazienti affetti da tumori solidi, in previsione di trattamento con ICI, l'esecuzione di una valutazione dermatologica basale può essere presa in considerazione, in casi selezionati (pazienti con lesioni cutanee in atto e con anamnesi positiva per patologie cutanee)	Positiva debole

Bibliografia

1. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet S, François H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A, Marabelle A. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016 Apr;27(4):559-74.
2. 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.* 2016;2(2):234-40.
3. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol.* 2017;28(2):368-76.

4. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, et al. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1905-12.
5. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 16;168(2):121-130. doi: 10.7326/M17-2073.
6. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 1;37(22):1927-1934.
7. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, Rodriguez C, Cambridge L, Rizvi H, Wolchok JD, Merghoub T, Rudin CM, Fish S, Hellmann MD. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017 Mar 1;28(3):583-589.
8. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Feb 1;4(2):173-182.
9. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, Shen C, Duma N, Vera Aguilera J, Chintakuntlawar A, Price KA, Molina JR, Pagliaro LC, Halfdanarson TR, Grothey A, Markovic SN, Nowakowski GS, Ansell SM, Wang ML. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 25.
10. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolaney SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer*. 2018 Mar 15;124(6):1111-1121.
11. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, Briet C, Cariou B, Caron P, Chabre O, Chanson P, Cortet C, Do Cao C, Drui D, Haissaguerre M, Hescot S, Illouz F, Kuhn E, Lahlou N, Merlen E, Raverot V, Smati S, Verges B, Borson-Chazot F. French Endocrine Society Guidance on endocrine side-effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Oct 1. pii: ERC-18-0320.R1.
12. Ramsey SD, Unger JM, Baker LH, Little RF, Loomba R, Hwang JP, Chugh R, Konerman MA, Arnold K, Menter AR, Thomas E, Michels RM, Jorgensen CW, Burton GV, Bhadkamkar NA, Hershman DL. Prevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, and HIV Infection Among Patients With Newly Diagnosed Cancer From Academic and Community Oncology Practices. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):497-505. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2019 Mar 7.
13. Hwang JP, Granwehr BP, Torres HA, Suarez-Almazor ME, Giordano TP, Barbo AG, Lin HY, Fisch MJ, Chiao EY. HIV Testing in Patients With Cancer at the Initiation of Therapy at a Large US Comprehensive Cancer Center. *J Oncol Pract*. 2015 Sep;11(5):384-90.
14. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, Verslype C, Zagonel V, Fartoux L, Vogel A, Sarker D, Verset G, Chan SL, Knox J, Daniele B, Webber AL, Ebbinghaus SW, Ma J, Siegel AB, Cheng AL, Kudo M; KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):940-952.
15. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017 Jun 24;389(10088):2492-2502.
16. Gonzalez-Cao M, Martinez-Picado J, Karachaliou N, Rosell R, Meyerhans A. Cancer immunotherapy of patients with HIV infection. *Clin Transl Oncol*. 2019 Jun;21(6):713-720.
17. Ostios-Garcia L, Faig J, Leonardi GC, Adeni AE, Subegdjo SJ, Lydon CA, Rangachari D, Huberman MS, Sehgal K, Shea M, VanderLaan PA, Cheng MP, Marty FM, Hammond SP, Costa DB, Awad MM. Safety and Efficacy of PD-1 Inhibitors Among HIV-Positive Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018 Jul;13(7):1037-1042.
18. Uldrick TS, Gonçalves PH, Abdul-Hay M, Claeys AJ, Emu B, Ernstoff MS, Fling SP, Fong L, Kaiser JC, Lacroix AM, Lee SY, Lundgren LM, Lurain K, Parsons CH, Peeramsetti S, Ramaswami R, Sharon E, Sznol M, Wang CJ, Yarchoan R, Cheever MA; Cancer Immunotherapy Trials Network (CITN)-12 Study Team. Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer-A Phase 1 Study. *JAMA Oncol*. 2019 *in press*.
19. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Damrongwatanasuk R, Chen CL, Gupta D, Kirchberger MC, Awadalla M, Hassan MZO, Moslehi JJ, Shah SP, Ganatra S, Thavendiranathan P, Lawrence DP, Groarke JD, Neilan TG. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1755-1764.

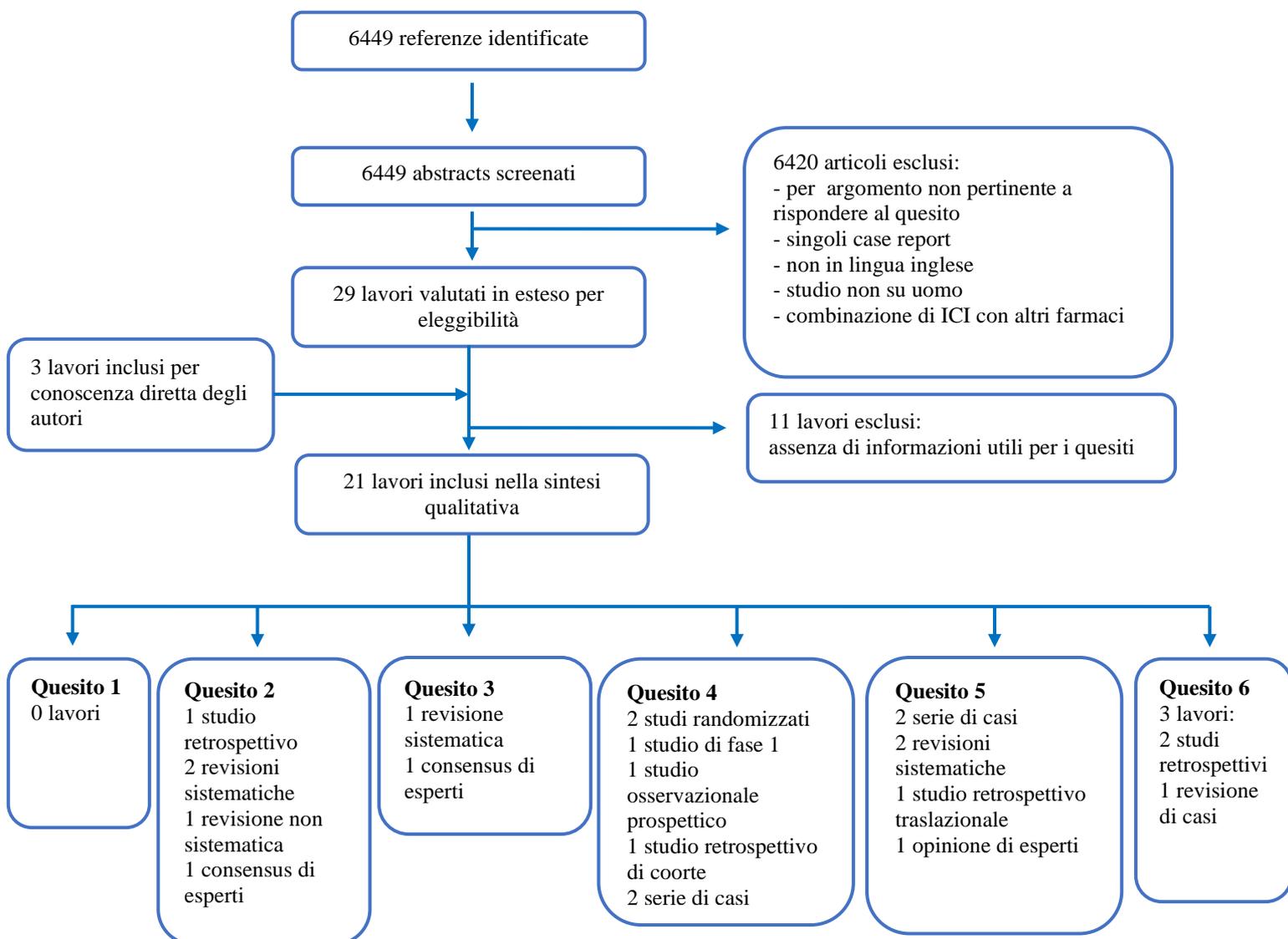
20. Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, Alzayer H, Alshatti A, Valettas N, Mukherjee SD, Nair V, Leong DP. Cardiac Complications Associated With Checkpoint Inhibition: A Systematic Review of the Literature in an Important Emerging Area. *Can J Cardiol.* 2018 Aug;34(8):1059-1068.
21. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1;4(12):1721-1728.
22. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker JR, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton MA, Craig-Owens L, Kola N, Plautz G, Reshef DS, Deutsch JS, Deering RP, Olenchock BA, Lichtman AH, Roden DM, Seidman CE, Koralknik IJ, Seidman JG, Hoffman RD, Taube JM, Diaz LA Jr, Anders RA, Sosman JA, Moslehi JJ. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3;375(18):1749-1755.
23. Sarocchi M, Grossi F, Arboscello E, Bellodi A, Genova C, Dal Bello MG, Rijavec E, Barletta G, Rossi G, Biello F, Ghigliotti G, Canepa M, Mussap M, Brunelli C, Spallarossa P. Serial Troponin for Early Detection of Nivolumab Cardiotoxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Oncologist.* 2018 Aug;23(8):936-942.
24. Spallarossa P, Tini G, Sarocchi M, Arboscello E, Grossi F, Queirolo P, Zoppoli G, Ameri P. Identification and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis: Use Troponin Wisely. *J Clin Oncol.* 2019 Sep 1;37(25):2201-2205.
25. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureaux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, Breton AL, Hubiche T, Bedane C, Legoupil D, Pham-Ledard A, Charles J, Pérol M, Gérard E, Combemale P, Bonnet D, Sigal ML, Mahé E; Groupe de Recherche sur le Psoriasis and the Groupe Cancérologie Cutanée of the Société Française de Dermatologie the GEM Resopso, Apsoderm and the Groupe Français de Pneumo-Cancérologie. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 May;31(5):e254-e257.
26. De Bock M, Hulstaert E, Kruse V, Brochez L. Psoriasis Vulgaris Exacerbation during Treatment with a PD-1 Checkpoint Inhibitor: Case Report and Literature Review. *Case Rep Dermatol.* 2018 Aug 9;10(2):190-197.
27. 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, Fagnoli MC, Ascierio 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.

Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA

STRINGA DI RICERCA

((("Neoplasms" [Mesh] OR cancer* [tiab] OR "tumor" [tiab]) AND (checkpoint inhibitor* [tiab] OR immune checkpoint inhibitor* [Tiab] OR checkpoint blockade [tiab] OR immune checkpoint blockade [Tiab] OR checkpoint inhibition [tiab] OR immune checkpoint inhibition [tiab] OR anti-CTLA4 [tiab] OR anti-CTLA-4 [tiab] OR CTLA4 blocker* OR CTLA-4 blocker* [Tiab] OR CTLA4 blockade [tiab] or CTLA-4 blockade [tiab] OR CTLA4 inhibition [tiab] OR CTLA-4 inhibition [tiab] OR anti-PD1 [tiab] OR anti-PD-1 [tiab] OR PD1 blocker* [tiab] OR PD-1 blocker* [Tiab] OR PD1 inhibition [tiab] OR PD-1 inhibition [tiab] OR PDL1 blockade [Tiab] OR PD-L1 blockade [Tiab] OR anti-PDL1 [tiab] OR anti-PD-L1 [tiab] OR PDL1 blocker* [tiab] OR PD-L1 blocker* [Tiab] OR "nivolumab" [MeSH] OR nivolumab [tiab] OR Opdivo [tiab] OR "pembrolizumab" [Supplementary concept] OR pembrolizumab [tiab] OR Keytruda [tiab] OR "ipilimumab" [MeSH] OR ipilimumab [tiab] OR Yervoy [tiab] OR "atezolizumab" [Supplementary concept] OR atezolizumab [tiab] OR Tecentriq [tiab] OR "durvalumab" [Supplementary concept] OR durvalumab [tiab] OR Imfinzi [tiab] OR "avelumab" [Supplementary Concept] OR avelumab [tiab] OR Bavencio [tiab]) AND ("management"[tiab] OR "strategic"[tiab] OR "safety"[tiab] OR "adverse"[tiab] OR "toxic"[tiab] OR "toxicity"[tiab] OR "side"[tiab] OR "recommendations"[tiab] OR "adverse"[tiab] OR "dysfunction"[tiab] OR "disorders"[tiab] OR "modulating"[tiab] OR "serious"[tiab] OR "developed"[tiab] OR "diagnosed"[tiab] OR "complications"[tiab] OR "severe"[tiab] OR "fatal"[tiab]))

FLOW-CHART PRISMA



4. Principi generali di gestione degli irAEs

Un aspetto importante della gestione degli irAEs è quello di saperne riconoscere precocemente la comparsa, per poter iniziare prontamente il trattamento adeguato [1].

Pertanto, prima dell'inizio della terapia, sarebbe utile fornire adeguate informazioni al paziente ed ai caregivers riguardo le possibili manifestazioni cliniche della tossicità al trattamento, educandoli a segnalare al medico qualsiasi cambiamento del proprio stato di salute. Inoltre, nel corso del trattamento e nel successivo follow-up, il clinico dovrebbe prestare adeguata attenzione alle condizioni cliniche del paziente, mantenendo una elevata attenzione a sintomi e segni sospetti per tossicità correlata al trattamento. In presenza di sospetto clinico di tossicità immuno-correlata, dovrà essere avviato il percorso diagnostico-terapeutico più opportuno che, spesso, può richiedere il coinvolgimento di altri specialisti nell'ambito di un approccio multidisciplinare [1,2].

La gestione degli irAEs si basa sulla tipologia dell'evento e sul suo grado di severità ed in linea generale può prevedere, a seconda dei casi, la terapia sintomatica, la sospensione temporanea o definitiva dell'ICI, e l'introduzione di corticosteroidi [2]. Nei casi più severi o non responsivi alla terapia steroidea, sono disponibili in letteratura evidenze sull'utilizzazione di altri farmaci immunosoppressori. Tuttavia, i farmaci immunosoppressori non approvati in Italia con la specifica indicazione per il trattamento degli irAEs, non possono essere oggetto di raccomandazioni nelle presenti linee guida.

In caso di necessità di trattamenti corticosteroidi ad alte dosi per periodi prolungati, bisognerebbe considerare l'opportunità di misure di supporto per mitigare le possibili complicanze del trattamento, quali infezioni batteriche o micotiche, diabete steroideo, osteoporosi, gastrite. A tal proposito può risultare utile un monitoraggio periodico della glicemia per la diagnosi del diabete steroideo, la prescrizione di inibitori di pompa protonica o H2-antagonisti, la profilassi antibiotica/antifungina, la supplementazione di calcio e vitamina D [3-8].

In questo capitolo sono riportati tre quesiti sulla gestione generale degli irAEs, affrontati con metodo GRADE. Per la gestione specifica dei singoli irAEs, si rimanda ai rispettivi capitoli sulla tossicità d'organo.

Nella presente edizione delle linee guida non vengono affrontate le tossicità immuno-correlate relative all'ipofisi, la tossicità ematologica e la pancreatite, che saranno inserite nelle prossime edizioni.

QUESITO CLINICO 1

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano una tossicità immuno-correlata di grado ≥ 2 , la sospensione del trattamento con ICI (rispetto alla non sospensione), è raccomandata?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano una tossicità immunocorrelata di grado 2, la sospensione del trattamento con ICI può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione ¹	Positiva debole

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano una tossicità immunocorrelata di grado 3-4, la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione	Positiva forte

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

1. Questa raccomandazione non si applica ai pazienti con ipotiroidismo o ipertiroidismo, per i quali in caso di tossicità di grado 2 la sospensione del trattamento con ICI non è raccomandata (vedi capitolo 6.1.3 sulla gestione della tossicità tiroidea)

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice 1.

QUESITO CLINICO 2

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano una tossicità immuno-correlata di grado 3-4, la terapia steroidea con prednisone ad almeno 1 mg/kg o steroide equivalente (rispetto a nessun trattamento) è raccomandata?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano una tossicità immunocorrelata di grado 3-4, la terapia steroidea (prednisone ad almeno 1 mg/kg o steroide equivalente) dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione ¹	Positiva forte

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

1. Questa raccomandazione non si applica ai pazienti con determinate tossicità immunocorrelate, per le quali si rimanda ai rispettivi capitoli:
 - ipotiroidismo (la gestione della tossicità non prevede l'uso di steroidi, ma si basa sulla terapia sostitutiva con levotiroxina; vedi capitolo 6.1.3);
 - insufficienza surrenalica (la gestione della tossicità non prevede l'uso di steroidi a dosaggi immunosoppressivi, ma prevede un trattamento sostitutivo con glicocorticoidi e mineralcorticoidi; vedi capitolo 6.2.3)
 - diabete (la gestione delle tossicità non prevede l'uso di steroidi, ma si basa sulla terapia insulinica; vedi capitolo 6.3.3)
 - tossicità reumatologica muscolo-scheletrica (la gestione della tossicità prevede dosaggi di steroide solitamente più bassi, a partire dai 10 mg totali/die; vedi capitolo 12.3)

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice 1.

QUESITO CLINICO 3

In pazienti affetti da tumori solidi che hanno sospeso la terapia con ICI per un evento avverso immuno-correlato G3-G4, il ripristino del trattamento con ICI (rispetto alla interruzione definitiva), è raccomandato?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi che hanno sospeso la terapia con ICI per un evento avverso immuno-correlato G3-G4, il ripristino del trattamento con ICI non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione ¹	Negativa debole

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

1. Questa raccomandazione non si applica ai pazienti con determinate tossicità immunocorrelate, in cui rechallenge può essere considerato, e per le quali si rimanda ai rispettivi capitoli:
 - ipo/ipertiroidismo (vedi capitolo 6.1.3)
 - insufficienza surrenalica (vedi capitolo 6.2.3)
 - diabete (vedi capitolo 6.3.3)
 - diarrea/colite di grado 3, in pazienti trattati con anti-PD-1/PD-L1 (vedi capitolo 7.3)
 - eventi avversi muscoloscheletrici di grado 3, in casi selezionati (vedi capitolo 12.3)

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice 1.

Bibliografia

1. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet S, François H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A, Marabelle A. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016 Apr;27(4):559-74.
2. 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, Leigh 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; National Comprehensive Cancer Network. 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.
3. Williams KJ, Grauer DW, Henry DW, Rockey ML. Corticosteroids for the management of immune-related adverse events in patients receiving checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(3):544-50.
4. Riminton DS, Hartung HP, Reddel SW. Managing the risks of immunosuppression. *Curr Opin Neurol.* 2011 Jun;24(3):217-23. doi: 10.1097/WCO.0b013e328346d47d.
5. Riminton DS, Hartung HP, Reddel SW. Managing the risks of immunosuppression. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(3):217-23.
6. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009;15(5):469-74.
7. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci.* 2013;345(4):274-7.
8. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):157-76, ix-x.

5. Tossicità cutanea

5.1 Epidemiologia

La cute è frequentemente sede di reazioni avverse in pazienti trattati con ICI, sia con farmaci anti-CTLA-4 che con anti-PD-1/PD-L1. La frequenza di tali manifestazioni in corso di terapia con anti-PD-1 appare maggiore in pazienti affetti da melanoma rispetto a pazienti con altre neoplasie, quali tumori del polmone o del rene. Il motivo di tali differenze non è ben definito, potrebbe in parte essere dovuto allo sviluppo di una reazione immunitaria maggiormente skin-directed nei pazienti affetti da melanoma, oppure essere il risultato di una maggiore attenzione alle manifestazioni cutanee nei trials clinici relativi al melanoma, condotti prevalentemente da dermatologi [1]. Per quanto riguarda nello specifico il melanoma, l'incidenza delle manifestazioni cutanee è maggiore in pazienti trattati con anti-CTLA-4 (fino al 43% dei casi nello studio registrativo) rispetto a quanto si osserva in pazienti trattati con anti-PD-1 (20-30%) [2,3], mentre sale fino al 60,4% nei pazienti trattati con la combinazione anti-CTLA-4 + anti-PD-1 (ipilimumab + nivolumab) (Checkmate 067 [4]).

Il tempo mediano di comparsa degli eventi avversi cutanei è di circa 5 settimane per i pazienti trattati con anti-PD-1, mentre in pazienti trattati con la combinazione (anti-CTLA-4 + anti-PD-1) possono comparire anche precocemente. Sono stati inoltre riportati casi di comparsa tardiva ad 1 anno dall'inizio del trattamento [4]. Nella maggior parte dei casi la risoluzione avviene nell'arco di 2-3 settimane dall'insorgenza [1,4].

In una analisi retrospettiva che ha coinvolto più di 7000 pazienti affetti da melanoma metastatico e trattati con ipilimumab e/o nivolumab, inseriti nel FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), il rash cutaneo rappresentava la terza tossicità più frequente in pazienti trattati con ipilimumab (6,5% degli eventi avversi) e il prurito l'ottava (2,9%); per quanto riguarda i pazienti in terapia con nivolumab il rash cutaneo non era riportato tra le tossicità più frequenti mentre al terzo posto era presente il prurito (3,3% degli eventi avversi); infine per quanto riguarda la combinazione di ipilimumab e nivolumab, sia il rash cutaneo che il prurito erano presenti come tossicità frequenti con valori simili a quelli riscontrati con ipilimumab in monoterapia [5].

La maggior parte dei pazienti presenta reazioni cutanee di grado lieve, mentre tossicità severe (grado 3-4) sono riscontrate in una bassa percentuale di pazienti (5,8% per la combinazione ipilimumab + nivolumab, valori ancora inferiori per anti-PD-1 in monoterapia), nettamente inferiore rispetto alle tossicità di altre sedi (quali la epatica o gastrointestinale).

5.2 Quadri clinici e iter diagnostico

Le manifestazioni più comuni sono rappresentate dal rash maculopapulare e dal prurito. Il rash si presenta in circa il 15% dei pazienti trattati con anti-PD-1, mentre il prurito in circa il 20% dei casi [2-8]. In una review sistematica della letteratura, l'incidenza del rash cutaneo è stata di 16,7% in corso di terapia con pembrolizumab e del 14,3% con nivolumab, invece l'incidenza del prurito rispettivamente 20,2% e 13,2%. Il rischio relativo, rispetto alla chemioterapia tradizionale, di sviluppare eventi avversi cutanei è risultato di 2,95 per il pembrolizumab e di 2,3 per il nivolumab [9]. In letteratura, la comparsa di rash cutaneo, in una serie di pazienti affetti da NSCLC, è risultata associata ad un decorso più favorevole in terapia con anti-PD-1 [10].

Il rash si manifesta generalmente come una eruzione maculo – papulosa (dermatite spongiotica eczema-like), anche se morfologicamente possono essere individuate altre manifestazioni cutanee. Tra queste, la più frequente è sicuramente la comparsa di lesioni psoriasiformi che costituiscono in molti casi una riaccensione di una precedente psoriasi [11], ma possono inoltre manifestarsi eruzioni eczematose, lichenoidi, orticarioidi. Sono stati anche descritti rari casi di pemfigoide bolloso [12] e di reazioni gravi da farmaco a tipo sindrome di Stevens – Johnson /Necrolisi epidermica tossica [13]. Un cenno a parte merita la vitiligine: una

percentuale di pazienti fino al 11% manifesta la comparsa di lesioni vitiligo-like durante terapia con ICI, con aspetti clinici tuttavia differenti dalla vitiligine classica (comparsa nelle zone fotoesposte, margini indistinti e policiclici, risparmio delle zone peri-orifiziali), e frequente associazione con un decorso clinico favorevole. [14] Il quadro istologico relativo alle manifestazioni cutanee è compatibile con una dermatite dell'interfaccia con pattern lichenoidale, oppure con un pattern spongiotico. [15]

Altre tipologie di eruzioni cutanee correlabili ad eventi avversi da immunoterapia recentemente riportate sono il pemfigoide bolloso ed eruzioni granulomatose. In una recente metanalisi della letteratura sono stati individuati 21 casi di pemfigoide bolloso. Il pemfigoide bolloso si manifestava mediamente a 6-8 mesi dall'inizio della terapia e la sua insorgenza era caratteristicamente associata, in più della metà dei casi, a prurito. Lo sviluppo del pemfigoide bolloso nel 76% dei casi ha indotto il medico prescrittore ad interruzione della terapia immunologica [16]. Per quanto riguarda le lesioni granulomatose, in una recente review sono stati individuati 26 pazienti affetti da tali lesioni cutanee insorte a 6 mesi dall'inizio del trattamento. La terapia dermatologica intrapresa si basava sull'uso di steroidi sistemici per os o intralesionali, con regressione delle lesioni in quasi tutti i pazienti trattati. Gli autori hanno riportato una prognosi più favorevole per i pazienti che hanno manifestato questa tipologia di evento avverso [17].

In letteratura non ci sono delle linee guida approvate e univoche ma delle raccomandazioni sulla gestione degli eventi avversi cutanei in corso di terapia con ICI, basate su case series e review delle varie tipologie di reazioni [1,5,7-9,13].

La tabella 5.1 elenca le possibili manifestazioni cutanee in relazione alla frequenza.

Tabella 5.1 – Quadri clinici di tossicità cutanea

Molto frequente	Frequente	Rara (case reports)
Rash maculo-papulare	Psoriasi	Alopecia areata
Prurito	Pemfigoide bolloso	Alopecia
Vitiligine	Lesioni granulomatose	Morfea
		Sindrome di Sweet
		Sindrome di Grover
		Sindrome di Stevens-Johnson
		Cheratosi seborroica flogosata
		Lichen sclero atrofico
		Lichen ruber planus cutaneo e/o mucoso
		Pemfigo
		Sarcoidosi
		Reazione pustolosa corneale da farmaci
		Capelli ondulati o arricciati
		Eritema nodoso

Per quanto riguarda l'iter diagnostico delle tossicità cutanee, come per gli aspetti diagnostici delle altre tossicità immunocorrelate, si effettua l'endorsement delle linee guida ASCO (vedi capitolo 2.1). La Tabella 5.2 riporta l'iter diagnostico da seguire in caso di rash cutaneo e dermatite bollosa [18].

Tabella 5.2 – Iter diagnostico della tossicità cutanea

Dermatiti infiammatorie/rash
Definizione: Includono <i>eritema multiforme minore</i> (reazione a bersaglio della cute o delle membrane mucose, solitamente scatenata da infezioni, come virus dell'herpes simplex, ma che può essere associata ad una eruzione immuno-correlata da farmaco e, se progredisce ad <i>eritema multiforme maggiore</i> , può essere un prodromo di reazione cutanea severa, come la sindrome di Stevens-Johnson); <i>reazione lichenoidale</i> (simile

alle lesioni appiattite, poligonali e talvolta squamose o ipertrofiche del lichen-planus); *reazione eczematosa* (dermatite infiammatoria caratterizzata da placche o papule pruriginose, eritematose, squamose o crostose, che è soggetta a sovrainfezioni; *reazione psoriasiforme* [simile alle placche e papule ben delimitate, eritematose e squamose della psoriasi]; *rash morbilliforme* [rash esantematoso simile al morbillo, non-pustoloso, non-bollosa, spesso refertato come “maculopapulare”, senza sintomi sistemici o anomalie degli esami di laboratorio, esclusa una possibile occasionale ed isolata eosinofilia periferica]; *eritrodisestesia palmoplantare* [sindrome mano-piede; eritema, intorpidimento, bruciore, prurito e desquamazione superficiale dei palmi delle mani e della regione plantare dei piedi], *dermatosi neutrofiliche* [es. sindrome di Sweet], ed altre dermatiti infiammatorie.

Work-up diagnostico:

Anamnesi ed esame obiettivo

Escludere altra eziologia della manifestazione cutanea, come una infezione, l'effetto di altri farmaci, una manifestazione cutanea legata ad altra malattia sistemica o una alterazione primitiva della cute non correlata al trattamento

Se necessario, eseguire un check-up di laboratorio comprendente emocromo ed esami di funzionalità epatica e renale

Sierologia auto-anticorpale in caso di sospetta patogenesi autoimmune, come lupus o dermatomiosite

Biopsia cutanea

Considerare monitoraggio clinico utilizzando fotografie seriate

Rivedere l'intera lista dei farmaci per escludere possibili cause di fotosensibilità farmaco-indotta

Dermatosi bollose

Definizione: includono il *pemfigoide bolloso*, altre *dermatosi bollose autoimmuni*, reazioni bollose a farmaci

Work-up diagnostico:

Esame obiettivo

Escludere altra eziologia della manifestazione cutanea, come una infezione, l'effetto di altri farmaci, una manifestazione cutanea legata ad altra malattia sistemica

Se necessario, eseguire un check-up di laboratorio comprendente emocromo ed esami di funzionalità epatica e renale; considerare sierologia anticorpale per escludere un pemfigoide bolloso, su indicazione del dermatologo, o eseguire test di immunofluorescenza diretta per escludere altre malattie autoimmuni bollose

Consulenza dermatologica per vescicole/bolle non riferibili ad infezioni o altre cause transitorie (es. herpes simplex, herpes zoster, impetigine bollosa, puntura di insetto, o vescicola da frizione o pressione)

Considerare biopsia cutanea

Reazioni cutanee avverse severe

Definizione: Alterazioni severe nella struttura o funzionalità della cute, degli annessi o delle membrane mucose, causate dal farmaco (includono Sindrome di Stevens Johnsons [SJS]/necrolisi epidermica tossica [TEN], *pustolosi esantematosa generalizzata acuta tossica*, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), sindrome da ipersensibilità a farmaci (DIHS)

Work-up diagnostico:

Esame obiettivo cutaneo completo incluse le mucose, con valutazione completa di organi/apparati

Escludere altra eziologia della manifestazione cutanea, come una infezione, l'effetto di altri farmaci, una manifestazione cutanea legata ad altra malattia sistemica

Se necessario, eseguire un check-up di laboratorio comprendente emocromo ed esami di funzionalità epatica e renale, incluso l'esame chimico delle urine; in aggiunta, se paziente febbrile, eseguire urinocolture

Biopsie cutanee per verificare la presenza di necrosi epidermica a tutto spessore, come si può verificare nella SJS/TEN, o altre possibili eziologie come pemfigo paraneoplastico o altre dermatosi bollose autoimmuni, o altre reazioni cutanee, come la pustolosi esantematica generalizzata

Considerare monitoraggio clinico utilizzando fotografie seriate

In caso di coinvolgimento delle membrane mucose o di bolle sulla pelle, considerare ricovero in centro specializzato (centro ustionati) per migliore monitoraggio e gestione terapeutica.

Iniziare un monitoraggio per reazioni cutanee avverse complicate:

- Valutazione organi/apparati: dolore cutaneo (tipo scottatura), febbre, malessere, mialgie, artralgie, dolore addominale, disturbo oculare o fotofobia, ulcere o alterazione della mucosa delle narici, ulcere o alterazione mucosa orofaringea, odinofagia, raucedine, disuria, ulcere o fastidio vaginale nella donna o al meato urinario nell'uomo, ulcere nell'area perianale o dolore con l'evacuazione
- Esame obiettivo: segni vitali ed esame cutaneo completo, valutando nello specifico tutte le superfici cutanee e mucose (occhi, naso, orofaringe, genitali ed area perianale). Ricerca di linfadenopatie, edema facciale o distale (possono essere segni di DRESS/DIHS). Ricerca di pustole o vescole o erisioni in aggiunta ad aree di ecchimosi/ematoma, che possono essere dolenti alla palpazione. Ricerca di segno di Nikolsky positivo (appoggiare un dito con guanto in maniera tangenziale all'eritema e applicare una frizione parallela alla superficie cutanea; il segno è positivo se risulta in un distacco/desquamazione dell'epidermide, il che avviene in alcune patologie autoimmuni (es. pemfigo) e nella SJS/TEN

La Tabella 5.3 mostra la classificazione in termini di gravità di rash e sindrome di Steven Johnson secondo NCI-CTCAE v. 5.0 [19]

Tabella 5.3 – Classificazione della gravità della tossicità cutanea sec. NCI-CTCAE 5.0

Evento	G1	G2	G3	G4
Rash Maculo-papulare	Macule/papule che ricoprono <10% della superficie corporea con o senza sintomi (es. prurito, bruciore, senso di tensione)	Macule/papule che ricoprono 10 - 30% della superficie corporea con o senza sintomi (es. prurito, bruciore, senso di tensione); limitazione delle ADL strumentali	Macule/papule che ricoprono >30% della superficie corporea, con o senza sintomi associati; limitazione delle ADL primarie	-
Prurito	Lieve o localizzato; indicata terapia topica	Intenso o diffuso; intermittente; lesioni da grattamento; indicata terapia orale (edema, formazione di papule, escoriazioni, lichenificazione, croste); limitazione nelle ADL strumentali	Intenso o diffuso; costante; limitazione delle ADL primarie o del sonno; indicata terapia con corticosteroidi orali o immunosoppressiva	
Necrolisi epidermica tossica / Sindrome di Stevens Johnson	-	-	Desquamazione della cute che coinvolge <10% della superficie cutanea, con segni associati (eritema, porpora, distacco dell'epidermide e delle membrane mucose)	Desquamazione della cute che coinvolge 10%-30 della superficie cutanea, con segni associati (eritema, porpora, distacco dell'epidermide e delle membrane mucose)

ADL: activity of daily life; ADL strumentali: attività strumentali della vita quotidiana quali preparare da mangiare, fare la spesa o acquistare i vestiti, usare il telefono, gestire il danaro etc; ADL primarie: attività della vita quotidiana relative alla cura della persona, come lavarsi, vestirsi, alimentarsi autonomamente, andare in bagno, assumere i farmaci e non essere confinato nel letto

5.3 Gestione della tossicità cutanea

QUESITO CLINICO 1

In pazienti in terapia con ICI, in presenza di tossicità cutanea, si utilizzano steroidi topici ed anti-istaminici per tossicità di grado lieve e steroidi sistemici (1-2 mg/kg) in caso di tossicità più severa (grado 2 persistente, grado 3 o 4)

Nello studio pubblicato da Dika *et al.* nel 2017 [20], sono stati inclusi 41 pazienti affetti da melanoma metastatico trattati con ipilimumab. La tossicità cutanea si è manifestata nel 34% dei casi, con aspetti clinici polimorfi: rash (7.3%; n = 3), follicolite (7.3%; n = 3), mucosite (2.4%; n = 1), rosacea (2.4%; n = 1), eczema (2.4%; n = 1), eruzione acneiforme (2.4%; n = 1), siringometaplasia mucinosa (2.4%; n = 1), Stevens-Johnson syndrome (2.4%; n = 1), e vitiligine (4.9%; n = 2). Tutti i pazienti mostravano tossicità di grado 1 e 2, ad eccezione della sindrome di Stevens-Johnson (grado 4). Tutti i pazienti hanno tratto beneficio dal trattamento steroideo topico ed anti-istaminico, ad eccezione del paziente con tossicità di grado 4 che è stato trattato con steroidi sistemici ad alte dosi.

Nello studio retrospettivo di Hoffman *et al.*[21], su 496 pazienti affetti da melanoma e trattati con nivolumab o pembrolizumab, in 15 centri in Germania e Svizzera, 43 pazienti presentavano tossicità cutanea, tra cui rash, prurito, vitiligine, alopecia, lichen e psoriasi. Le reazioni cutanee di grado lieve sono state trattate con steroidi topici ed antistaminici; 3 pazienti presentavano una tossicità di grado 3 (sindrome di Sweet, eruzione lichenoidale da farmaci e lichen ruber planus mucoso) e sono stati trattati con steroidi sistemici con risoluzione del quadro patologico.

Non vi sono studi che confrontino gli outcomes in relazione all'andamento dell'evento avverso cutaneo di grado 3-4 a differenti dosi di steroide sistemico utilizzato come trattamento, per cui globalmente, in analogia a quanto avviene per la gestione delle reazioni cutanee avverse gravi da altri farmaci ed analogamente a quanto avviene per irAEs che coinvolgono altri organi, il panel di esperti suggerisce una dose di 1 mg/kg/die di prednisone o equivalente.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	In pazienti affetti da tumori solidi in terapia con ICI, che manifestano tossicità cutanea, dovrebbero essere presi in considerazione anti-istaminici e steroidi topici in caso di tossicità lieve-moderata (G1-G2), e steroide sistemico (prednisone 1-2 mg/kg o steroide equivalente) in caso di tossicità più severa (G2 persistente, G3-4)	Positiva forte

Partendo da questa indicazione generale, la gestione di specifiche morfologie di rash cutaneo, come ad esempio quello psoriasiforme, necessita di trattamenti specifici per quel tipo condizione. I lavori in letteratura infatti evidenziano come il controllo della reazione psoriasiforme si sia ottenuto

mediante l'impiego di terapie proprie della psoriasi quali retinoidi, fototerapia e anche metotrexate a basse dosi [11,22]. Analogamente, in presenza di tossicità cutanea a tipo pemfigoide bolloso o reazioni granulomatose, si seguono le indicazioni di terapia per tali condizioni [12,16,17]

Per quanto riguarda la vitiligine, è necessario ricordare come sia fondamentale la fotoprotezione.

Nella gestione del prurito di grado 3 o superiore, alcuni autori suggeriscono oltre all'utilizzo dello steroide ed agli anti-istaminici sistemici, la possibilità di utilizzare sia agonisti GABA, sia apreptant o omalizumab (Thompson, 2019). Tali farmaci tuttavia al momento della stesura delle presenti linee guida non sono approvati in Italia con tale indicazione e non possono essere oggetto di raccomandazione.

Bibliografia

1. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, Kähler KC, Loquai C, Reinmuth N, Steins M, Zimmer L, Sendl A, Gutzmer R. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev.* 2016 Apr;45:7-18.
2. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank C, Petrella TM, Hamid O, Zhou H, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Robert C. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862.
3. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hill A, Hogg D, Marquez-Rodas I, Jiang J, Rizzo J, Larkin J, Wolchok JD. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1480-1492.
4. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, Atkins MB, Wolter P, Guidoboni M, Lebbé C, Kirkwood JM, Schachter J, Daniels GA, Hassel J, Cebon J, Gerritsen W, Atkinson V, Thomas L, McCaffrey J, Power D, Walker D, Bhore R, Jiang J, Hodi FS, Wolchok JD. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 1;35(34):3815-3822.
5. Soldatos TG, Dimitrakopoulou-Strauss A, Larribere L, Hassel JC, Sachpekidis C. Retrospective Side Effect Profiling of the Metastatic Melanoma Combination Therapy Ipilimumab-Nivolumab Using Adverse Event Data. *Diagnostics (Basel).* 2018 Oct 31;8(4). pii: E76.
6. Thebeau M, Rubin K, Hofmann M, Grimm J, Weinstein A, Choi JN. Management of skin adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in patients with melanoma: A nursing perspective. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017 May;29(5):294-303.
7. Collins LK, Chapman MS, Carter JB, Samie FH. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer.* 2017 Mar - Apr;41(2):125-128.
8. Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L, Loquai C, Mössner R, Ugurel S, Zimmer L, Gutzmer R; "Cutaneous Side Effects" Committee of the Work Group Dermatological Oncology (ADO). Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Jul;14(7):662-81.
9. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, Motzer RJ, Wu S, Busam KJ, Wolchok JD, Lacouture ME. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* 2016 Jun;60:12-25.
10. Akano Y, Kuribayashi K, Funaguchi N, Koda Y, Fujimoto E, Mikami K, Minami T, Takahashi R, Yokoi T, Kijima T. Analysis of Pleiotropic Effects of Nivolumab in Pretreated Advanced or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Cases. *In Vivo.* 2019 Mar-Apr;33(2):507-514.
11. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, Breton AL, Hubiche T, Bedane C, Legoupil D, Pham-Ledard A, Charles J, Pérol M, Gérard E, Combemale P, Bonnet D, Sigal ML, Mahé E; Groupe de Recherche sur le Psoriasis and the Groupe Cancérologie Cutanée of the Société Française de Dermatologie the GEM Resopso, Apsoderm and the Groupe Français de Pneumo-Cancérologie. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 May;31(5):e254-e257.
12. Siegel J, Totonchy M, Damsky W, Berk-Krauss J, Castiglione F Jr, Sznol M, Petrylak DP, Fischbach N, Goldberg SB, Decker RH, Stamatouli AM, Hafez N, Glusac EJ, Tomayko MM, Leventhal JS. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical

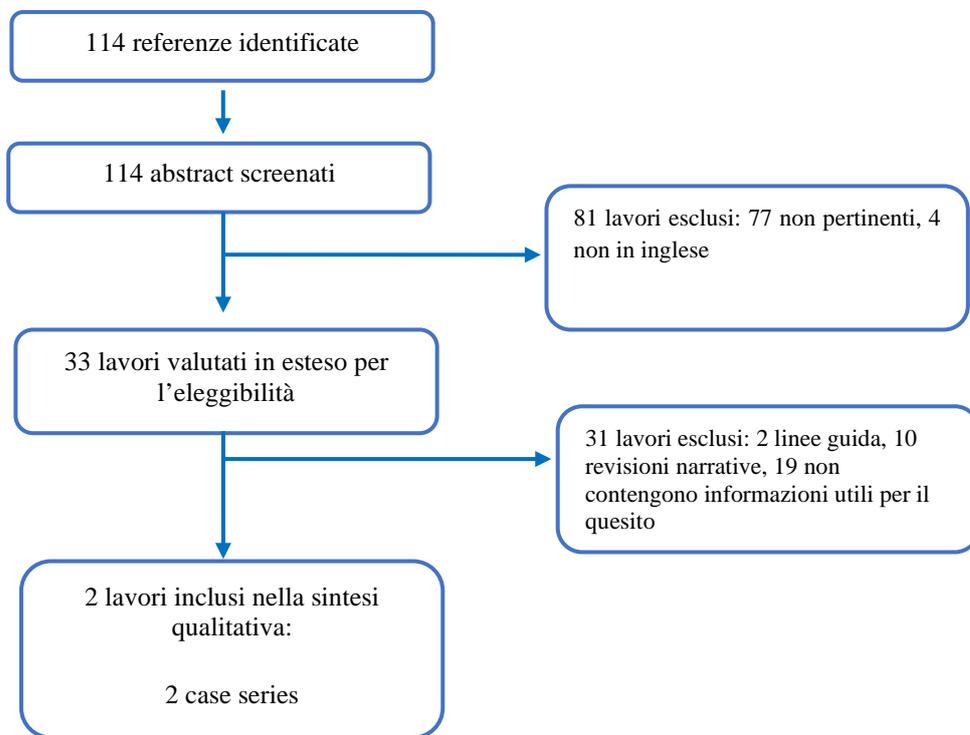
- and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Dec;79(6):1081-1088.
13. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Nov;19(Suppl 1):31-39.
 14. Larsabal M, Marti A, Jacquemin C, et al. Vitiligo-like lesions occurring in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies are clinically and biologically distinct from vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:863-70
 15. Min Lee CK, Li S, Tran DC, Zhu GA, Kim J, Kwong BY, Chang ALS. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Dec;79(6):1047-1052.
 16. Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol.* 2018 Jun;57(6):664-669.
 17. Tetzlaff MT, Nelson KC, Diab A, Staerckel GA, Nagarajan P, Torres-Cabala CA, Chasen BA, Wargo JA, Prieto VG, Amaria RN, Curry JL. Granulomatous/sarcoid-like lesions associated with checkpoint inhibitors: a marker of therapy response in a subset of melanoma patients. *J Immunother Cancer.* 2018 Feb 12;6(1):14.
 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, Santomaso 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. National Comprehensive Cancer Network. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 10;36(17):1714-1768.
 19. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.
 20. Dika E, Ravaoli GM, Fanti PA, Piraccini BM, Lambertini M, Chessa MA, Baraldi C, Ribero S, Andrea A, Melotti B, Patrizi A. Cutaneous adverse effects during ipilimumab treatment for metastatic melanoma: a prospective study. *Eur J Dermatol.* 2017 Jun 1;27(3):266-270.
 21. Hofmann L, Forscher A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Thomas I, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016 Jun;60:190-209.
 22. De Bock M, Hulstaert E, Kruse V, Brochez L. Psoriasis Vulgaris Exacerbation during Treatment with a PD-1 Checkpoint Inhibitor: Case Report and Literature Review. *Case Rep Dermatol.* 2018 Aug 9;10(2):190-197.
 23. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, Budde LE, Costa L, Davies M, Dunnington D, Ernstoff MS, Frigault M, Hoffner B, Hoimes CJ, Lacouture M, Locke F, Lunning M, Mohindra NA, Naidoo J, Olszanski AJ, Oluwole O, Patel SP, Reddy S, Ryder M, Santomaso B, Shofer S, Sosman JA, Wahidi M, Wang Y, Johnson-Chilla A, Scavone JL. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Mar 1;17(3):255-289.

Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA

STRINGA DI RICERCA

(("skin side effect"[Tiab] OR "skin toxicity"[Tiab] OR "cutaneous toxicity"[Tiab] OR "cutaneous side effect"[Tiab]) AND ("immune checkpoint inhibitor"[Tiab] OR "pembrolizumab"[Tiab] OR "ipilimumab"[Tiab])). ("Neoplasms" [Mesh] OR cancer* [tiab] OR tumor* [tiab]) AND (checkpoint inhibitor* [tiab] OR immune checkpoint inhibitor* [Tiab] OR checkpoint blockade [tiab] OR immune checkpoint blockade [Tiab] OR checkpoint inhibition [tiab] OR immune checkpoint inhibition [tiab] OR anti-CTLA4 [tiab] OR anti-CTLA-4 [tiab] OR CTLA4 blocker* OR CTLA-4 blocker* [Tiab] OR CTLA4 blockade [tiab] OR CTLA-4 blockade [tiab] OR CTLA4 inhibition [tiab] OR CTLA-4 inhibition [tiab] OR anti-PD1 [tiab] OR anti-PD-1 [tiab] OR PD1 blocker* [tiab] OR PD-1 blocker* [Tiab] OR PD1 inhibition [tiab] OR PD-1 inhibition [tiab] OR PDL1 blockade [Tiab] OR PD-L1 blockade [Tiab] OR anti-PDL1 [tiab] OR anti-PD-L1 [tiab] OR PDL1 blocker* [tiab] OR PD-L1 blocker* [Tiab] OR "nivolumab" [MeSH] OR nivolumab [tiab] OR Opdivo [tiab] OR "pembrolizumab" [Supplementary concept] OR pembrolizumab [tiab] OR Keytruda [tiab] OR "ipilimumab" [MeSH] OR ipilimumab [tiab] OR Yervoy [tiab] OR "atezolizumab" [Supplementary concept] OR atezolizumab [tiab] OR Tecentriq [tiab] OR "durvalumab" [Supplementary concept] OR durvalumab [tiab] OR Imfinzi [tiab] OR "avelumab" [Supplementary Concept] OR avelumab [tiab] OR Bavencio [tiab]) AND ("skin side effect"[Tiab] OR "skin toxicity"[Tiab] OR "cutaneous toxicity"[Tiab] OR "cutaneous side effect"[Tiab])

LOW-CHART PRISMA



6. Tossicità endocrina

6.1 Disordini della ghiandola tiroidea

6.1.1 Epidemiologia

I disordini della ghiandola tiroidea erano un evento molto raro nell'ambito delle possibili tossicità da immunoterapia in corso di trattamenti con citochine come IL2 ed interferoni, ma la loro incidenza è aumentata notevolmente con l'avvento degli ICI [1].

Le disfunzioni della ghiandola tiroidea in corso di immunoterapia possono essere raramente secondarie ad ipofisiti/disfunzioni della ghiandola pituitaria o più frequentemente primarie, che nella maggior parte dei casi sono conseguenti a tiroiditi [2].

In letteratura vengono descritti sia forme di ipertiroidismo che ipotiroidismo, per quanto quest'ultimo fra i due si verifichi molto più frequentemente. L'ipertiroidismo è spesso transitorio, legato alla fase infiammatoria iniziale della ghiandola, e frequentemente seguito da una fase di eutiroidismo o ipotiroidismo. Contrariamente l'ipotiroidismo, che si verifica in particolare in corso di trattamento con anti-PD-1/PD-L1, è spesso permanente [2,3,4].

Le conoscenze sui meccanismi alla base della patogenesi delle disfunzioni della ghiandola tiroidea in corso di ICI sono ancora scarse [1]. L'associazione tra le disfunzioni endocrine autoimmuni e la risposta al trattamento in corso di immunoterapia dei tumori con citochine (IL-2, interferon) suggerisce un meccanismo autoimmune mediato da linfociti T. L'attività di questi linfociti contro cellule self è compensata da meccanismi regolatori negativi di controllo che includono CTLA-4 e PD-1/PD-L1 [5]. Diversi studi suggeriscono l'ipotesi che sia l'ipertiroidismo che l'ipotiroidismo in corso di ICI rappresentino diverse manifestazioni della stessa entità patologica: una tiroidite distruttrice mediata da linfociti T citotossici contro la ghiandola tiroidea [3,6]. Polimorfismi di CTLA-4 e PD1/PDL1 sono associati a malattie autoimmuni della tiroide [7,8].

In una corte di 51 pazienti dello studio Keynote-001 affetti da NSCLC trattati con pembrolizumab si è documentato un incremento di anticorpi contro antigeni tiroidei nei pazienti che sviluppavano disfunzioni tiroidee e che richiedevano terapia sostitutiva, nell'80% dei casi, suggerendo la stessa eziopatogenesi per le patologie tiroidee autoimmuni e le disfunzioni della tiroide che si verificano come irAEs in corso di ICI [1,4]. Non è chiaro, tuttavia, se gli autoanticorpi anti-tiroide siano essi stessi la causa delle disfunzioni tiroidee o se siano invece il risultato di una risposta umorale agli antigeni tiroidei rilasciati durante la fase distruttiva della tiroidite [3].

Una meta-analisi di 38 studi clinici comprendenti 7551 pazienti, ha documentato che l'incidenza delle disfunzioni endocrine in corso di ICI si verifica prevalentemente sotto forma di ipotiroidismo e in maniera significativamente più alta in quelli trattati con terapia di combinazione anti CTLA-4 + anti PD-1/PD-L1 (13,2%) rispetto alla monoterapia con anti CTLA-4 (3,8%). Per quanto riguarda la monoterapia, l'incidenza delle disfunzioni tiroidee era più alta con gli anti-PD-1 che con gli anti CTLA-4. In particolare l'ipotiroidismo risulta essere la più frequente tossicità endocrina in corso di terapia con anti-PD-1 (7,0%) e anti-PD-L1 (3,9%). L'ipertiroidismo veniva registrato più frequentemente nei pazienti sottoposti a monoterapia con anti-PD-1 (3,1%) e nelle terapie di combinazione (8,0%), meno in corso di monoterapia con anti CTLA-4 (1,7%) e anti PD-L1 (0,6%) [9].

Una recente meta-analisi, che ha compreso 125 studi clinici e 20128 pazienti, relativa agli irAEs in corso di anti-PD-1/PD-L1, conferma il dato che le disfunzioni tiroidee rappresentano il tipo di tossicità endocrina più comune, verificandosi rispettivamente l'ipotiroidismo nel 6,07% e l'ipertiroidismo nel 2,82% dei casi. Solo raramente tuttavia si manifestano con una tossicità di grado ≥ 3 (circa il 2% delle forme di ipotiroidismo e

ipertiroidismo). Questo potrebbe essere in parte attribuito al monitoraggio frequente degli esami di funzione tiroidea (TSH, FT4) che viene raccomandato negli studi clinici e che consente il rilevamento delle disfunzioni tiroidee in una fase precoce, prima che la tossicità peggiori ad un grado severo [10].

Per quel che concerne il tempo di insorgenza delle disfunzioni tiroidee in corso di ICI vi sono alcune differenze tra trattamento con anti CTLA-4 e anti PD-1/PD-L1 in particolare:

- In una revisione retrospettiva di studi clinici che utilizzavano ipilimumab in monoterapia, l'ipotiroidismo primario si è presentato da cinque mesi a tre anni dopo il trattamento [11]
- In studi con farmaci anti PD1/PDL1 l'insorgenza dell'ipotiroidismo è stata segnalata già tre settimane dopo l'inizio del trattamento e fino a 10 mesi dopo, ma la maggior parte dei casi sembrano verificarsi entro il periodo compreso tra uno a tre mesi di terapia [2,3,4]

Bibliografia

1. J B A G Haanen F Carbonnel C Robert K M Kerr S Peters J Larkin K Jordan on behalf of the ESMO Guidelines Committee. "Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl_4, July 2017, Pages iv119–iv142
2. De Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. "Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab". *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4431–4439
3. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. "Pembrolizumab-induced thyroiditis: Comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms". *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2770–2780
4. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. "Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer". *Ann Oncol*. 2017;28(3):583–589
5. Monica Girotra, Aaron Hansen, Azeez Farooki, David J Byun, Le Min, Ben C Creelan, Margaret K Callahan, Michael B Atkins, Elad Sharon, Scott J Antonia, Pamela West, Amy E Gravell, and Investigational Drug Steering Committee (IDSC) Immunotherapy Task Force collaboration. "The Current Understanding of the Endocrine Effects From Immune Checkpoint Inhibitors and Recommendations for Management". *JNCI Cancer Spectr*. 2018 Jul; 2(3)
6. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, Diem S, Levine D, Mace C, Gore M, Larkin J. "Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma" *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Apr;86(4):614-620.
7. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. "Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations". *Nat Med*. 2014;20(12):1410–1416
8. Mitchell AL, Cordell HJ, Soemedi R, et al. "Programmed death ligand 1 (PD-L1) gene variants contribute to autoimmune Addison's disease and Graves' disease susceptibility". *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):5139–5145.
9. Romualdo Barroso-Sousa, William T. Barry, Ana C. Garrido-Castro, F. Stephen Hodi, Le Min, MD, Ian E. Krop, and Sara M. Tolane. "Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis". *JAMA Oncol*. 2018 Feb; 4(2): 173–182.
10. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, Shen C, Duma N, Vera Aguilera J, Chintakuntlawar A, Price KA, Molina JR, Pagliaro LC, Halfdanarson TR, Grothey A, Markovic SN, Nowakowski GS, Ansell SM, Wang ML. "Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis". *JAMA Oncol*. 2019 Apr 25
11. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. "Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: A comprehensive retrospective review from a single institution". *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(2):371–381.

6.1.2 Diagnosi

I seguenti sintomi possono essere suggestivi di un disordine della tiroide [1]:

- Aumento o riduzione della frequenza del battito cardiaco
- Sudorazione profusa
- Estrema stanchezza o debolezza
- Dolori muscolari
- Aumento o perdita di peso
- Cambiamenti di umore o di comportamento, quali nervosismo, irritabilità, perdita di memoria
- Sentire freddo
- Crampi muscolari
- Costipazione o diarrea.

Prima dell'inizio della terapia con ICI sarebbe utile consigliare al paziente e ai caregivers di informare il curante in merito alla comparsa di tali alterazioni. Tutti questi sintomi infatti possono essere espressione di una disfunzione della ghiandola tiroidea al basale e in corso di ICI. In caso di comparsa di tali alterazioni, può essere utile eseguire test di funzionalità tiroidea quanto prima (TSH, FT4). Se vi sono evidenze di ipotiroidismo o tireotossicosi primari, gli auto-anticorpi della tiroide possono essere dosati in aggiunta ai suddetti test di funzione tiroidea [2].

Per quanto riguarda l'iter diagnostico della tossicità tiroidea, tenuto conto delle linee guida ASCO di cui viene fatto l'endorsement (vedi capitolo 2.1) [1], il panel suggerisce di eseguire i seguenti accertamenti:

- monitoraggio di TSH ed FT4 ogni 4-6 settimane (vedi capitolo 3)
- monitoraggio più stretto di TSH e FT4 (ogni 2-3 settimane) nei pazienti che hanno sviluppato tiroidite e ipertiroidismo, al fine di identificare precocemente la transizione alla fase di ipotiroidismo successiva
- dosaggio degli anticorpi antirecettore TSH (TRAb) solo in presenza di segni clinici/sospetto di M. di Graves [1].

Tabella 6.1 – Classificazione della gravità della tossicità tiroidea secondo NCI-CTCAE 5.0 [3]

Evento	G1	G2	G3	G4
Ipotiroidismo	Asintomatico; solo osservazione clinico-diagnostica; intervento non indicato	Sintomatico; indicata terapia con ormoni tiroidei; limitazione nelle ADL strumentali	Sintomi severi; limitazione nelle ADL primarie; indicata ospedalizzazione	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente
Ipertiroidismo	Asintomatico; solo osservazione clinico-diagnostica; intervento non indicato	Sintomatico; indicata terapia soppressiva; limitazione nelle ADL strumentali	Sintomi severi; limitazione nelle ADL primarie; indicata ospedalizzazione	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente

ADL: activity of daily life; ADL strumentali: attività strumentali della vita quotidiana quali preparare da mangiare, fare la spesa o acquistare i vestiti, usare il telefono, gestire il danaro etc; ADL primarie: attività della vita quotidiana relative alla cura della persona, come lavarsi, vestirsi, alimentarsi autonomamente, andare in bagno, assumere i farmaci e non essere confinato nel letto

Bibliografia

1. 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; National Comprehensive Cancer Network. "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
2. Monica Girotra, Aaron Hansen, Azeez Farooki, David J Byun, Le Min, Ben C Creelan, Margaret K Callahan, Michael B Atkins, Elad Sharon, Scott J Antonia, Pamela West, Amy E Gravell, and Investigational Drug Steering Committee (IDSC) Immunotherapy Task Force collaboration. "The Current Understanding of the Endocrine Effects From Immune Checkpoint Inhibitors and Recommendations for Management". *JNCI Cancer Spectr*. 2018 Jul; 2(3)
3. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.

6.1.3 Gestione della tossicità tiroidea

QUESITO CLINICO 1

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestino un ipotiroidismo immunocorrelato di grado G1, la prosecuzione dell'immunoterapia in corso senza ulteriori accorgimenti terapeutici è raccomandata?

I dati disponibili in letteratura derivano per lo più da studi osservazionali retrospettivi di singole istituzioni, nonché da revisioni della letteratura. Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione sulla possibilità di proseguire ICI a fronte dell'insorgenza di ipotiroidismo immunocorrelato di grado 1 o sub-clinico senza ulteriori accorgimenti terapeutici.

Uno studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2018 da Villa *et al.*, ha analizzato 388 pazienti sottoposti dal 2009 al 2016 a vari tipi di ICI presso l'UCLA Health Center con l'obiettivo di descrivere la frequenza e le caratteristiche cliniche degli irAEs endocrinologici in corso di ICI. In totale, 43 pazienti hanno manifestato disfunzioni della ghiandola tiroidea. Nella maggioranza dei casi (21 pazienti), il quadro si è manifestato sotto forma di ipotiroidismo sub-clinico per il quale non è stata adottata nessun trattamento né sospesa ICI in corso [1].

Nel 2017 Morganstein *et al.* hanno pubblicato i risultati di un altro studio osservazionale retrospettivo che ha coinvolto pazienti affetti da melanoma che avevano ricevuto a vario titolo (nell'ambito di studi clinici, EAP o routinaria pratica clinica) un trattamento con anti CTLA-4, anti-PD-1 o trattamento di combinazione degli stessi, divisi in 3 coorti, per un numero complessivo di 190 pazienti seguiti dal 2011 al 2015 presso il Royal Marsden Hospital di Londra. Obiettivo dello studio era quello di descrivere la frequenza e il decorso clinico delle disfunzioni della ghiandola tiroidea in corso di ICI in pazienti affetti da melanoma. 56 pazienti hanno manifestato delle anomalie della ghiandola tiroidea. In 15 pazienti è stato diagnosticato un quadro di ipotiroidismo sub clinico che non ha richiesto in nessun caso né la sospensione di ICI né trattamento ormonale sostitutivo con levotiroxina [2].

Nel 2018 sono stati pubblicati i risultati di uno studio osservazionale retrospettivo condotto presso il Moores Cancer Center dell'Università di San Diego California. Lo studio ha valutato 285 pazienti sottoposti ad ICI presso suddetta Istituzione dal 2010 al 2016 con l'obiettivo di documentare l'incidenza di anomalie degli esami di funzione tiroidea (TFT) in corso di ICI. Globalmente, 76 pazienti hanno manifestato un'alterazione degli esami di funzionalità tiroidea (TFTs) di nuova insorgenza in corso di ICI. In 20 pazienti si è documentato un quadro di ipotiroidismo sub-clinico G1. In nessun caso è stato necessario prendere provvedimenti terapeutici [3].

Limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che si tratta di studi retrospettivi e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

Nel 2016 è stata pubblicata da Gonzales-Rodriguez *et al.* una revisione della letteratura, che ha incluso studi clinici di immunoterapia in pazienti affetti da neoplasia, pubblicati prima del 2015 su PubMed e MEDLINE con l'obiettivo di descrivere le tossicità endocrine in corso di ICI. La revisione ha incluso 42 studi clinici di fase I, 6 di fase I/II, 26 di fase II, 1 di fase IIIb/IV, 1 di fase IV e 1 EAP. Alla luce di tale revisione gli autori consigliano, in caso di ipotiroidismo sub clinico, di non intraprendere alcun trattamento ormonale sostitutivo ma di proseguire stretto monitoraggio dei TFTs con l'eccezione dei pazienti con cardiopatie e anamnesi positiva per scompenso cardiaco, in cui suggeriscono di eseguire una consulenza endocrinologica e prendere in considerazione una terapia sostitutiva con basse dosi di levotiroxina fino ad ottenere livelli normali di TSH [4].

È importante sottolineare che qualora al basale/durante il trattamento con ICI si rilevino bassi livelli di TSH e bassi livelli di FT4, deve essere sospettato un ipotiroidismo secondario a disordini della ghiandola pituitaria che deve essere pertanto indagato e trattato diversamente da quanto riportato in questo capitolo.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi con ipotiroidismo da ICI di grado 1 (paziente asintomatico o TSH<10 mIU/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	Positiva forte

QUESITO CLINICO 2

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori e che manifestano un ipotiroidismo immunocorrelato di grado 2, la prosecuzione dell'immunoterapia in corso con l'introduzione di terapia sostitutiva con levotiroxina è raccomandata?

I dati disponibili in letteratura derivano per lo più da studi osservazionali retrospettivi o prospettici di singole Istituzioni, nonché case series e revisioni della letteratura. Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione sulla possibilità di introdurre terapia sostitutiva con levotiroxina e proseguire ICI a fronte dell'insorgenza di ipotiroidismo immunocorrelato di grado G2.

Uno studio osservazionale retrospettivo pubblicato da Iyer *et al.* nel 2018, ha valutato 675 pazienti trattati con ICI tra il 2014 e il 2016 presso MD Anderson Cancer Center University of Texas. Obiettivo dello studio era quello di descrivere l'evoluzione dei quadri di tiroidite insorti durante ICI. Dei 675 pazienti valutati 56 (8,5%) hanno manifestato delle disfunzioni della ghiandola tiroidea. Di questi 13 pazienti sono stati esclusi in quanto presentavano preesistenti disfunzioni tiroidee. 43 pazienti sono stati quindi inclusi nell'analisi finale. Di questi, 43 pazienti tutti hanno sviluppato un quadro di tiroidite, per lo più asintomatica durante la fase di tireotossicosi della durata mediana di 5.3 mesi, evoluta nella maggior parte dei casi in ipotiroidismo conclamato che ha richiesto in 37 pazienti una terapia sostitutiva con levotiroxina (dose mediana 1,2 mcg/Kg) proseguita per un tempo mediano di 17,63 mesi dall'inizio di ICI [5].

Nello studio osservazionale retrospettivo sopracitato pubblicato nel 2018 da Villa *et al.*, condotto presso l'UCLA Health Center sono stati descritti anche 10 casi di ipotiroidismo conclamato; in 9 casi è stata intrapresa terapia sostitutiva con levotiroxina. I pazienti non avevano eseguito ulteriori accertamenti ad eccezione del dosaggio periodico di TSH e FT4 al fine di titolare la dose della terapia sostitutiva [1].

Nello studio pubblicato da Morganstein *et al.* nel 2017 e precedentemente riportato sono stati registrati 11 casi di ipotiroidismo conclamato che in 7 casi ha richiesto trattamento con levotiroxina [4].

Nello studio osservazionale retrospettivo condotto presso il Moores Cancer Center dell'Università di San Diego California e pubblicato da Patel N.S. nel 2018, già citato in precedenza, dei 76 pazienti che avevano sperimentato un'alterazione degli TFTs, in 20 casi si era documentato un quadro di ipotiroidismo primario conclamato che nella maggior parte dei casi è stato gestito con l'inizio di terapia sostitutiva con levotiroxina con conseguente ripristino dello stato di eutiroidismo (17/20 pazienti) [3].

Nel 2018 Scott *et al.* hanno pubblicato i risultati di uno studio osservazionale prospettico condotto presso il Melanoma Institute Australia che ha arruolato da Aprile 2014 ad Ottobre 2015 177 pazienti affetti da melanoma e trattati con ICI. Obiettivo dello studio era quello di documentare incidenza, evoluzione e management delle tossicità endocrine in corso di ICI. In totale 31 pazienti hanno sviluppato una tossicità endocrina immunorelata; nella maggior parte dei casi (24 pazienti) era rappresentata da una disfunzione della ghiandola tiroidea. Tutti i pazienti sono stati valutati da uno specialista endocrinologo.

Complessivamente sono stati documentati 12 casi di ipotiroidismo. A differenza di alcuni dei dati sopracitati, tutti i 12 pazienti sono stati avviati a terapia sostitutiva con levotiroxina sia che il quadro fosse sub-clinico o conclamato. Il trattamento è stato proseguito in modo permanente [6].

Nello studio osservazionale retrospettivo pubblicato da Garon-Czmlil *et al.* nel 2018 sono stati riportati i casi di tiroidite in corso di ICI registrati nel database di farmacovigilanza nazionale francese fino ad Aprile 2017. Globalmente sono stati riportati 110 casi di tiroidite in corso di ICI; di questi in 50 casi è stato segnalato un ipotiroidismo di grado 2, nella maggior parte dei casi asintomatico. Il provvedimento terapeutico più frequentemente segnalato in corso di irAEs è stato l'inizio di terapia sostitutiva con levotiroxina nel 57% dei pazienti, che ha determinato nel 19% dei casi la risoluzione della tossicità. Limite di questo studio, oltre che la natura retrospettiva della raccolta dei dati comune a tutte le pubblicazioni sopracitate, è quello che spesso tossicità lievi e/o attese non vengono segnalate alla farmacovigilanza [7].

Nel 2018 Ramos-Levi *et al.* hanno pubblicato i risultati di uno studio osservazionale retrospettivo condotto presso l'Ospedale Universitario La Princesa di Madrid in pazienti sottoposti a terapia con Nivolumab con l'obiettivo di descrivere le tossicità endocrine in corso di ICI. Sono stati studiati 40 pazienti sottoposti a Nivolumab dal 2016 al 2017. Di questi, 9 hanno sviluppato ipotiroidismo, inteso come incremento di TSH > 5 mIU/l, in tutti i casi asintomatico. Non è stata riportata distinzione tra tossicità di grado 1 e grado 2. In tutti i casi è stata impostata terapia sostitutiva con levotiroxina [8].

Orlov *et al.* hanno riportato nel 2015 una serie di 10 casi relativi a pazienti che avevano sviluppato tiroidite in corso di immunoterapia con anti-PD-1 trattati nell'ambito di studi clinici presso Mt. Sinai Hospital di Toronto. Tutti e 10 i pazienti hanno sviluppato un quadro di ipotiroidismo, in 6 casi preceduto da una transitoria fase di ipertiroidismo. Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia sostitutiva con levotiroxina per almeno 6 mesi, senza necessità di sospendere ICI in corso [9].

Come già sottolineato in precedenza, il limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che si tratta di studi osservazionali, per lo più retrospettivi e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

La revisione della letteratura di Gonzales-Rodriguez sopra riportata suggerisce l'indicazione a terapia sostitutiva con levotiroxina (1,6 mcg/Kg/die, titolandola ogni 4-8 settimane con dosaggio di TSH fino a normalizzazione degli esami di funzione tiroidea) nei casi di ipotiroidismo conclamato (TSH > 10 mIU/L e basso FT4). Viene consigliata come opzionale una consulenza endocrinologica e raccomandato nei pazienti anziani o fragili/con comorbidità cardiologiche di iniziare la terapia sostitutiva con dosi più basse (25-50 mcg/die, titolando anche in questo caso la terapia ogni 4-8 settimane con dosaggio di TSH fino a normalizzazione degli esami di funzione tiroidea) [4].

È importante sottolineare che qualora nel paziente sintomatico si rilevino bassi livelli di TSH e bassi livelli di FT4, deve essere sospettato un ipotiroidismo secondario a disordini della ghiandola pituitaria; questa situazione va esclusa prima di eventuale inizio di terapia sostitutiva con levotiroxina e il paziente deve essere studiato/trattato diversamente da quanto riportato in questo capitolo.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi con ipotiroidismo da ICI di grado G2 (sintomi moderati, TSH persistentemente elevato >10 mIU/L), la prosecuzione dell'immunoterapia con l'introduzione di terapia sostitutiva con levotiroxina dovrebbe essere presa in considerazione.	Positiva forte

QUESITO CLINICO 3

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori e che manifestano un ipotiroidismo immunocorrelato di grado G3-4, la sospensione dell'immunoterapia fino a risoluzione dei sintomi con adeguata supplementazione è raccomandata?

Solo raramente in corso di ICI si manifestano quadri di tossicità tiroidea di grado 3-4 (circa nel 2% dei casi di disordini della ghiandola tiroidea), come riportato da una recente meta-analisi, che ha compreso 125 studi clinici e 20128 pazienti. Questo potrebbe essere in parte attribuito al monitoraggio frequente degli esami di funzione tiroidea (TSH, FT4) che viene raccomandato negli studi clinici e che consente il rilevamento precoce delle disfunzioni tiroidee prima che peggiorino ad un grado maggiore [10]. Negli studi osservazionali retrospettivi/prospettici e le serie di casi revisionati per la stesura di questa linea guida non sono stati descritti casi di ipotiroidismo severo che abbiano richiesto la sospensione del trattamento e/o l'ospedalizzazione del paziente.

La revisione della letteratura di Gonzales-Rodriguez sopra riportata suggerisce, nei rari casi di disordini della ghiandola tiroidea di grado grave con pericolo di vita (coma mixedematoso), di sospendere ICI, per poi ripristinarlo una volta ottenuto un controllo del quadro clinico [4].

Come già sottolineato in precedenza il limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che si tratta di studi osservazionali, per lo più retrospettivi e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	Nei pazienti affetti da tumori solidi con ipotiroidismo da ICI di grado 3-4 (sintomi severi, conseguenze potenzialmente letali), la sospensione dell'immunoterapia fino a risoluzione dei sintomi con adeguata supplementazione (terapia sostitutiva con levotiroxina come per G2, eventuale terapia sostitutiva ev se sintomi di mixedema) può essere presa in considerazione.	Positiva debole

QUESITO CLINICO 4

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano un ipertiroidismo immunocorrelato di grado 1, la prosecuzione dell'immunoterapia in corso senza ulteriori accorgimenti terapeutici è raccomandata?

I dati disponibili in letteratura derivano per lo più da studi osservazionali retrospettivi e prospettici di singole Istituzioni, nonché da case series e revisioni della letteratura. Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione sulla possibilità di proseguire ICI a fronte dell'insorgenza di ipertiroidismo immunocorrelato di grado 1 o sub clinico senza ulteriori accorgimenti terapeutici.

Nello studio osservazionale retrospettivo pubblicato da Iyer *et. al.* nel 2018, condotto presso l'MD Anderson Cancer Center University of Texas e sopraccitato, dei 43 inclusi nell'analisi finale il 67% ha manifestato un quadro iniziale di tiroidite asintomatica con una fase di ipertiroidismo subclinico evoluta, nella maggior parte dei casi, in un secondario ipotiroidismo trattato una terapia sostitutiva con levotiroxina. Nessuno dei pazienti nella fase di ipertiroidismo subclinico ha sospeso il trattamento e/o richiesto accorgimenti terapeutici ulteriori per cui gli autori suggeriscono, in questa condizione, solo stretto monitoraggio di sintomi e di TFTs al fine di identificare la transizione alla fase di ipotiroidismo per impostare terapia sostitutiva [5].

Nello studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2018 da Villa *et al.*, sopra citato, dei 43 pazienti che hanno manifestato disfunzioni della ghiandola tiroidea in 3 casi è stato registrato un quadro di ipertiroidismo subclinico. In nessun caso è stata impostata alcun tipo di terapia e/o un diverso workup diagnostico [1].

Nello studio pubblicato da Morganstein *et al.* nel 2017 e precedentemente riportato dei 56 pazienti, che hanno sviluppato alterazioni tiroidee, in 30 di essi si è manifestato un quadro di iniziale ipertiroidismo sub clinico che in nessun caso ha richiesto sospensione di ICI e/o impostazione di trattamenti ulteriori durante questa fase (beta bloccanti e/o tionamidi)[2].

Nello studio osservazionale retrospettivo condotto presso il Moores Cancer Center dell'Università di San Diego California e pubblicato da Patel *et al.* nel 2018, già citato in precedenza, dei 76 pazienti che avevano sperimentato un'alterazione degli TFTs, 7 hanno manifestato un quadro di ipertiroidismo G1 e in nessun caso è stata intrapresa terapia medica per questa condizione [3].

Nello studio osservazionale prospettico condotto presso il Melanoma Institute Australia pubblicato da Scott *et al.*, sopra riportato, dei 24 pazienti che hanno sviluppato disfunzioni della ghiandola tiroidea in corso di ICI, 21 hanno manifestato una fase iniziale di ipertiroidismo, che nel 57% dei casi è evoluto in maniera asintomatica e non ha richiesto alcun trattamento [6].

O'Malley *et al.* hanno riportato nel 2017 una serie di 9 casi relativi a pazienti che avevano sviluppato disfunzioni tiroidee in corso di immunoterapia con Nivolumab, trattati presso Mt. Sinai Hospital di NY. In 5 casi si è verificata una fase di ipertiroidismo subclinico che non ha richiesto in nessun caso ulteriore trattamento [11].

Come già sottolineato in precedenza il limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che si tratta di studi osservazionali, per lo più retrospettivi e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi con ipertiroidismo da ICI di grado 1 (paziente asintomatico), 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/ipotiroidismi dalle forme di ipertiroidismo persistente, dovrebbe essere preso in considerazione	Positiva forte

QUESITO CLINICO 5

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano un ipertiroidismo immunocorrelato di grado 2, la prosecuzione dell'immunoterapia in corso con l'introduzione di terapia con beta bloccanti per il controllo dei sintomi (atenololo,propranololo) è raccomandata?

I dati disponibili in letteratura derivano per lo più da studi osservazionali retrospettivi e prospettici di singole Istituzioni, nonché da case series e revisioni della letteratura. Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione sulla possibilità di proseguire ICI a fronte dell'insorgenza di ipertiroidismo immunocorrelato di grado 2 con l'introduzione di beta bloccanti per il controllo dei sintomi.

Nello studio osservazionale retrospettivo pubblicato da Iyer *et al.* del 2018, condotto presso l'MD Anderson Cancer Center University of Texas e sopraccitato, dei 43 pazienti inclusi nell'analisi finale, 14 erano sintomatici durante la fase iniziale di ipertiroidismo. In particolare lamentavano cardiopalmo e meno frequentemente tremori, perdita di peso, intolleranza al caldo ed astenia. La terapia con ICI non è stata discontinuata in nessun paziente, e la gestione con beta bloccanti è stata sufficiente ad eccezione di 2 casi di tossicità di grado superiore in cui l'ICI è stato sospeso e ripristinato alla risoluzione del quadro [5].

Nello studio pubblicato da Morganstein *et al.* nel 2017 e sopra citato, dei 56 pazienti che hanno sviluppato alterazioni tiroidee, 6 hanno manifestato un quadro di franco ipertiroidismo che in 4 casi ha richiesto l'utilizzo di beta-bloccanti per il controllo dei sintomi. In nessun caso l'ICI è stato sospeso e/o sono stati

somministrati tionamidi. In 4 casi, dopo questa iniziale fase di ipertiroidismo, il quadro è evoluto verso l'ipotiroidismo che ha richiesto l'impostazione di terapia sostitutiva con levotiroxina. Nei restanti 2 casi si è ripristinato un quadro di eutiroidismo senza necessità di terapia sostitutiva. In entrambi i casi i pazienti avevano ricevuto terapia steroidea ad alte dosi per la gestione di irAEs concomitanti (colite ed epatite), facendo ipotizzare un ruolo per gli steroidi nel prevenire l'ipotiroidismo in corso di ICI, che spesso ha carattere permanente. Chiaramente alla luce del limitato numero di casi non si può esprimere una raccomandazione all'uso routinario di steroidi ad alte dosi con questo intento [2].

Nello studio osservazionale retrospettivo condotto presso il Moores Cancer Center dell'Università di San Diego California e pubblicato da Patel *et al.* nel 2018 già citato in precedenza, dei 76 pazienti che avevano sperimentato un'alterazione degli TFTs, 7 hanno manifestato un quadro di ipertiroidismo G2 per il trattamento del quale, contrariamente a quanto riportato negli studi precedenti e in buona parte della letteratura, hanno ricevuto terapia con tionamidi e proseguito ICI [3].

Nello studio osservazionale prospettico condotto presso il Melanoma Institute Australia pubblicato da Scott *et al.* sopra riportato, dei 24 pazienti che hanno sviluppato disfunzioni della ghiandola tiroidea in corso di ICI, 21 hanno manifestato una fase iniziale di ipertiroidismo; di questi, 9 pazienti erano sintomatici e hanno ricevuto rispettivamente: in 4 casi trattamento con associazione di tionamidi e beta-bloccanti, e nei restanti 5 casi solo beta-bloccanti. L'utilizzo di tionamidi non ha determinato né una riduzione del tempo di risoluzione della fase di ipertiroidismo né ha modificato la successiva insorgenza di ipotiroidismo rispetto al gruppo di pazienti che non hanno ricevuto questa classe di farmaci [6].

Nello studio osservazionale retrospettivo pubblicato da Garon-Czmlil *et al.* nel 2018, già citato in precedenza, e che ha riportato i casi di tiroidite in corso di ICI registrati nel database di farmacovigilanza nazionale francese fino ad Aprile 2017, dei 110 casi di tiroidite in corso di ICI, 37 pazienti hanno sperimentato un ipertiroidismo di grado 2. Nella maggior parte dei pazienti, la terapia con ICI è stata proseguita con il supporto di beta-bloccanti per i pazienti intolleranti ai sintomi dell'ipertiroidismo. Le tionamidi sono state utilizzate raramente e solo nei primi casi riportati nel registro, quando questo tipo di irAE era poco conosciuto, o in presenza di sintomi oculari compatibili con M. di Graves [7].

Orlov *et al.* hanno riportato nel 2015 una serie di 10 casi relativi a pazienti che avevano sviluppato tiroidite in corso di immunoterapia con anti-PD-1 trattati nell'ambito di studi clinici presso il Mt. Sinai Hospital di Toronto. In questa serie, 6 pazienti hanno presentato un quadro transitorio iniziale di tireotossicosi che ha richiesto l'utilizzo di temporaneo di beta bloccanti per il controllo dei sintomi. In nessun caso è stata sospesa la terapia con ICI [9].

Come già sottolineato in precedenza il limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che si tratta di studi osservazionali, per lo più retrospettivi e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

La revisione della letteratura di Gonzales-Rodriguez, sopra riportata, suggerisce, in presenza di ipertiroidismo G2, di prendere in considerazione una consulenza endocrinologica, in particolare se si sospetta M. di Graves. La diagnosi differenziale tra le diverse cause di tireotossicosi e la loro gestione è infatti più difficoltosa. Quindi, a differenza delle forme di ipotiroidismo in cui spesso gli oncologi dopo adeguata formazione possono nella maggior parte dei casi diagnosticarle e gestirle, in queste forme bisogna considerare una consulenza endocrinologica. Per quel che concerne il trattamento di queste forme di irAEs gli autori pongono indicazione, anche se l'ipertiroidismo è spesso transitorio (per lo più in corso di tiroidite destrutturante che evolve rapidamente nel giro di poche settimane in forme di ipotiroidismo), all'uso di beta bloccanti nei pazienti sintomatici [4].

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori e che manifestano un ipertiroidismo immunocorrelato di grado G2 (sintomi lievi), la prosecuzione dell'immunoterapia in corso può essere presa in considerazione associata all'introduzione di terapia con beta bloccanti per il controllo dei sintomi (atenololo,propanololo) come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa alla sua sospensione fino a risoluzione dei sintomi	Positiva debole

QUESITO CLINICO 6

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano un ipertiroidismo immunocorrelato di grado 3-4, la sospensione dell'immunoterapia fino a risoluzione dei sintomi con eventuale introduzione di terapia con steroidi o tionamidi è raccomandata?

Solo raramente in corso di ICI si manifestano quadri di tossicità tiroidea di grado 3-4 (circa nel 2% dei casi di disordini della ghiandola tiroidea) come riportato da una recente meta-analisi, che ha compreso 125 studi clinici e 20128 pazienti. Questo potrebbe essere in parte attribuito al monitoraggio frequente degli esami di funzione tiroidea (TSH, FT4) che viene raccomandato negli studi clinici e che consente precocemente il rilevamento delle disfunzioni tiroidee prima che peggiorino ad un grado superiore [10].

I dati disponibili in letteratura derivano per lo più da studi osservazionali retrospettivi di singole Istituzioni e revisioni della letteratura. Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione sulla necessità di sospendere ICI a fronte dell'insorgenza di ipertiroidismo immunocorrelato di grado 3-4 fino a risoluzione dei sintomi con eventuale l'introduzione di tionamidi e steroidi per il controllo dei sintomi.

Nello studio osservazionale retrospettivo pubblicato da Iyer *et al.* del 2018 condotto presso l'MD Anderson Cancer Center University of Texas e sopraccitato, dei 43 pazienti inclusi nell'analisi finale, 14 erano sintomatici durante la fase iniziale di ipertiroidismo; in 2 casi si è manifestato un quadro di fibrillazione atriale ad alta frequenza per cui la terapia con ICI è stata sospesa e ripristinata alla risoluzione del quadro [5].

Nello studio osservazionale retrospettivo condotto presso l'Ospedale Universitario La Princesa di Madrid in pazienti sottoposti a terapia con Nivolumab pubblicato nel 2018 da Ramos-Levi *et al.*, sopra citato, 9 pazienti su 40 hanno sviluppato disordini della ghiandola tiroidea. Solo in 1 caso, che aveva sviluppato ipertiroidismo di grado 3, è stata necessaria la sospensione temporanea di ICI, contestualmente a terapia sintomatica [8].

Nel 2018 Sagiv *et al.* hanno pubblicato i risultati di uno studio osservazionale retrospettivo, che aveva l'obiettivo di descrivere i casi di oftalmopatia correlata a tireopatie in corso di ICI presso l'MD Anderson Cancer Center University of Texas. Sono stati descritti 3 casi, 2 dei quali con contestuale diagnosi di M. di Graves. In tutti i casi sono stati utilizzati steroidi ad alte dosi con rapida risoluzione del quadro. In nessun caso è stata necessaria la sospensione di ICI [12].

Come già sottolineato in precedenza il limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che si tratta di studi osservazionali retrospettivi e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

La revisione della letteratura di Gonzales-Rodriguez, sopra riportata, suggerisce, in presenza dei rari di ipertiroidismo G3-4, che il trattamento con ICI vada sospeso momentaneamente fino a risoluzione dei sintomi. Viene suggerito, inoltre, nei casi più severi di oftalmopatia legata a M. di Graves l'utilizzo di steroidi ad alte dosi [4].

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	In pazienti affetti da tumori solidi che manifestano un ipertiroidismo da ICI di grado 3-4, la sospensione dell'immunoterapia fino a risoluzione dei sintomi può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, contestualmente a terapia steroidea e/o con tionamidi, in particolare in pazienti con M. di Graves	Positiva debole

Bibliografia

- Villa NM, Farahmand A, Du L, Yeh MW, Smooke-Praw S, Ribas A, Chmielowski B, Cherry G, Leung AM. "Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies". Clin Endocrinol (Oxf). 2018 Feb;88(2):327-332
- Morganstein DL, Lai Z, Spain L, Diem S, Levine D, Mace C, Gore M, Larkin J. "Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma" Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Apr;86(4):614-620.
- Patel NS, Oury A, Daniels GA, Bazhenova L, Patel SP. "Incidence of Thyroid Function Test Abnormalities in Patients Receiving Immune-Checkpoint Inhibitors for Cancer Treatment". Oncologist. 2018 Oct;23(10):1236-1241.
- González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D; Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). "Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events". Oncologist. 2016 Jul;21(7):804-16.
- Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, Hu MI, Thosani S, Lavis VR, Busaidy NL, Subudhi SK, Diab A, Dadu R. "Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors". Thyroid. 2018 Oct;28(10):1243-1251.
- Scott ES, Long GV, Guminski A, Clifton-Bligh RJ, Menzies AM, Tsang VH. "The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma". Eur J Endocrinol. 2018 Feb;178(2):173-180.
- Garon-Czml J, Petitpain N, Rouby F, Sassier M, Babai S, Yelehe-Okouma M, Weryha G, Klein M, Gillet P. "Thyroiditis and immune check point inhibitors: the post-marketing experience using the French National Pharmacovigilance database". Fundam Clin Pharmacol. 2019 Apr;33(2):241-249.
- Ramos-Levi AM, Rogado J, Sanchez-Torres JM, Colomer R, Marazuela M. "Nivolumab-induced thyroid dysfunction in patients with lung cancer". Endocrinol Diabetes Nutr. 2019 Jan;66(1):26-34.
- Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. "Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies". J Clin Endocrinol Metab. 2015 May;100(5):1738-41.
- Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, Shen C, Duma N, Vera Aguilera J, Chintakuntlawar A, Price KA, Molina JR, Pagliaro LC, Halfdanarson TR, Grothey A, Markovic SN, Nowakowski GS, Ansell SM, Wang ML. "Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis". JAMA Oncol. 2019 Apr 25
- O'Malley G, Lee HJ, Parekh S, Galsky MD, Smith CB, Friedlander P, Yanagisawa RT, Gallagher EJ. "Rapid evolution of thyroid dysfunction in patients treated with nivolumab". Endocr Pract. 2017 Oct;23(10):1223-1231.
- Sagiv O, Kandl TJ, Thakar SD, Thuro BA, Busaidy NL, Cabanillas M, Jimenez C, Dadu R, Graham PH, Debnam JM, Esmaeli B. "Extraocular Muscle Enlargement and Thyroid Eye Disease-like Orbital Inflammation Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Cancer Patients". Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2019 Jan/Feb;35(1):50-52.

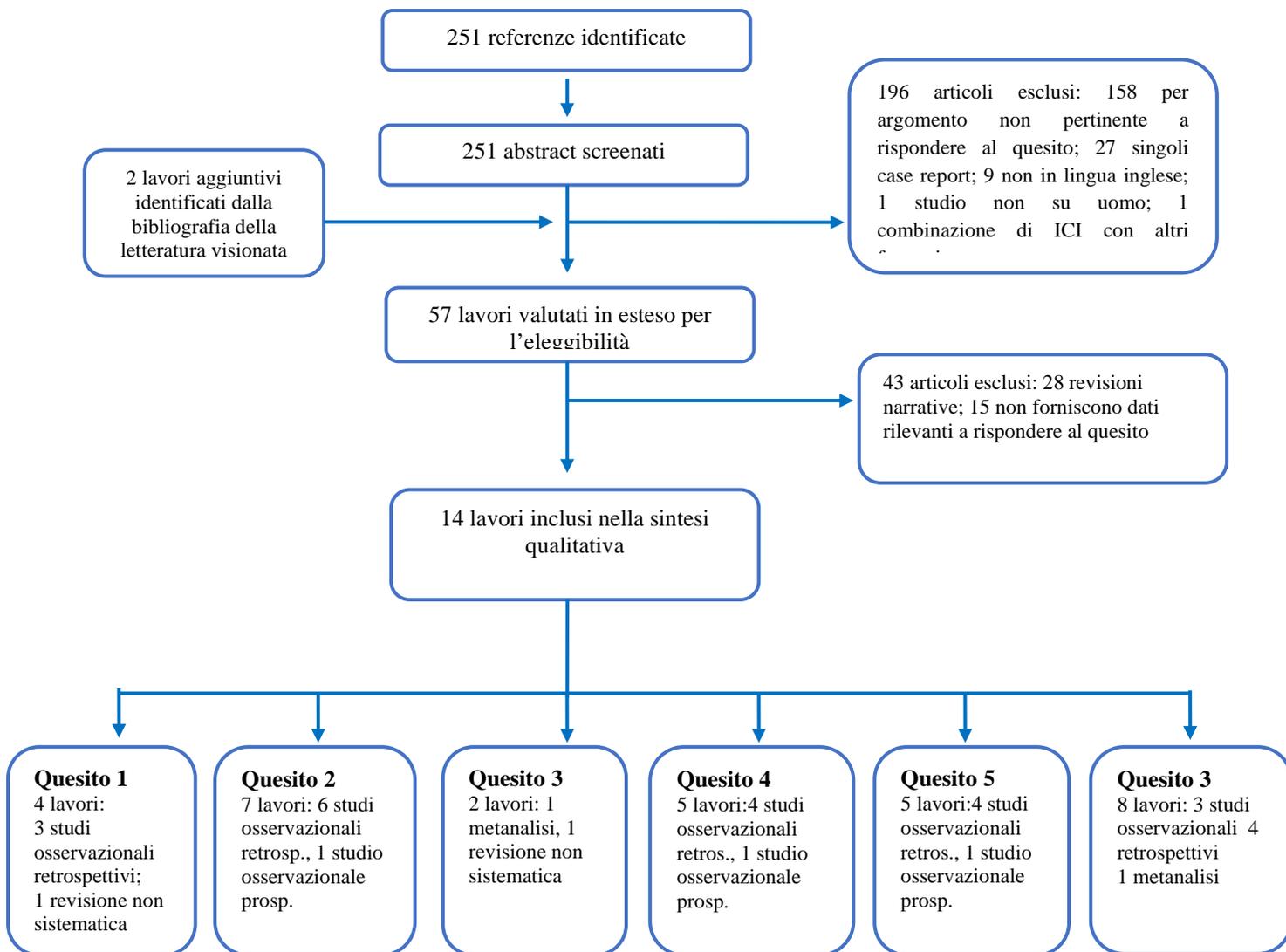
Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA

STRINGA DI RICERCA

((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR

Carcinoma*[Title/Abstract]) AND ((((((((((("Immune checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR "Ipilimumab"[Mesh]) OR (((("Immune checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR ("CTLA-4"[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract]) AND thyroiditis) OR thyroid dysfunction

FLOW-CHART PRISMA



6.2 Disordini della ghiandola surrenalica

6.2.1 Epidemiologia

L'adrenalite autoimmune è una tossicità molto rara. In letteratura sono stati riportati alcuni casi di adrenalite e insufficienza surrenalica primaria in pazienti sottoposti a trattamento con ipilimumab [1,2]. 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 in studi di fase I e II con ipilimumab ad alte dosi o in associazione a Pembrolizumab o Nivolumab [1-3].

Questi dati sono stati confermati da una recente metanalisi che ha coinvolto complessivamente 7551 pazienti, che ha indagato le tossicità endocrine in corso di diversi trattamenti con ICI e che ha documentato 43 casi di tossicità surrenalica di qualunque grado su un totale di 5831 pazienti (pari a 0,7%), 14 dei quali (0,2%) erano di grado 3 o superiore. Alla luce del limitato numero di casi non è stata riscontrata nessuna differenza significativa tra le diverse classi di ICI utilizzate, ma si è osservata una incidenza maggiore nelle terapie di combinazione (anti-CTLA-4 + anti PD-1/PD-L1), pari al 4,2% [4]. Casi di adrenalite/disfunzioni primarie della ghiandola surrenalica sono stati riportati anche in corso di trattamenti con anti-PD-1/PD-L1 come agenti singoli, come riportato da una metanalisi che ha incluso 125 trials clinici e complessivamente 20128 pazienti, con un'incidenza di insufficienza surrenalica di 0,69% (ic95%, 0,50%-0,93%), di cui 0,18% (oc95%, 0,10%-0,30%) di grado 3 o superiore [5].

Tuttavia questi dati vanno interpretati con cautela, tenendo conto che per molte di queste metanalisi o casi clinici riportati in letteratura non è stata fatta distinzione tra forme primarie (primary adrenal insufficiency, PAI) e secondarie di insufficienza surrenalica e/o un'accurata diagnosi differenziale con altre possibili cause di insufficienza surrenalica; pertanto i casi ben documentati di PAI sono ancora più rari [6-8].

Dal punto di vista clinico, il quadro di disfunzione surrenalica che si manifesta in corso di ICI sovrapponibile a quello osservato nelle forme classiche, con possibilità di forme acute rappresentate dalla crisi surrenalica [9,10] o forme subcliniche di infiammazione, evidenti solo radiologicamente [3].

Radiologicamente sono stati riportati casi che descrivevano all'imaging strumentale un quadro morfologico di infiammazione surrenalica 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 [2,11] mentre altre casistiche riportano al contrario 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, anche tenuto conto della sua bassa incidenza, e fondamentalmente il meccanismo fisiopatologico che ne è alla base rimane pressoché sconosciuto. Nelle forme di adrenaliti autoimmuni comuni non associate a ICI, gli autoanticorpi contro la corteccia surrenalica (ACA) e la 21-idrossilasi surrenalica (21OHAbs) si documentano in oltre il 90% dei casi [12], tuttavia questi non hanno un ruolo definito nell'eziopatogenesi dell'insufficienza surrenalica in corso di ICI e spesso non se ne trova menzione in letteratura [13], fatta eccezione per due case report [9,10]. Secondo alcuni autori, il carattere definitivo dell'insufficienza surrenale descritta in corso di ICI è coerente con la distruzione auto-immune delle ghiandole surrenali mediata sia da cellule T che da altre cellule del sistema immunitario [14].

Il tempo mediano per la comparsa di PAI sembra essere abbastanza variabile: da 2,5 a 5 mesi a seconda del farmaco immunoterapico usato [6], ma può manifestarsi anche più tardivamente, perfino dopo il termine del trattamento con ICI [10].

Bibliografia

1. Min L, Ibrahim N. "Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis". *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Nov;1(3):e15.

2. Bacanovic S, Burger IA, Stolzmann P, Hafner J, Huellner MW. "Ipilimumab-Induced Adrenalitis: A Possible Pitfall in 18F-FDG-PET/CT". *Clin Nucl Med*. 2015 Nov;40(11):e518-9.
3. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol* 2016, 85: 331-9. 2.
4. Romualdo Barroso-Sousa, William T. Barry, Ana C. Garrido-Castro, F. Stephen Hodi, Le Min, MD, Ian E. Krop, and Sara M. Tolaney. "Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis". *JAMA Oncol*. 2018 Feb; 4(2): 173–182
5. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, Shen C, Duma N, Vera Aguilera J, Chintakuntlawar A, Price KA, Molina JR, Pagliaro LC, Halfdanarson TR, Grothey A, Markovic SN, Nowakowski GS, Ansell SM, Wang ML. "Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis". *JAMA Oncol*. 2019 Apr 25
6. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. "Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*". 2017 Dec;24(12):T331-T347. doi: 10.1530/ERC-17-0358. Epub 2017 Oct 12.
7. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. "Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*". 2017 Apr;13(4):195-207.
8. F Castinetti, F Albarel, F Archambeaud, J Bertherat, B Bouillet, P Buffier, C Briet, B Cariou, Ph Caron, O Chabre, Ph Chanson, C Cortet, C Do Cao, D Drui, M Haissaguerre, S Hescot, F Illouz, E Kuhn, N Lahlou, E Merlen, V Raverot, S Smati, B Verges, and F Borson-Chazot "French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy". *Endocr Relat Cancer*. 2019 Feb; 26(2): G1–G18.
9. Hescot S, Haissaguerre M, Pautier P, Kuhn E, Schlumberger M, Berdelou A. "Immunotherapy-induced Addison's disease: A rare, persistent and potentially lethal side-effect". *Eur J Cancer*. 2018 Jul;97:57-58.
10. Anne-Cécile Paepgeaey, Coralie Lheure, Carole Ratour, Gaëlle Lethielleux, Jérôme Clerc, Jérôme Bertherat, Nora Kramkimel, and Lionel Groussin. "Polyendocrinopathy Resulting From Pembrolizumab in a Patient With a Malignant Melanoma". *J Endocr Soc*. 2017 Jun 1; 1(6): 646–649.
11. Trainer H, Hulse P, Higham CE, Trainer P, Lorigan P. "Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure". *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016. pii: 16-0108. Epub 2016 Nov 1.
12. Falorni A, Laureti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, Bini V, Beck-Peccoz P, Bizzarro A, Dotta F, Mantero F, Bellastella A, Betterle C, Santeusano F; SIE Addison Study Group. "Italian addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency". *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1598-604.
13. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D; Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Author information. "Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events". *Oncologist*. 2016 Jul;21(7):804-16.
14. Haissaguerre M, Hescot S, Bertherat J, Chabre O. "Expert opinions on adrenal complications in immunotherapy". *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Oct;79(5):539-544.

6.2.2 Diagnosi

I seguenti sintomi possono essere suggestivi di un disordine dell' surrene[1]:

- 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
- Dolore addominale.

Prima dell'inizio della terapia con ICI sarebbe utile consigliare al paziente e ai caregivers di informare il curante in merito alla comparsa di tali alterazioni. Tutti questi sintomi possono essere espressione di una disfunzione della ghiandola surrenalica al basale e in corso di ICI. In caso di comparsa di tali alterazioni, può essere utile eseguire i test diagnostici volti a diagnosticare/escludere PAI.

Per quanto riguarda l'iter diagnostico della tossicità surrenalica, tenuto conto delle linee guida ASCO di cui viene fatto l'endorsement (vedi capitolo 2.1) [1], in caso di sospetto clinico il panel suggerisce di eseguire i seguenti accertamenti:

- Dosaggio di ACTH e di cortisolo (al mattino);
- Pannello metabolico che includa sodiemia, kaliemia, glicemia;
- Nei casi dubbi può essere utile eseguire un test di stimolazione con ACTH;
- Nei casi suggestivi per insufficienza surrenalica primaria (PAI) devono essere escluse situazioni che possono far precipitare il caso con insorgenza di crisi surrenalica (come ad esempio la presenza di infezioni) e devono essere escluse possibili altre cause che possono entrare in diagnosi differenziale con l'ausilio di una TC dell'addome superiore (metastasi, emorragie).

Tabella 6.2 – Classificazione della gravità dell'insufficienza surrenalica secondo NCI-CTCAE 5.0 [2]

Evento	G1	G2	G3	G4
Insufficienza surrenalica	Asintomatico; solo osservazione clinico-diagnostica; intervento non indicato	Sintomi moderati; indicato intervento medico	Sintomi severi; indicata ospedalizzazione	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente

Bibliografia

1. 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; National Comprehensive Cancer Network." 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.
2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.

6.2.3 Gestione della tossicità surrenalica

Ci possono essere due diversi scenari in caso di insufficienza surrenalica:

- 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 ad iponatriemia;
- 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).

QUESITO CLINICO 1

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI che sviluppino insufficienza surrenalica primaria (PAI), la sospensione dell'immunoterapia in corso fino a stabilizzazione clinica del paziente è raccomandata?

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. I dati disponibili in letteratura derivano per lo più da revisioni della letteratura. Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione sull'opportunità di sospendere ICI in caso di diagnosi di insufficienza surrenalica.

Una revisione della letteratura pubblicata da Tan *et al.* nel 2019, ha selezionato 179 articoli relativi alle tossicità endocrine in corso di ICI, per un totale di 451 casi. Di questi, in 6 casi è stata fatta diagnosi di PAI. Solo per 1 dei 6 casi è riportata l'informazione relativa alla sospensione di ICI, mentre nei restanti 5 casi il dato è mancante [1].

Nel 2018, Haissaguerre *et al.* hanno pubblicato una revisione della letteratura con consenso di esperti sulla diagnosi e il management della PAI in corso di ICI. Sono stati inclusi 12 studi clinici (5 di fase I, 1 di fase I/II, 2 di fase II, 1 di fase II/III, 2 di fase III e 1 studio osservazionale retrospettivo singolo centro) e 5 case report per un totale di 42 casi riportati di insufficienza surrenalica. In realtà una diagnosi ben documentata di PAI si ha solo in 6 casi. Infatti, nella maggior parte delle volte i casi riportati nell'ambito dei trials come insufficienza surrenalica, erano più spesso forme secondarie ad insufficienza ipofisaria o ad utilizzo di corticosteroidi o a coinvolgimento metastatico surrenalico. In base a tale revisione della letteratura, gli autori consigliano, in caso di insufficienza surrenalica acuta, di sospendere momentaneamente la terapia con ICI e di ripristinarla non appena il paziente è clinicamente stabile in seguito alla terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Una discontinuazione definitiva non è mai raccomandata [2].

Nel 2016 è stata pubblicata da Gonzales-Rodriguez *et al.* una revisione della letteratura, che ha incluso studi clinici di immunoterapia in pazienti affetti da neoplasia, pubblicati prima del 2015 ed indicizzati su PubMed e MEDLINE, con l'obiettivo di descrivere le tossicità endocrine in corso di ICI. La revisione ha incluso 42 studi clinici di fase I, 6 di fase I/II, 26 di fase II, 1 di fase IIIb/IV, 1 di fase IV e 1 EAP. Nell'ambito degli studi clinici di fase III l'insufficienza surrenalica è stata osservata in 3 studi con un'incidenza tra 1 e 1,5%. Alla luce di tale revisione gli autori consigliano la sospensione dell'ICI in corso sia nelle forme acute che in quelle croniche paucisintomatiche, fino a miglioramento dei sintomi e a depotenziamento della terapia sostitutiva steroidea a dosi inferiori a 10 mg di prednisone o equivalenti [3].

Nel 2017 Hellmann *et al.* hanno pubblicato i risultati di uno studio di fase I open label multicorte (CheckMate 012) che aveva arruolato da maggio 2014 a marzo 2015 pazienti affetti da NSCLC avanzato, che sono stati divisi in tre coorti e trattati con 3 diverse schedule di combinazione di ipilimumab e nivolumab. Nella pubblicazione in esame venivano riportati i risultati di 2 delle 3 coorti dello studio, per un

totale di 78 pazienti. Sono stati riportati 6 casi di insufficienza surrenalica (3 di grado 1-2 e 3 di grado 3). In nessun caso questo irAE è stato causa di una discontinuazione definitiva di entrambi i farmaci in studio [4].

Come già sottolineato in precedenza, il limite comune dei dati di letteratura sopra riportati è rappresentato dal fatto che sono per lo più retrospettivi e quindi mancanti di diverse informazioni (come il grado di tossicità e/o l'outcome dell'evento e i dati relativi all'eventuale discontinuazione di ICI), dal fatto che spesso non è stata fatta una corretta diagnosi differenziale tra forme primarie e secondarie di insufficienza surrenalica, e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

Pur in presenza di una qualità globale delle evidenze bassa, in presenza di insufficienza surrenalica di qualsiasi grado, il panel ritiene che vada privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, esprimendo una raccomandazione positiva forte in favore della sospensione del trattamento, almeno fino ad instaurazione dell'adeguata terapia sostitutiva e stabilizzazione dei sintomi clinici (se presenti), per evitare i possibili rischi connessi ad un peggioramento del quadro clinico in caso di prosecuzione del trattamento.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi che sviluppino PAI da ICI, la sospensione dell'immunoterapia fino ad instaurazione della terapia sostitutiva e stabilizzazione clinica del paziente dovrebbe essere presa in considerazione.	Positiva forte

QUESITO CLINICO 2

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che sviluppino disordini della ghiandola surrenalica, indipendentemente dal grado di gravità, la richiesta di consulenza endocrinologica è raccomandata?

I dati presenti in letteratura sull'argomento sono concordi nel raccomandare la consulenza endocrinologica in questo tipo di tossicità a partire dai quadri meno gravi di tossicità fino alla crisi surrenalica acuta [3,4,5]. Questo perché, anche nei casi di tossicità cronica e/o pauci/asintomatici, i pazienti sono potenzialmente a rischio di sviluppare crisi surrenaliche acute se si dovessero verificare situazioni acute di stress e pertanto devono essere gestiti da specialisti in grado non solo di prescrivere la terapia sostitutiva steroidea in condizioni basali, ma anche di istruirli sulle regole da seguire per la gestione dei cosiddetti "giorni di malattia", che richiedono un adeguamento della terapia sostitutiva steroidea. Questi pazienti richiedono infatti istruzioni scritte e precise su come debbano incrementare la dose di steroidi o modificare la via di somministrazione (da orale a i.m. o e.v.) in corso di situazioni di stress acute che includono malattie (febbre, nausea, vomito o diarrea) o procedure mediche (interventi chirurgici, colonscopia). I dati disponibili in letteratura erivano per lo più da revisioni della letteratura.

Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione sull'opportunità di richiedere una consulenza endocrinologica in caso di diagnosi di insufficienza surrenalica in corso di ICI.

Nel 2018, Haissaguerre *et al.* hanno pubblicato una review, sopra citata, il cui scopo era quello dare indicazioni sulla diagnosi e il management della PAI in corso di ICI alla luce della revisione della letteratura e sulla scorta dell'opinione di esperti. Sono stati descritti 42 casi di insufficienza surrenalica in corso di ICI ma solo in 6 è stata fatta una diagnosi differenziale accurata di PAI escludendo forme secondarie. Alla luce di tale revisione gli autori consigliano, in caso di insufficienza surrenalica acuta, di iniziare in urgenza una terapia con idrocortisone, ma di consultare poi lo specialista endocrinologo sia per il successivo adeguamento della terapia sostitutiva, una volta superata la fase acuta, sia per il monitoraggio a lungo termine che per l'educazione del paziente al fine di prevenire la recidiva di crisi, stante l'irreversibilità del quadro di insufficienza d'organo che caratterizza questo tipo di irAE [2].

Nel 2016 è stata pubblicata da Gonzales-Rodriguez *et al* una revisione della letteratura, già citata in precedenza, nell'ambito della quale l'insufficienza surrenalica è stata osservata in 3 studi di fase III, con un'incidenza tra 1 e 1,5%. Alla luce di tale revisione gli autori consigliano una consulenza endocrinologica urgente, sia nel sospetto clinico di forme croniche sia, dopo aver trattato in urgenza il paziente con idrocortisone ev, nelle forme acute [3].

Anche in questo caso il limite comune dei dati di letteratura sopra riportati è rappresentato dal fatto che sono per lo più retrospettivi e quindi mancanti di diverse informazioni, dal fatto che spesso non è stata fatta una corretta diagnosi differenziale tra forme primarie e secondarie di insufficienza surrenalica e dalla scarsa numerosità del campione in esame. Il panel ritiene che l'approccio multidisciplinare nella gestione degli irAEs rappresenti in generale un elemento di qualità delle cure, nell'interesse del paziente. In particolare, per quanto riguarda la gestione di un evento raro e potenzialmente fatale come può essere l'insufficienza surrenalica, pur in presenza di un basso livello di evidenza proveniente dai dati disponibili in letteratura, il panel esprime una raccomandazione positiva forte in favore del coinvolgimento dello specialista endocrinologo, indipendentemente dal grado di tossicità, per garantire l'ottimale gestione del paziente.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi con PAI da ICI, indipendentemente dal grado di gravità, la richiesta di consulenza endocrinologica dovrebbe essere presa in considerazione.	Positiva forte

QUESITO CLINICO 3

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI che sviluppino disordini della ghiandola surrenalica, la terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi è raccomandata?

Tutte le evidenze della letteratura, per quanto limitate e rappresentate prevalentemente da opinioni di esperti sulla scorta di revisioni dei dati della letteratura, suggeriscono l'impostazione di una terapia sostitutiva che, a differenza delle forme secondarie di insufficienza surrenalica, nella PAI deve includere sia glucocorticoidi che mineralcorticoidi, indipendentemente dal grado di tossicità, sebbene a dosi e schedule differenti a seconda che si tratti di forme croniche asintomatiche o di una sospetta crisi surrenalica acuta [2-4].

I dati disponibili derivano per lo più da revisioni della letteratura. Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione sull'opportunità di instaurare la terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi in caso di diagnosi di insufficienza surrenalica in corso di ICI.

Una revisione della letteratura pubblicata da Tan *et al.* nel 2019, sopra riportata, ha selezionato 179 articoli relativi alle tossicità endocrine in corso di ICI, per un numero totale di 451 casi. Di questi, in 6 casi è stata fatta diagnosi di insufficienza surrenalica primaria. In 4 dei 6 casi è stata intrapresa terapia con steroidi ev nella fase acuta (in 2 casi idrocortisone, in 1 prednisolone e in 1 non era specificato il tipo di steroide), e negli altri 2 casi è stato intrapreso idrocortisone orale. In 5 casi è stata proseguita in via definitiva la terapia sostitutiva con steroidi orali (3 pazienti dopo iniziale terapia ev); in 1 caso il dato non è stato riportato. In 2 casi contestualmente a terapia con idrocortisone è stata impostata terapia con fludrocortisone, proseguita anch'essa in maniera permanente [1].

Nel 2018, Haissaguerre *et al.* hanno pubblicato una review, sopra citata, il cui scopo era quello dare indicazioni sulla diagnosi e il management della PAI in corso di ICI alla luce della revisione della letteratura e sulla scorta dell'opinione di esperti. Sono stati descritti 42 casi di insufficienza surrenalica in corso di ICI, ma solo in 6 è stata fatta una diagnosi differenziale accurata di PAI escludendo forme secondarie.

Alla luce di tale revisione ed in base al proprio parere di esperti, gli autori consigliano:

- Nelle forme acute di PAI iniziare subito idrocortisone 100 mg e.v. o i.m. o s.c. seguito da infusione continua nelle 24 ore di 100 mg di idrocortisone concomitante a terapia reidratante. Al miglioramento dei parametri clinici e laboratoristici, passaggio a idrocortisone orale alla dose di 60 mg/die da scalare a 15-30 mg/die in assenza di sintomi acuti. Contestualmente può essere intrapresa terapia con fludrocortisone 50 µg/die successivamente da titolare da parte delle specialista endocrinologo.
- Nelle forme croniche terapia con idrocortisone orale (20-30 mg in 2-3 somministrazioni/die) e associato a fludrocortisone orale (in media 100 µg/die) [2].

Nel 2016 è stata pubblicata da Gonzales-Rodriguez *et al* una revisione della letteratura, già citata in precedenza, nell'ambito della quale l'insufficienza surrenalica è stata osservata in 3 studi di fase III, con un'incidenza tra 1 e 1,5%. Alla luce di tale revisione gli autori consigliano:

- Nelle forme acute di PAI iniziare subito idrocortisone 100 mg ev ogni 8 ore associato a terapia reidratante ev (1-3 L di soluzione salina ev durante le prime 12-24 ore).
- Nelle forme croniche, e in quelle acute a stabilizzazione del quadro clinico e laboratoristico, idrocortisone orale 20 mg/die in 3 dosi associato a fludrocortisone 0.1 mg/die [3].

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi con PAI da ICI, la terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte

Bibliografia

1. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, Redman B, Gianchandani R. "Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports". *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019 Jan 22;5:1
2. Haissaguerre M, Hescot S, Bertherat J, Chabre O. "Expert opinions on adrenal complications in immunotherapy". *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Oct;79(5):539-544
3. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D; Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Author information. "Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events". *Oncologist*. 2016 Jul;21(7):804-16.
4. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, Brahmer JR, Ready NE, Gerber DE, Chow LQ, Juergens RA, Shepherd FA, Laurie SA, Geese WJ, Agrawal S, Young TC, Li X, Antonia SJ. "Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study". *Lancet Oncol*. 2017 Jan;18(1):31-41.
5. 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, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network. "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.

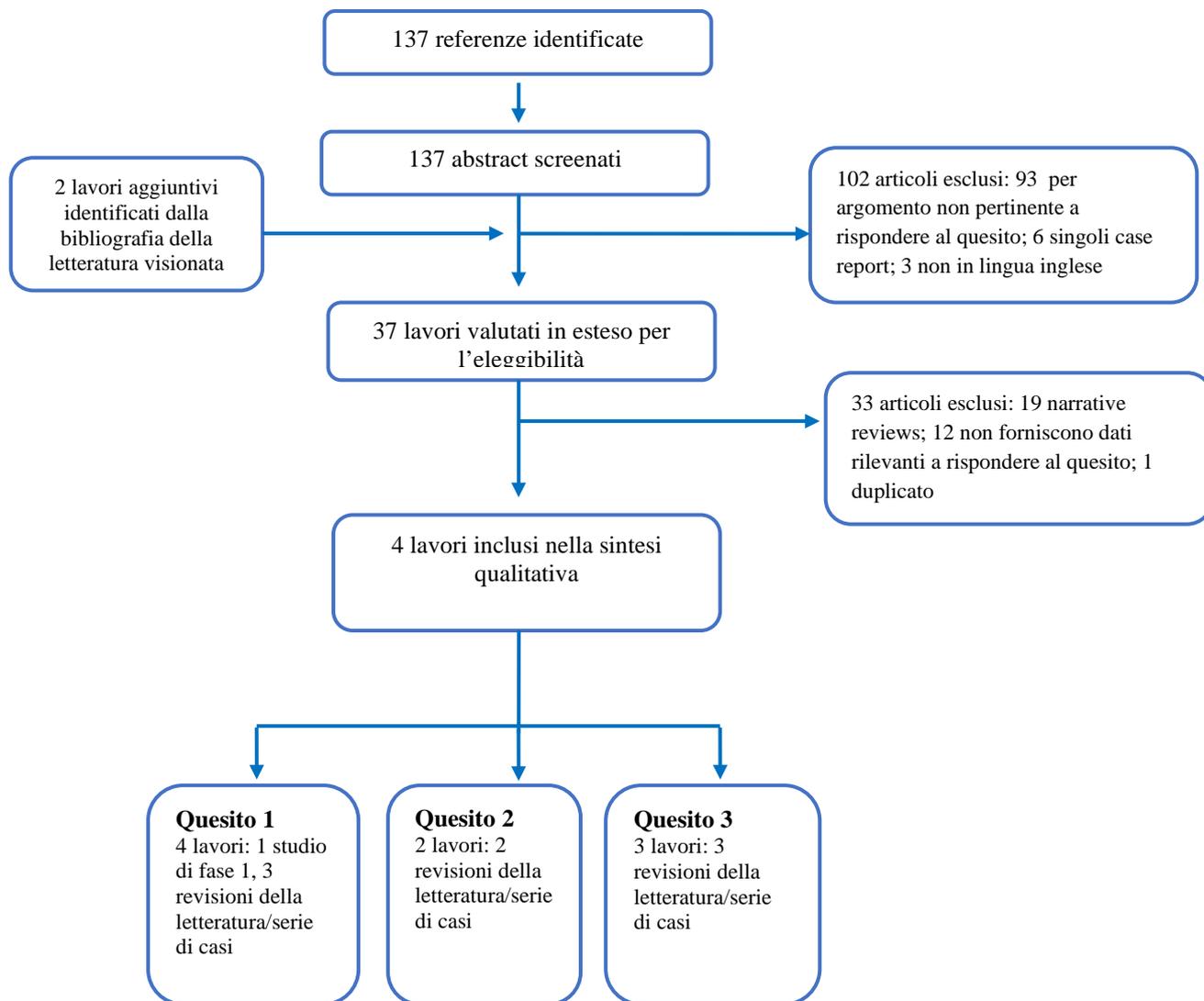
Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA

STRINGA DI RICERCA

((((((((((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR

Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm*" [Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract]) AND (((((((("Immune checkpoint inhibitors" [Title/Abstract] OR "PD-1 inhibitors" [Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors" [Title/Abstract])) OR "Ipilimumab" [Mesh]) OR (((("Immune checkpoint inhibitors" [Title/Abstract] OR ("CTLA-4" [Title/Abstract] OR Keytruda [Title/Abstract] OR Opdivo [Title/Abstract] OR Tecentrig [Title/Abstract] OR Bavencio [Title/Abstract] OR Imfinzi [Title/Abstract]) AND adrenalitis) OR adrenal dysfunction

FLOW-CHART PRISMA



6.3 Diabete

6.3.1 Epidemiologia

Il diabete mellito (DM) indotto dal trattamento con ICI è una complicanza poco frequente (<1%) [1-4], 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 [1,5].

Una recente analisi retrospettiva su 1444 pazienti trattati con ICI per neoplasie solide ha identificato 21 casi (17 con pembrolizumab, 4 con nivolumab) di DM insulino-dipendente (1,4%) di cui 12 casi di nuova insorgenza (0,9%) e 9 con peggioramento di un pre-esistente diabete di tipo 2. Nessun paziente trattato con ipilimumab ha sviluppato questa complicanza. In questa analisi l'età media era di 61 anni e l'indice di massa corporea era di 31 kg/m², entrambi valori più alti del previsto per il diabete di tipo 1 spontaneo. Il tempo mediano alla comparsa di questo irAE è stato di 5 mesi. Alla diagnosi, il 67% dei pazienti presentava chetoacidosi diabetica e l'83% presentava valori di C-peptide basso o non rilevabile. Altri eventi avversi immuno-correlati sono stati riscontrati nel 62% dei pazienti. Autoanticorpi (prevalentemente anti- GAD6) erano elevati nel 71% al momento della comparsa del DM. Nel corso del successivo follow-up mediano di 1 anno il diabete non si è risolto e i pazienti sono stati trattati con somministrazioni multiple di insulina [3].

Un'ulteriore revisione retrospettiva su una popolazione di 2960 pazienti che hanno ricevuto immunoterapia in due centri medici accademici ha identificato 27 casi di diabete insulino-dipendente di nuova insorgenza (0,9% di prevalenza). Nello studio i pazienti che hanno sviluppato diabete insulino-dipendente avevano ricevuto tutti una terapia anti-PD-1/PD-L1. Il tempo mediano di insorgenza era di 20 settimane dopo il primo ciclo di ICI. Il 59% presentava chetoacidosi, ed il 42% presentava segni clinici, laboratoristici o strumentali di pancreatite. Altri eventi avversi concomitanti erano presenti nel 70% dei soggetti e tra questi la gran parte avevano presentato altri eventi avversi endocrini. Il 76% degli individui che hanno sviluppato diabete correlato a ICI presentavano il genotipo HLA-DR4, una frequenza significativamente più alta di quella riportata per la popolazione generale, suggerendo un possibile correlazione tra il genotipo HLA-DR4 e una maggiore suscettibilità per lo sviluppo di questo irAE. Inoltre, il dosaggio medio di insulina alla prima visita di follow-up dopo la diagnosi di diabete era di 0,56 unità/kg/giorno, suggerendo una sensibilità all'insulina simile a quella dei pazienti con diabete di tipo 1. [4]

Bibliografia

1. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. "Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis". *JAMA Oncol.* 2018 Feb 1;4(2):173-182
2. Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM et al. "Anti-PD-1 and anti-PDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes". *Diabetes Care* 2015; 38: e137–e138
3. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. "Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes". *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7:e000591.
4. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. "Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors". *Diabetes* 2018;67:1471-1480.
5. 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; National Comprehensive Cancer Network. "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

6.3.2 Diagnosi

Per quanto riguarda l'iter diagnostico del diabete, tenuto conto delle linee guida ASCO di cui viene fatto l'endorsement (vedi capitolo 2.1) [1], il panel suggerisce di eseguire i seguenti accertamenti:

- monitoraggio della glicemia e valutazione clinica volta ad escludere segni/sintomi di esordio/peggioramento di diabete al basale e successivamente ad ogni ciclo per 12 settimane, quindi ogni 3-6 settimane a seguire.
- alla comparsa di iperglicemia il work up diagnostico deve essere impostato alla luce della precedente anamnesi del paziente e ai fattori di rischio per ciascuna forma di diabete mellito (DM).
- se si sospetta un diabete di tipo 1 gli esami di laboratorio devono includere il dosaggio dei chetoni urinari, il calcolo del GAP anionico e un pannello metabolico (elettroliti sierici, azotemia e creatinina, bicarbonati, osmolarità plasmatica). Gli anticorpi ICA (Anti-insula pancreatica), IAA (Anti-insulina) e GAD (Anti-decarbossilasi dell'acido glutammico) sono altamente specifici per il diabete autoimmune. Il dosaggio di insulina e dei livelli di C-peptide può essere di aiuto alla diagnosi [1].

Bibliografia

1. 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; National Comprehensive Cancer Network." 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

6.3.3 Gestione del diabete

QUESITO CLINICO 1

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI che abbiano sviluppato diabete mellito di tipo 1 o peggioramento di pre-esistente diabete di tipo 2, la terapia insulinica per il controllo della glicemia è raccomandata?

I dati disponibili riguardo questo quesito clinico derivano per lo più da studi osservazionali prospettici o retrospettivi di singole Istituzioni, nonché da revisioni della letteratura. Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati identificati, focalizzando l'attenzione sugli accorgimenti terapeutici volti al controllo della glicemia a fronte dell'insorgenza di diabete di tipo 1 o di peggioramento di preesistente diabete di tipo 2 in corso di ICI.

Nel 2019 de Filette *et al.*, hanno pubblicato i risultati di una revisione della letteratura che ha identificato 90 casi di diabete mellito correlato a immunoterapia riportati fino a Novembre 2018 su PubMed o Cochrane Library. Nella maggior parte dei casi (64 pazienti, pari al 71%) è stato descritto un quadro di chetoacidosi diabetica all'esordio e, in accordo con le linee guida standard di gestione del diabete, è stata impostata una terapia insulinica per il controllo della glicemia contestualmente a terapie di supporto come idratazione e correzione degli elettroliti quando il quadro clinico lo richiedeva [1].

Nel 2017 Gauci ML *et al.*, hanno pubblicato i risultati di una revisione della letteratura dei casi/serie di casi di diabete mellito indotto da terapia con anti-PD-1/PD-L1. Sono stati descritti 24 casi, per lo più esorditi con un quadro di chetoacidosi diabetica (75%). In tutti i 24 casi è stata intrapresa terapia insulinica (in alcuni casi endovena nella gestione iniziale del quadro di chetoacidosi, poi proseguita per via sottocutanea con multiple somministrazioni/die una volta ottenuta la stabilizzazione del quadro clinico). In un solo caso il trattamento insulinico è stato transitorio per successiva normalizzazione della glicemia dopo sospensione di ICI, in tutti i restanti casi il quadro di diabete è risultato irreversibile e ha richiesto una terapia insulinica permanente [2].

Uno studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2016 da Hofmann *et al.*, ha analizzato 496 pazienti affetti da melanoma sottoposti a terapia con nivolumab o pembrolizumab presso 15 centri oncologici della Svizzera e della Germania, con l'obiettivo di descrivere la frequenza e le caratteristiche cliniche di vari tipi di irAEs in corso di ICI. Il diabete mellito è stato riportato nello 0,8 % dei casi (4 casi tutti di grado 3); in tutti è stata intrapresa terapia insulinica (compreso 1 paziente con pregressa anamnesi di diabete di tipo 2 in terapia con ipoglicemizzanti orali), proseguita poi in maniera permanente [3].

Uno studio osservazionale prospettico condotto presso il Melanoma Institute Australia e pubblicato nel 2018 da Scott *et al.*, ha coinvolto 177 affetti da melanoma sottoposti a ICI dal 2014 al 2015. Obiettivo dello studio era quello di descrivere le caratteristiche delle tossicità endocrinologiche in corso di ICI. Il diabete mellito è stato descritto nello 0,6 % dei casi, ossia in 1 paziente che ha esordito con un quadro di chetoacidosi diabetica che ha richiesto terapia insulinica e reidratante endovena e la successiva prosecuzione a permanenza di insulina sottocute una volta stabilizzato il quadro [4].

Una revisione della letteratura pubblicata da Tan *et al.* nel 2019, ha selezionato 179 articoli relativi alle tossicità endocrine in corso di ICI, per un totale di 451 casi. Di questi, 66 riguardavano casi di diabete mellito indotto da ICI. Dei 66 casi di diabete, in quasi tutti è stata fatta diagnosi di diabete di tipo 1 (65 casi) con chetoacidosi alla diagnosi. Sessanta su 66 pazienti sono stati trattati con terapia insulinica. Tutti i pazienti hanno ripristinato normali valori glicemici e in 53 casi hanno proseguito in maniera permanente il trattamento con insulina, nei restanti casi il dato non era riportato [5].

Nel 2018, Cheema *et al.* hanno pubblicato una revisione della letteratura che ha selezionato casi/serie di casi riportati fino al 2016 su PubMed e Cochrane Library, relativi a casi di diabete mellito indotto da pembrolizumab. Sono stati identificati in totale 6 casi. In 4 casi l'esordio si è manifestato con chetoacidosi diabetica. In tutti i casi è stata utilizzata terapia insulinica e terapia idratante endovena nei casi di presentazione con chetoacidosi [6].

Nel 2018 Gauci ML *et al* hanno pubblicato i risultati di uno studio osservazionale prospettico condotto presso il Dipartimento di Oncodermatologia dell' Ospedale Saint Louis di Parigi dal 2014 al 2016. Il lavoro ha coinvolto 132 pazienti consecutivi sottoposti nel periodo suddetto ad ICI. Di questi, 4 hanno sviluppato diabete mellito indotto da ICI (3 casi di tipo 1 e 1 di tipo 2). A questa casistica sono stati aggiunti anche 14 casi ricavati dal registro di farmacovigilanza francese. Nei 3 casi di diabete di tipo 1 è stata utilizzata terapia insulinica. In 12 dei 14 casi riportati dal registri di farmacovigilanza è stata utilizzata terapia insulinica (nei restanti 2 casi: 1 paziente è deceduto e in 1 caso non è stata riportata l'informazione) [7].

Nel 2018 è stata pubblicata da Clotman *et al.* una revisione della letteratura di casi/serie di casi di diabete mellito in corso di terapia con anti-PD-1, ricercati dal gennaio 2012 al gennaio 2018 su Medline, Embase, Web of Science e Cochrane Library. In totale sono stati selezionati 42 casi. Il trattamento standard indicato dagli autori alla luce di tale revisione è il trattamento insulinico iniettivo in multiple somministrazioni giornaliere [8].

Venetsanaki *et al* hanno pubblicato nel 2019 i risultati di una revisione della letteratura che ha raccolto 20 casi/serie di casi di diabete mellito secondario a ICI. Il controllo glicemico è stato ottenuto in tutti i casi grazie all'utilizzo di terapia insulinica proseguita cronicamente anche dopo la discontinuazione di ICI [9].

Nel 2019, Bajawa *et al.* hanno pubblicato una revisione della letteratura che ha selezionato casi/serie di casi di irAEs in corso di ICI pubblicati dal gennaio 2016 all'aprile 2018. In totale sono stati raccolti 139 casi di cui 22 riguardavano una diagnosi di diabete mellito indotto da ICI. I più frequenti casi di presentazione all'esordio si sono dimostrati essere il diabete di tipo 1 e la chetoacidosi diabetica. Tutti e 22 i casi hanno ricevuto terapia insulinica per il ripristino dei valori glicemici [10].

Kotwal *et al* hanno pubblicato nel 2019 i risultati di uno studio osservazionale retrospettivo condotto presso l'Istituto Mayo Clinic di Rochester in Minnesota, con l'obiettivo di descrivere il diabete mellito indotto da ICI. Sono stati revisionati 1444 casi trattati con ICI in 6 anni, identificando 21 casi di diabete mellito indotto da ICI (12 casi di nuova insorgenza e i restanti casi di peggioramento di preesistente diabete di tipo 2). In tutti i casi è stata impostata terapia insulinica, compresi i casi di preesistente diabete di tipo 2. Al follow up mediano di 26 mesi dall'inizio di ICI, tutti i pazienti proseguivano in maniera permanente terapia insulinica [11].

Nel 2019 è stata pubblicata da Akturk *et al* una revisione della letteratura di casi clinici/serie di casi riportati dal 2000 al 2018, riguardo la diagnosi di diabete mellito indotto da immunoterapia. Sono stati identificati 71 casi. Tutti i casi si sono presentati con un quadro che ha richiesto il trattamento insulinico per la correzione dei valori glicemici in maniera permanente [12].

Limite comune dei dati presenti in letteratura a sostegno di tale evidenza è rappresentato dal fatto che si tratta soprattutto di dati retrospettivi (e quindi spesso incompleti di molte informazioni come ad esempio il grado di tossicità che non viene quasi mai riportato) e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

Analizzati globalmente, i dati sono a favore di un trattamento dell'iperglicemia con terapia insulinica, anche tenendo conto che in buona parte dei casi l'esordio di questa tossicità è spesso severo (con quadri di chetoacidosi diabetica) e quindi difficilmente gestibile con farmaci orali. Tuttavia, il panel ritiene che, in caso di pazienti asintomatici e con riscontro casuale di glicemia a digiuno solo moderatamente aumentate (glicemia ≤ 160 mg/dl), si può fare il tentativo di procrastinare l'inizio del trattamento insulinico, utilizzando accorgimenti dietetici o potenziando gli ipoglicemizzanti orali nei pazienti con pre-esistente diabete di tipo 2, aumentando la frequenza del monitoraggio della glicemia.

Altro dato importante è che, fatte alcune eccezioni, il diabete indotto da ICI è irreversibile e quindi il trattamento insulinico va proseguito in maniera definitiva, indipendentemente dal fatto che venga sospesa o meno la terapia con ICI.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi 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.	Positiva forte

QUESITO CLINICO 2

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che abbiano manifestato un quadro di chetoacidosi diabetica, la sospensione dell'immunoterapia in corso fino ad adeguato controllo dei valori glicemici è raccomandata?

I dati disponibili in letteratura derivano per lo più da studi osservazionali o da revisioni della letteratura. Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione sull'opportunità di sospendere ICI in caso di esordio severo di diabete con quadri di chetoacidosi diabetica.

Nella revisione della letteratura pubblicata da Gauci *et al.*, sopra citata, che ha raccolto casi/serie di casi di diabete mellito indotto da terapia con anti-PD-1/PD-L1, sono stati descritti 24 casi per lo più esorditi con un quadro di chetoacidosi diabetica (75%). In 6 casi il trattamento con ICI è stato sospeso in maniera transitoria fino a normalizzazione del quadro clinico con l'introduzione di terapia insulinica e terapia reidratante. In 1 caso il paziente ha sospeso definitivamente il trattamento, in 4 casi è stata proseguita ICI contestualmente a terapia insulinica per il controllo della glicemia e nei restanti casi l'informazione relativa ad eventuale sospensione di ICI momentanea/permanente non è stata riportata [2].

Una revisione della letteratura pubblicata da Tan *et al.* nel 2019, ha selezionato 179 articoli relativi alle tossicità endocrine in corso di ICI, per un numero totale di 451 casi. Di questi, 66 riguardavano casi di diabete mellito indotto da ICI. In 20 casi l'ICI è stato discontinuato, in 12 casi no, in 1 caso è stato sospeso momentaneamente e poi ripristinato, e nei restanti casi il dato non è stato riportato [5].

Nello studio osservazionale prospettico sopracitato pubblicato nel 2018 da Gauci *et al.* condotto presso il Dipartimento di Oncodermatologia dell'Ospedale Saint Louis di Parigi dal 2014 al 2016, sono stati valutati 132 pazienti consecutivi sottoposti nel periodo suddetto ad ICI. Di questi, 4 hanno sviluppato diabete mellito indotto da ICI (3 casi di tipo 1 e 1 di tipo 2). A questa casistica sono stati aggiunti anche 14 casi ricavati dal registro di farmacovigilanza francese. Dei 3 pazienti che hanno sviluppato diabete di tipo 1, in 2 casi l'ICI è stato sospeso fino a risoluzione del quadro e poi ripristinato, mentre in 1 caso è stato invece proseguito. Nei casi ricavati dal registro di farmacovigilanza francese, 12 su 14 hanno esordito con un quadro di chetoacidosi diabetica. La terapia con ICI è stata sospesa definitivamente nel 21% dei casi; in un altro 21% dei casi è stata sospesa momentaneamente e ripristinata una volta stabilizzati i valori glicemici e proseguita senza interruzioni nel 29% dei pazienti. Nei restanti casi non vengono riportate le informazioni in merito [7].

Limite comune dei dati presenti in letteratura a sostegno di tale evidenza è rappresentato dal fatto che si tratta soprattutto di dati retrospettivi (e quindi spesso incompleti di informazioni) e dalla scarsa numerosità del campione in esame. Pur con tali limitazioni, dati presenti in letteratura suggeriscono la sospensione dell'ICI in caso di diabete (almeno fino a controllo ottimale della glicemia). Tuttavia, il panel ritiene che, in caso di pazienti asintomatici e con riscontro casuale di glicemia a digiuno solo moderatamente aumentate (glicemia \leq 160 mg/dl), si può fare il tentativo di prosecuzione dell'ICI aumentando la frequenza del monitoraggio della glicemia.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI che abbiano manifestato un quadro di chetoacidosi diabetica, la sospensione dell'immunoterapia in corso fino ad adeguato controllo dei valori glicemici può essere presa in considerazione.	Positiva debole

QUESITO CLINICO 3

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che abbiano sviluppato diabete tipo I la terapia steroidea è raccomandata?

I dati a disposizione per rispondere a questo quesito derivano per lo più da revisioni della letteratura. Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione sull'opportunità di utilizzare terapia steroidea di fronte dell'insorgenza di diabete di tipo 1 in corso di ICI.

Nel 2019, de Filette *et al.* hanno pubblicato i risultati di una revisione della letteratura che ha identificato 90 casi di diabete mellito correlato a immunoterapia riportati fino a Novembre 2018 su PubMed o Cochrane Library. Dei 90 casi riportati in 1 solo caso era stata utilizzata terapia steroidea ad alte dosi con l'intento di evitare la completa distruzione autoimmune delle cellule beta del pancreas, con la conseguente evoluzione di una forma di diabete mellito indotto da ICI verso un quadro permanente, ma senza successo [1].

Nel 2017 Gauci *et al.* hanno pubblicato i risultati di una revisione della letteratura dei casi/serie di casi di diabete mellito indotto da terapia con anti-PD-1/PD-L1. Sono stati descritti 24 casi di diabete mellito indotto da ICI. In 3 casi è stata utilizzata terapia steroidea (in 1 caso per la gestione di una concomitante insufficienza surrenalica) ma senza riuscire ad impedire l'evoluzione verso una forma permanente di diabete legata alla distruzione delle cellule beta [2].

Una revisione della letteratura, sopra citata, pubblicata da Tan *et al.* nel 2019, ha selezionato 179 articoli relativi alle tossicità endocrine in corso di ICI, per un numero totale di 451 casi. Di questi, 66 riguardavano casi di diabete mellito indotto da ICI. In 10 casi è stata utilizzata terapia steroidea a vario titolo (in alcuni casi per la gestione del diabete mellito e in altri casi per la gestione di concomitanti irAEs). In 8 su 10 casi è riportato l'outcome dell'evento: in nessun caso l'uso di terapia steroidea si è tradotto nella reversibilità del diabete che ha richiesto terapia insulinica permanente [5].

Nel 2018 Cheema *et al.* hanno pubblicato una revisione della letteratura che ha selezionato casi/serie di casi riportati fino al 2016 su PubMed e Cochrane Library, relativa a casi di diabete mellito indotto da pembrolizumab. Sono stati identificati 6 casi: in 1 solo caso è stata utilizzata terapia steroide per la gestione del diabete. Dopo 25 giorni la terapia steroidea è stata sospesa in quanto non è stato registrato nessun miglioramento sul controllo glicemico del paziente [6].

Nel 2019 Venetsanaki *et al.* hanno pubblicato una revisione della letteratura che ha selezionato casi/serie di casi di diabete mellito in corso di ICI. Sono stati raccolti 25 casi. In un solo caso è stata utilizzata terapia steroidea, che non si è rivelata utile nel migliorare il controllo glicemico [9].

Analizzati globalmente, i dati sono a sfavore di un trattamento del diabete mellito indotto da ICI con terapia steroidea in quanto si è dimostrata inefficace nell'arrestare il processo di distruzione delle cellule beta pancreatiche al fine di scongiurare l'evoluzione verso forme irreversibili di diabete, che necessitano di trattamento insulinico definitivo.

Limite comune dei dati presenti in letteratura a sostegno di tale evidenza è rappresentato dal fatto che si tratta soprattutto di dati retrospettivi (e quindi spesso incompleti di informazioni) e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestino un quadro di diabete mellito, il trattamento con terapia steroidea non deve essere preso in considerazione.	Negativa forte

QUESITO CLINICO 4

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che abbiano sospeso ICI per l'insorgenza di forme severe di diabete, dopo aver ottenuto un controllo soddisfacente della glicemia, il ripristino della terapia con ICI è raccomandato?

I dati disponibili in letteratura derivano per lo più da studi osservazionali prospettici o retrospettivi di singole Istituzioni, nonché da revisioni della letteratura.

Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione ripristino di ICI, una volta ottenuto il controllo della glicemia dopo forme severe di diabete mellito che ne abbiano richiesto la sospensione.

Nella revisione della letteratura pubblicata da Gauci *et al.*, e sopra citata, che ha raccolto casi/serie di casi di diabete mellito indotto da terapia con anti-PD-1/PD-L1, sono stati descritti 24 casi per lo più esorditi con un quadro di chetoacidosi diabetica (75%). In 6 dei 7 casi che hanno richiesto la sospensione di ICI, fino a normalizzazione del quadro clinico con l'introduzione di terapia insulinica e terapia reidratante, il trattamento immunoterapico è stato successivamente ripristinato [2].

Uno studio osservazionale retrospettivo, riportato nel 2016 da Hofmann *et al.*, ha analizzato 496 pazienti affetti da melanoma e sottoposti a terapia con nivolumab o Pembrolizumab presso 15 centri oncologici della Svizzera e della Germania, con l'obiettivo di descrivere la frequenza e le caratteristiche cliniche di vari tipi di irAEs in corso di ICI. Il diabete mellito è stato riportato nello 0,8 % dei casi (4 casi, tutti di grado 3). Di questi, 1 paziente ha proseguito ICI senza sospensione, 1 ha sospeso momentaneamente e poi ripristinato ICI una volta stabilizzato il quadro clinico, 1 è deceduto per progressione di malattia e nel restante caso non è presente l'informazione [3+].

Nello studio osservazionale prospettico sopracitato pubblicato nel 2018 da Gauci ML *et al.*, condotto presso il Dipartimento di Oncodermatologia dell' Ospedale Saint Louis di Parigi dal 2014 al 2016, sono stati valutati 132 pazienti consecutivi sottoposti nel periodo suddetto a trattamento con ICI. Di questi, 4 hanno sviluppato diabete mellito indotto da ICI (3 casi di tipo 1 e 1 di tipo 2). A questa casistica sono stati aggiunti anche 14 casi ricavati dal registro di farmacovigilanza francese. Entrambi i casi che avevano sospeso l'ICI alla diagnosi di diabete, l'hanno poi ripristinato alla stabilizzazione del quadro clinico. Nei casi ricavati dal registro di farmacovigilanza francese, in 6 casi su 14 l'ICI è stato sospeso all'insorgenza del quadro di diabete: in 3 casi in maniera definitiva e nei restanti 3 casi in maniera transitoria, e successivamente ripristinata una volta ottenuto il controllo glicemico [7].

Nel 2018 è stata pubblicata da Clotman *et al.* una revisione della letteratura di casi/serie di casi di diabete mellito in corso di terapia con anti-PD-1 riportati dal gennaio 2012 al gennaio 2018 su Medline, Embase, Web of Science and Cochrane Library. In totale sono stati selezionati 42 casi. Nella maggior parte dei casi è stato necessario un trattamento insulinico per il controllo dei valori glicemici e non appena ottenuto questo è stato possibile ripristinare ICI [8].

Limite comune dei dati presenti in letteratura è rappresentato dal fatto che si tratta soprattutto di dati retrospettivi (e quindi spesso incompleti di molte informazioni) e dalla scarsa numerosità del campione in esame. Pur con un livello basso di qualità delle evidenze, i dati riportati in letteratura suggeriscono la

possibilità di ripristinare il trattamento con ICI una volta ottenuto un controllo dei valori glicemici con la terapia insulinica.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che abbiano sospeso ICI per l'insorgenza di forme severe di diabete il ripristino della terapia con ICI, una volta ottenuto il controllo della glicemia, dovrebbe essere presa in considerazione.	Positiva forte

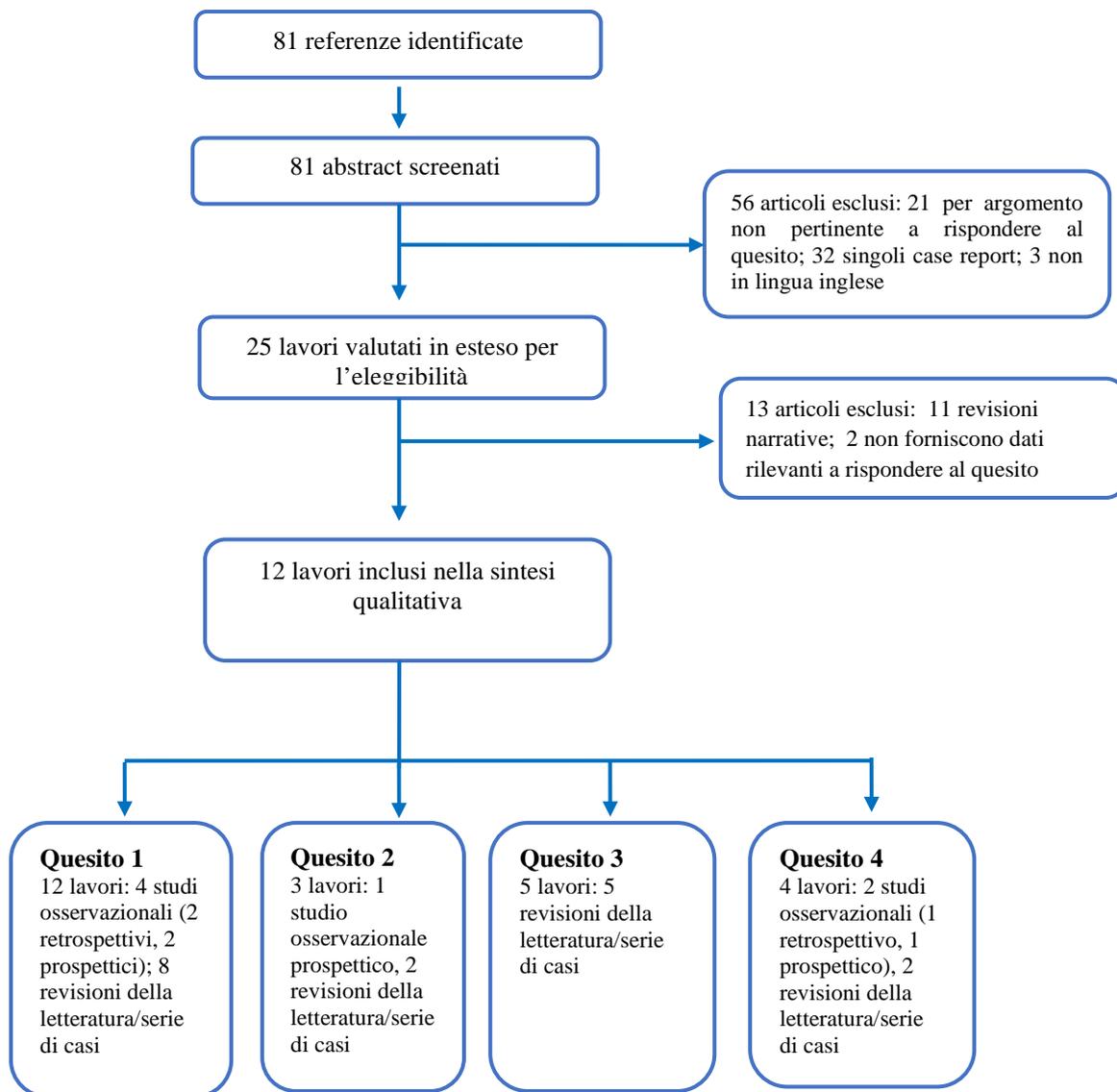
Bibliografia

1. de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, Vissers T, Bravenboer B, Van der Auwera BJ, Gorus F, Roep BO, Aspeslagh S, Neyns B, Velkeniers B, Kharagjitsingh AV. "Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review". *Eur J Endocrinol*. 2019 Jul 1. pii: EJE-19-0291.
2. Gauci ML, Laly P, Vidal-Trecan T, Baroudjian B, Gottlieb J, Madjlessi-Ezra N, Da Meda L, Madelaine-Chambrin I, Bagot M, Basset-Seguín N, Pages C, Mourah S, Boudou P, Lebbé C, Gautier JF. "Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor-retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review". *Cancer Immunol Immunother*. 2017 Nov;66(11):1399-1410
3. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Thomas I, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM. "Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy". *Eur J Cancer*. 2016 Jun;60:190-209.
4. Scott ES, Long GV, Guminski A, Clifton-Bligh RJ, Menzies AM, Tsang VH. "The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma". *Eur J Endocrinol*. 2018 Feb;178(2):173-180.
5. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, Redman B, Gianchandani R. "Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports". *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019 Jan 22;5:1
6. Cheema A, Makadia B, Karwadia T, Bajwa R, Hossain M. "Autoimmune Diabetes Associated With Pembrolizumab: A Review of Published Case Reports". *World J Oncol*. 2018 Feb;9(1):1-4.
7. Gauci ML, Boudou P, Baroudjian B, Vidal-Trecan T, Da Meda L, Madelaine-Chambrin I, Basset-Seguín N, Bagot M, Pages C, Mourah S, Resche-Rigon M, Pinel S, Sassier M, Rouby F, Eftekhari P, Lebbé C, Gautier JF. "Occurrence of type 1 and type 2 diabetes in patients treated with immunotherapy (anti-PD-1 and/or anti-CTLA-4) for metastatic melanoma: a retrospective study". *Cancer Immunol Immunother*. 2018 Aug;67(8):1197-1208.
8. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. "Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus". *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Sep 1;103(9):3144-3154.
9. Venetsanaki V, Boutis A, Chrisoulidou A, Papakotoulas P. "Diabetes mellitus secondary to treatment with immune checkpoint inhibitors". *Curr Oncol*. 2019 Feb;26(1):e111-e114.
10. Bajwa R, Cheema A, Khan T, Amirpour A, Paul A, Chaughtai S, Patel S, Patel T, Bramson J, Gupta V, Levitt M, Asif A, Hossain MA. "Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors (Programmed Death-1 Inhibitors and Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4 Inhibitors): Results of a Retrospective Study". *J Clin Med Res*. 2019 Apr;11(4):225-236.
11. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. "Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes". *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000591.
12. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoffecker L, Murad MH, Michels AW. "Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis". *Diabet Med*. 2019 Sep;36(9):1075-1081.

Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA**STRINGA DI RICERCA**

((“Neoplasms” [Mesh] OR cancer* [tiab] OR tumor* [tiab]) AND (checkpoint inhibitor* [tiab] OR immune checkpoint inhibitor* [Tiab] OR checkpoint blockade [tiab] OR immune checkpoint blockade [Tiab] OR checkpoint inhibition [tiab] OR immune checkpoint inhibition [tiab] OR anti-CTLA4 [tiab] OR anti-CTLA-4 [tiab] OR CTLA4 blocker* OR CTLA-4 blocker* [Tiab] OR CTLA4 blockade [tiab] OR CTLA-4 blockade [tiab] OR CTLA4 inhibition [tiab] OR CTLA-4 inhibition [tiab] OR anti-PD1 [tiab] OR anti-PD-1 [tiab] OR PD1 blocker* [tiab] OR PD-1 blocker* [Tiab] OR PD1 inhibition [tiab] OR PD-1 inhibition [tiab] OR PDL1 blockade [Tiab] OR PD-L1 blockade [Tiab] OR anti-PDL1 [tiab] OR anti-PD-L1 [tiab] OR PDL1 blocker* [tiab] OR PD-L1 blocker* [Tiab] OR “nivolumab” [MeSH] OR nivolumab [tiab] OR Opdivo [tiab] OR “pembrolizumab” [Supplementary concept] OR pembrolizumab [tiab] OR Keytruda [tiab] OR “ipilimumab” [MeSH] OR ipilimumab [tiab] OR Yervoy [tiab] OR “atezolizumab” [Supplementary concept] OR atezolizumab [tiab] OR Tecentriq [tiab] OR “durvalumab” [Supplementary concept] OR durvalumab [tiab] OR Imfinzi [tiab] OR “avelumab” [Supplementary Concept] OR avelumab [tiab] OR Bavencio [tiab]) AND (“diabetes” [MeSH] OR “Diabetic Ketoacidosis” [Tiab] OR immune-related diabetes [Tiab] OR INSULIN deficiency [Tiab] OR HYPERGLYCEMIA [Tiab] OR KETOSIS [Tiab]))

FLOW-CHART PRISMA



7. Tossicità gastrointestinale ed epatica

7.1 Diarrea e colite

La definizione ed il grado di severità di diarrea e colite secondo NCI-CTCAE è riportato nella Tabella 1 [1].

Tabella 7.1 – Classificazione della severità della diarrea/colite secondo NCI-CTCAE v. 5.0 [1]

	G1	G2	G3	G4
Diarrea	Aumento < 4 evacuazioni al dì rispetto al basale; lieve aumento nell'evacuazione dalla stomia rispetto al basale	Aumento di 4-6 evacuazioni al dì rispetto al basale; aumento moderato nell'evacuazione dalla stomia rispetto al basale; limitazione nelle ADL strumentali	Aumento di ≥ 7 evacuazioni al dì rispetto al basale; incontinenza; indicata l'ospedalizzazione; aumento severo nell'evacuazione dalla stomia rispetto al basale; limitazione nelle ADL primarie	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente
<i>Definizione: Disordine caratterizzato da incremento della frequenza dell'alvo, con emissione di feci liquide</i>				
Colite	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica; intervento non indicato	Dolore addominale; muco o sangue nelle feci	Dolore addominale severo; segni clinici di interessamento peritoneale	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente
<i>Definizione: Disordine caratterizzato da infiammazione del colon</i>				

ADL: activity of daily life; ADL strumentali: attività strumentali della vita quotidiana quali preparare da mangiare, fare la spesa o acquistare i vestiti, usare il telefono, gestire il danaro etc; ADL primarie: attività della vita quotidiana relative alla cura della persona, come lavarsi, vestirsi, alimentarsi autonomamente, andare in bagno, assumere i farmaci e non essere confinato nel letto

7.1.1 Epidemiologia

La diarrea è la manifestazione più frequente di tossicità gastrointestinale da ICI e, secondo uno studio condotto al MD Anderson Cancer Center, costituisce uno dei principali motivi di accesso al Pronto Soccorso per i pazienti trattati con ICI [2].

L'incidenza e la severità di diarrea e colite sono maggiori nei pazienti trattati con anti-CTLA-4 o con combinazioni di anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1 rispetto al solo anti-PD-1/PD-L1. Infatti, nella meta-analisi di Wang Y et al, pubblicata nel 2017, che ha incluso 34 studi per un totale di 8863 pazienti trattati con ICI, l'incidenza di colite di qualsiasi grado è stata del 13.6% nei pazienti trattati con la combinazione ipilimumab/nivolumab, del 9.1% dei pazienti trattati col solo ipilimumab, e del 1.3% nei pazienti trattati con solo anti-PD-1/PD-L1 [3]. Per quanto riguarda la tossicità di grado moderato-severo, colite di grado 3-4 e diarrea di grado 3-4 si sono verificate rispettivamente nel 9.4% e 9.2% dei pazienti trattati con la combinazione ipilimumab/nivolumab, nel 6.8% e 7.9% dei pazienti trattati col solo ipilimumab, e nel 0.9% e 1.2% dei pazienti trattati con solo anti-PD-1/PD-L1 [3]. Simili incidenze di diarrea/colite sono state

confermate anche da una metanalisi più recente [4]. Complicanze gravi come la perforazione intestinale sono eventi rari, con una incidenza inferiore all'1% [5].

Non sono state descritte differenze significative in termini di incidenza di diarrea/colite a seconda del tipo di neoplasia [3]. Il tempo mediano alla comparsa della tossicità gastrointestinale è di 5-10 settimane dall'inizio del trattamento con ICI, ma può verificarsi anche più tardivamente [5]. L'esordio sembra essere più precoce per gli anti-CTLA-4 e per le combinazioni di anti-CTLA-4 e anti-PD1/PDL1, che per gli anti-PD1/PDL1 usati come agenti singoli.

7.1.2 Quadri clinici e iter diagnostico

Le manifestazioni cliniche sono eterogenee, potendo andare dal semplice aumento della frequenza delle evacuazioni con feci molli o liquide fino a segni e sintomi di colite severa quali dolore addominale, febbre, presenza di muco nelle feci o ematochezia. Alla colite possono associarsi ulcere del cavo orale, sintomi del distretto gastrointestinale superiore (reflusso, dolore epigastrico) o lesioni perianali. La diagnosi differenziale è con le infezioni gastrointestinali [6].

Le principali alterazioni agli esami ematici osservate in pazienti con colite da ICI sono l'anemia, l'aumento della proteina C-reattiva sierica e l'ipoalbuminemia. Il livello fecale di calprotectina può essere elevato, e consente di distinguere tra colite infiammatoria e non infiammatoria, ma non è specifica di colite da ICI [7]. Alle immagini TC i segni radiologici sospetti per una colite da ICI sono la distensione fluida del colon con ispessimento diffuso delle pareti del viscere e ectasia dei vasi mesenterici [8]. Alla colonscopia possono evidenziarsi alterazioni infiammatorie quali iperemia, edema, lesioni erosive ed ulcerative, sebbene un esame endoscopico normale non sia sufficiente ad escludere la diagnosi. La presenza di lesioni ulcerative sembrerebbe correlata ad una maggiore probabilità di resistenza al trattamento steroideo e ad un maggior grado di severità della diarrea. [9] Le lesioni interessano principalmente il colon distale; sono stati tuttavia descritti casi con lesioni anche in tratti più prossimali (incluso l'ileo), o a distribuzione irregolare e discontinua. Il quadro istopatologico consiste spesso in un intenso infiltrato infiammatorio di tipo misto (neutrofili, eosinofili, linfociti e plasmacellule) a livello della lamina propria, spesso con distribuzione diffusa, meno frequentemente focale [9]. Tale quadro tuttavia non è diagnostico o specifico.

Diagnosi

Per quanto riguarda il work-up diagnostico di diarrea e colite, tenuto conto delle linee guida ASCO di cui viene fatto l'endorsement (vedi capitolo 2.1) [10], il panel suggerisce di eseguire i seguenti accertamenti:

Grado 1:

- Non sono raccomandati accertamenti diagnostici specifici

Grado 2:

- 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 di *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 [9]. Il panel ritiene utile l'esecuzione della TC nei casi in cui vi sia il sospetto clinico di megacolon tossico o rischio di perforazione intestinale.

- La ripetizione della colonscopia può essere considerata in pazienti che non rispondono alla terapia immunosoppressiva. La ripetizione della colonscopia per il monitoraggio della colite dovrebbe essere proposta soltanto quando clinicamente indicato e quando si sta considerando di ripristinare il trattamento con ICI.

Grado 3-4:

- L'iter diagnostico raccomandato per il grado 2 (esami del sangue, delle feci, imaging e colonscopia con biopsia) andrebbe eseguito in tempi rapidi

- La ripetizione della colonscopia può essere considerata in pazienti che non rispondono alla terapia immunosoppressiva. La ripetizione della colonscopia per il monitoraggio della colite dovrebbe essere proposta soltanto quando clinicamente indicato e nel caso in cui si prenda in considerazione l'eventuale ripristino del trattamento con ICI.

7.1.3 Gestione di diarrea e colite

QUESITO CLINICO 1

Nei pazienti in trattamento con ICI, la profilassi della diarrea con budesonide è raccomandata?

Considerata la frequente insorgenza di diarrea in pazienti trattati con anti-CTLA-4, è stata investigata la possibilità di una strategia di profilassi della diarrea, utilizzando budesonide. Lo studio di fase 2 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, pubblicato da Weber et al nel 2009, ha incluso 115 pazienti con melanoma metastatico trattati con ipilimumab a ricevere profilassi con budesonide (9 mg al dì per 12 settimane, e poi una riduzione graduale fino a sospendere alla settimana 16) o placebo [11]. Il tasso di diarrea ≥ 2 entro le prime 12 settimane, endpoint primario dello studio, è stato simile nei due bracci (33% nel braccio budesonide vs 35% nel braccio placebo). Anche il profilo globale di tossicità di ipilimumab è stato sostanzialmente sovrapponibile nei due bracci. Budesonide, quindi, non si è dimostrato efficace in profilassi per la diarrea da ICI e di conseguenza non è raccomandato.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	In pazienti trattati con ICI, budesonide non deve essere preso in considerazione per la profilassi della diarrea/colite immunocorrelata.	Negativa forte

QUESITO CLINICO 2

Nei pazienti con diarrea/colite da ICI, la sospensione temporanea o definitiva del trattamento con ICI (rispetto alla prosecuzione o al ripristino del trattamento con ICI) è raccomandata?

Nel corso dello sviluppo clinico degli ICI sono stati elaborati algoritmi di trattamento di diarrea/colite che sono riportati nelle schede tecniche dei singoli farmaci e che sono stati recepiti dalle linee guida internazionali [10,12-18]. Per gli anti-PD1 e anti-PDL1, le schede tecniche suggeriscono la sospensione temporanea del trattamento in caso di diarrea/colite di grado 2-3 (fino a risoluzione dei sintomi e completamento del trattamento steroideo, se necessario) e la sospensione definitiva del trattamento in caso di diarrea/colite di grado 4. Per gli anti-CTLA4 o per combinazioni di anti-CTLA4 e anti-PD1, le schede

tecniche suggeriscono la sospensione temporanea del trattamento in caso di diarrea/colite di grado 2 (fino a risoluzione dei sintomi e completamento del trattamento steroideo, se necessario), e la sospensione definitiva del trattamento in caso di diarrea/colite di grado 3-4. Non sono disponibili studi prospettici di confronto tra sospensione (temporanea o definitiva) e prosecuzione o ripresa del trattamento con ICI in pazienti che sviluppano diarrea/colite in corso di trattamento con ICI. Quattro studi retrospettivi hanno confrontato gli outcomes di pazienti che, in seguito allo sviluppo di irAEs (inclusa diarrea/colite), hanno interrotto definitivamente il trattamento con ICI, rispetto a quelli che hanno ripreso il trattamento con ICI [19-22].

Nello studio retrospettivo di Santini et al [19], pubblicato nel 2018, su 482 pazienti con NSCLC trattati al MSKCC dal 2011 al 2016 con anti-PD1/PDL1 da solo o in combinazione con anti-CTLA4. In questo studio, 68 pazienti (14% del totale) hanno sospeso il trattamento per eventi avversi. Di questi, 30 (44%) hanno interrotto definitivamente il trattamento (coorte di interruzione), mentre 38 (56%) hanno ripreso il trattamento dopo sospensione temporanea (coorte di ritrattamento). Dei 68 pazienti inclusi nello studio, tuttavia, soltanto 12 (17%) avevano sospeso il trattamento per colite, di cui 5 nella coorte di interruzione e 7 nella coorte di ritrattamento. I pazienti inclusi nella coorte di ritrattamento avevano avuto un irAE di grado meno severo, un minor numero di ospedalizzazioni per la gestione dell'irAE e necessità di terapia steroidea per minore durata, rispetto ai pazienti inclusi nella coorte di interruzione. Tra i 38 pazienti della coorte di ritrattamento, il 48% non ha avuto ulteriori irAEs, il 26% ha avuto una ricaduta dello stesso irAEs, e il restante 26% ha sviluppato un irAEs differente da quello iniziale, indipendentemente dal grado di severità dell'evento che aveva determinato la sospensione temporanea. La maggior parte degli irAEs verificatisi nella coorte di ritrattamento è stata di lieve entità (60% di grado 1-2, 40% di grado 3-4), si è verificata precocemente (il 65% degli eventi si è verificato entro 90 giorni dall'inizio del trattamento) ed è stata gestibile (nell'85% dei casi si è risolto o è migliorato fino al grado 1), sebbene siano stati riportati due decessi correlati al trattamento, pari ad un tasso di mortalità del 5%. Uno dei due pazienti deceduti aveva interrotto il trattamento con ICI per colite di grado 2, gestita con prednisone e busedonide. Dopo una sospensione di 7 settimane, il trattamento con ICI è stato ripristinato ma, dopo 6 mesi, il paziente ha sviluppato una polmonite fatale. Per i pazienti che avevano ottenuto una risposta parziale prima dell'interruzione del trattamento per irAEs (n=20), all'analisi multivariata non vi sono state differenze significative in termini di PFS o OS tra la coorte di interruzione e la coorte di ritrattamento. Invece, per i pazienti che non avevano ottenuto una risposta parziale prima della sospensione del trattamento per irAEs (n=48), è stata osservata una differenza significativa in termini di PFS e OS a favore del ritrattamento (PFS hazard ratio: 0.56, 95% CI: 0.3-1.03, p=0.064; OS hazard ratio: 0.45, 95% CI: 0.21 to 1.0, p=0.049).

Lo studio di Simonaggio *et al.* [20], pubblicato nel 2019, è uno studio retrospettivo di coorte su 93 pazienti affetti da neoplasie solide che avevano interrotto il trattamento con anti-PD1/anti-PDL1 in dopo irAEs di grado ≥ 2 . Dei 93 pazienti inclusi nello studio, 40 (43%) hanno ripreso il trattamento con ICI (coorte di rechallenge). Nei pazienti sottoposti a rechallenge, 18 (45%) non hanno sviluppato ulteriori irAEs, 17 (42.5%) ha avuto una ricaduta dello stesso irAE e 5 (12.5%) ha sviluppato un differente tipo di irAE, e tra i 22 pazienti che hanno sviluppato irAEs durante il rechallenge, 4 hanno avuto sia una recidiva dello stesso irAE che un differente tipo di irAE. Non sono state osservate differenze significative in termini di PFS tra la coorte di rechallenge e quella di interruzione definitiva, mentre le mediane di OS non erano state ancora raggiunte al momento della pubblicazione. Tra i pazienti inclusi in questo studio, 11 avevano interrotto il trattamento per diarrea/colite (4 per diarrea/colite grado 2, 7 per diarrea/colite grado 3), e 5 sono stati sottoposti a rechallenge. Tre dei 5 pazienti (60%) con diarrea/colite sottoposti a rechallenge hanno avuto una recidiva dell'evento.

Nello studio di Pollack et al [21], pubblicato nel 2018, sono stati inclusi 80 pazienti affetti da melanoma metastatico trattati con combinazioni di anti-CTLA4 e anti-PD1 che avevano interrotto il trattamento per irAEs, di cui il 41% per colite. Tutti i pazienti sono stati ritrattati con agente singolo anti-PD1, il 18% dei pazienti ha avuto una recidiva di irAEs ed un ulteriore 17% ha sviluppato un irAE differente. Tuttavia, la colite ha registrato un minor tasso di recidive rispetto agli altri irAEs (6% vs 28%, p=0.01).

Nello studio retrospettivo di Abu Sbeih et al [22], pubblicato nel 2019, che ha incluso 84 pazienti trattati con agenti immunosoppressivi (influximab, vedolizumab o entrambi) nel 2018 per colite da ICI, 14 pazienti

hanno ricevuto, dopo risoluzione della colite, un rechallenge con ICI (di cui 6 in associazione a vedolizumab e 8 senza vedolizumab). Tra questi pazienti, 4 (28%) hanno avuto una recidiva della colite (di queste, 1 tra i pazienti trattati con ICI in associazione a vedolizumab, 3 tra i pazienti trattati con ICI senza vedolizumab).

Nel complesso, i risultati di questi studi suggeriscono che nei pazienti che hanno dovuto sospendere il trattamento per irAEs, il ripristino del trattamento espone ad un certo rischio di recidiva (circa il 30-60%) dello stesso irAE o di comparsa di nuovi irAEs, senza un chiaro vantaggio in termini di PFS o OS, almeno per i pazienti che avevano ottenuto una risposta parziale prima dell'interruzione del trattamento. In pazienti che interrompono una terapia di combinazione (anti-CTLA4 + anti-PD1) a causa di diarrea/colite, il ripristino del solo agente anti-PD1 sembra essere gravato da un modesto tasso di recidiva della colite.

La qualità delle evidenze disponibili è notevolmente limitata dalla natura retrospettiva degli studi pubblicati e dal ridotto numero dei pazienti con colite inclusi negli studi, per cui il bilancio tra beneficio e danno del rechallenge nella diarrea/colite resta incerto. L'opzione del rechallenge, quindi, dovrebbe essere discussa con il singolo paziente, tenendo conto delle sue preferenze, delle condizioni generali, dello stato della malattia e delle eventuali ulteriori opzioni di trattamento disponibili per la malattia.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	Nei pazienti con diarrea/colite da ICI di grado 1, la sospensione temporanea del trattamento non deve essere presa in considerazione	Negativa forte
Molto bassa	Nei pazienti con diarrea/colite da ICI di grado 2, la sospensione temporanea del trattamento può essere presa in considerazione	Positiva debole
Molto bassa	Nei pazienti in trattamento con anti-PD-1/PD-L1 che sviluppano diarrea/colite da ICI di grado 3, la sospensione temporanea del trattamento dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte
Molto bassa	Nei pazienti in trattamento con anti-CTLA-4 o con combinazioni di anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1 che sviluppano diarrea/colite da ICI di grado 3, l'interruzione definitiva del trattamento dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte
Molto bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppano diarrea/colite da ICI di grado 4, l'interruzione definitiva del trattamento dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte
Molto bassa	Nei pazienti che hanno interrotto il trattamento con ICI per diarrea/colite di grado ≤ 3 , 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	Positiva debole

* opinione espressa dal panel

QUESITO CLINICO 3

Nei pazienti con diarrea/colite da ICI, la terapia steroidea è raccomandata?

Gli algoritmi per il trattamento della diarrea/colite elaborati durante lo sviluppo clinico degli ICI prevedono l'impiego di terapia steroidea ad alte dosi per diarrea/colite di grado ≥ 2 [10,12-18]. Non esistono tuttavia studi che abbiano confrontato prospetticamente questa strategia con altre opzioni terapeutiche.

Vi sono dati da 7 studi retrospettivi [22-28] che hanno riportato l'outcome di pazienti con diarrea/colite da ICI trattati con terapia steroidea e, in caso di refrattarietà allo steroide, con altri agenti immunosoppressivi, principalmente infliximab. Tali agenti immunosoppressivi non sono tuttavia approvati in Italia con l'indicazione specifica al trattamento di diarrea/colite da ICI e, pertanto, non possono essere oggetto di raccomandazione nelle presenti linee guida.

Nello studio di Beck et al [23] pubblicato nel 2006, su 198 pazienti con melanoma o mRCC trattati con ipilimumab dal 2002 al 2005, 41 hanno sviluppato una enterocolite di grado 3-4. Di questi, 34 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi e in 12 pazienti (35%) l'enterocolite è risultata essere refrattaria alla terapia steroidea (definita come non risoluzione dei sintomi dopo 7 giorni di trattamento con corticosteroidi, o iniziale risposta seguita da ricaduta con necessità di ripristino dello steroide). Quattro pazienti con enterocolite steroide-refrattaria sono stati trattati con infliximab 5 mg/Kg e in tutti i pazienti trattati con infliximab si è osservata una risoluzione della tossicità.

Nello studio retrospettivo di De Felice et al [24], pubblicato nel 2015, su 103 pazienti trattati con ipilimumab per melanoma metastatico dal 2011 al 2013, sono riportati 30 casi di diarrea. Dei 30 pazienti con diarrea, 23 sono stati trattati con corticosteroidi e in 5 pazienti (26%) la diarrea è risultata essere refrattaria alla terapia steroidea. Di questi 5 pazienti, 4 sono stati trattati con budesonide e 1 con budesonide e infliximab, ed in tutti vi è stata una risoluzione della diarrea.

Lo studio retrospettivo di Marthey et al [25], pubblicato nel 2016, ha raccolto 39 casi di enterocolite in pazienti trattati con anti-CTLA-4 dal 2010 al 2014. Di questi, 35 sono stati trattati con corticosteroidi, e in 7 pazienti (20%) l'enterocolite è risultata essere refrattaria alla terapia steroidea. Dei pazienti refrattari, 2 sono stati sottoposti a chirurgia, mentre 5 hanno ricevuto infliximab ottenendo una risposta completa (2 pazienti) o parziale (3 pazienti) della sintomatologia.

Lo studio retrospettivo di Verschuren et al [26], pubblicato nel 2016, ha raccolto 27 casi di diarrea/colite in pazienti trattati con ipilimumab per melanoma o carcinoma prostatico resistente alla castrazione dal 2007 al 2012. Di questi, 26 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi, e in 12 pazienti (46%) la diarrea è risultata essere refrattaria alla terapia steroidea. I pazienti refrattari allo steroide sono stati trattati con infliximab (5 mg/kg a settimana) ottenendo in tutti una risoluzione della tossicità (7 pazienti dopo una singola dose, 4 pazienti dopo due dosi, un paziente dopo tre dosi).

Lo studio retrospettivo di Franklin et al [27], pubblicato nel 2017, ha incluso 41 pazienti con colite su 370 pazienti con melanoma trattati con ICI. Di questi, 34 pazienti hanno ricevuto terapia corticosteroidica e, tra questi, 10 pazienti hanno ricevuto almeno una infusione di infliximab. Nella maggior parte dei pazienti (36/41, 87.8%) vi è stata una risposta al trattamento immunosoppressivo con corticosteroidi e infliximab. Una osservazione interessante emersa in questo studio è che, dei 5 pazienti refrattari, 4 erano positivi per CMV (IgM positive nel plasma, CMV-DNA positivo nel plasma o nelle biopsie coliche, immunistochemica per CMV positiva nelle biopsie coliche), suggerendo un possibile ruolo di CMV nella colite/diarrea refrattaria a trattamento immunosoppressivo.

Nello studio retrospettivo di Wang Y et al [28], pubblicato nel 2018, su 327 pazienti trattati con ICI (anti-CTLA-4 anti PD1/PDL1 o combinazioni) per tumori solidi o ematologici dal 2011 al 2017, 117 pazienti (36%) hanno sviluppato diarrea. Di questi, 79 sono stati trattati con corticosteroidi, e in 35 pazienti (30%) la diarrea è risultata essere refrattaria alla terapia steroidea, per cui è stato aggiunto infliximab. In questo studio l'utilizzo di terapia immunosoppressiva (con corticosteroidi + o - infliximab) non ha avuto impatto sulla OS,

così come non vi sono state differenze in OS tra pazienti che hanno ricevuto la sola terapia steroidea e quelli che hanno ricevuto anche infliximab.

Nel già citato studio retrospettivo di Abu-Sbeih et al [22], pubblicato nel 2019, degli 84 pazienti con colite da ICI trattati con agenti immunosoppressivi (infliximab, vedolizumab o entrambi), 79 avevano ricevuto terapia steroidea prima dell'inizio di altri agenti immunosoppressivi. Tra questi, in 41 non è stato osservato miglioramento dei sintomi con lo steroide (52%)

Nel complesso, questi studi retrospettivi riportano un tasso di risposta allo steroide compreso tra circa il 50% e l'80%. Il limite di questi studi consiste nella natura retrospettiva e nelle diverse schedule di terapia steroidea utilizzata. Pur in assenza di confronti prospettici, considerato il tasso di risposte riportato, il favorevole profilo di tollerabilità dello steroide e la diffusa disponibilità di tale trattamento, la raccomandazione all'uso di terapia steroidea nella diarrea/colite di grado 2 persistente o ricorrente, e di grado 3-4, è stata considerata una raccomandazione positiva forte.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con diarrea/colite di grado 2 persistente (durata dei sintomi ≥ 5 giorni) o ricorrente, o di grado 3-4, il trattamento con steroidi (metilprednisolone 1-2 mg/kg/die) dovrebbe essere preso in considerazione	Positiva forte

Altri trattamenti per la diarrea/colite da ICI

Altri trattamenti riportati in letteratura per diarrea/colite da ICI includono altri farmaci immunosoppressivi quali infliximab, vedolizumab e micofenolato. Questi farmaci non hanno indicazione specifica in Italia al trattamento di diarrea/colite da ICI e, pertanto, non possono essere oggetto di raccomandazione nelle presenti linee guida.

Oltre ai dati già riportati di infliximab nei pazienti con colite/diarrea steroideo-refrattaria, due studi retrospettivi hanno valutato l'effetto dell'aggiunta precoce di infliximab o di altri agenti immunosoppressivi alla terapia steroidea [22,29].

Lo studio retrospettivo di Johnson et al [29], pubblicato nel 2018, ha confrontato la terapia corticosteroidica da sola rispetto alla terapia corticosteroidica con aggiunta di infliximab, su 75 pazienti con enterocolite da ICI trattati dal 2012 al 2017 al MD Anderson Cancer Center. Di questi, 36 sono stati trattati con infliximab + corticosteroidi e 39 con corticosteroidi da soli. Nonostante i pazienti trattati con infliximab avessero una enterocolite più severa di quelli trattati col solo steroide (grado 3-4: 86% vs 34%, $p < 0.001$), essi hanno avuto un tempo mediano alla risoluzione della diarrea (3 vs. 9 giorni; $p < 0.001$) e alla riduzione graduale dello steroide (4 vs. 13 giorni; $p < 0.001$) inferiore rispetto ai pazienti trattati col solo steroide, senza significative differenze in termini di TTF e OS né di effetti collaterali, sebbene due pazienti nella coorte dell'infliximab abbiano sviluppato complicanze infettive da herpes zoster e citomegalovirus.

Il già citato studio retrospettivo di Abu-Sbeih et al [22], pubblicato nel 2019, ha incluso 179 pazienti che hanno sviluppato colite da ICI nel 2018 trattati al MD Anderson Cancer Center. Di questi, 84 hanno ricevuto terapia immunosoppressiva (con infliximab, vedolizumab o entrambi). I pazienti con introduzione precoce (≤ 10 giorni) della terapia immunosoppressiva rispetto ai pazienti con introduzione più tardiva (> 10 giorni) hanno ottenuto un outcome migliore in termini di durata dei sintomi (mediana: 25 vs 83 giorni, $p < 0.001$), durata dell'ospedalizzazione (mediana; 9 vs 16 giorni, $p = 0.001$) e numero di tentativi di riduzione dello steroide (mediana: 1 vs 2 tentativi, $p < 0.001$). In questo studio, il 19% dei pazienti trattati con terapia immunosoppressiva ha avuto una recidiva della colite dopo completa sospensione dello steroide.

Nel complesso, l'aggiunta di infliximab alla terapia steroidea, ha determinato una regressione completa o parziale in circa l'80%-100% dei casi steroideo-refrattari, senza significativo peggioramento del profilo di tollerabilità. L'inizio precoce di infliximab sembrerebbe essere associato a una migliore efficacia della terapia. Anche vedolizumab sembra essere un farmaco promettente per il trattamento della colite da ICI. Oltre ai risultati riportati dallo studio già citato di Abu-Sbeih et al [22], è stata riportata una serie di 7 casi di pazienti trattati con successo con vedolizumab (6 refrattari allo steroide e 1 refrattario anche ad infliximab) [30]. Tuttavia i dati su vedolizumab sono al momento ancora piuttosto limitati, e non consentono di formulare delle raccomandazioni in merito.

Uno studio pilota, prospettico, pubblicato da Mir et al [31] nel 2019, ha valutato l'aggiunta di micofenolato per via orale al trattamento con corticosteroidi per colite di grado 3 in 13 pazienti trattati con combinazione di ipilimumab e nivolumab per melanoma metastatico. I pazienti hanno ricevuto 2 mg/kg di metilprednisolone associati a micofenolato orale (1 g due volte al dì fino a sospensione del trattamento steroideo, poi 500 mg due volte al dì per tre settimane). Dei pazienti trattati, 4 (36%) hanno avuto una riesacerbazione della colite e hanno quindi avuto necessità di ricevere infliximab, con risoluzione dei sintomi. Non vi sono stati eventi avversi correlati all'uso di micofenolato. Non esistono studi di confronto tra combinazione di micofenolato e steroidi rispetto al solo steroide, per cui al momento questo tipo di approccio non può essere raccomandato.

Bibliografia

1. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.
2. El Majzoub I, Qdaisat A, Thein KZ, Win MA, Han MM, Jacobson K, Chaftari PS, Prejean M, Reyes-Gibby C, Yeung SJ. Adverse Effects of Immune Checkpoint Therapy in Cancer Patients Visiting the Emergency Department of a Comprehensive Cancer Center. *Ann Emerg Med.* 2019 Jan;73(1):79-87. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.04.019.
3. Wang DY, Ye F, Zhao S, Johnson DB. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology.* 2017 Jul 5;6(10):e1344805.
4. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, Shen C, Duma N, Vera Aguilera J, Chintakuntlawar A, Price KA, Molina JR, Pagliaro LC, Halfdanarson TR, Grothey A, Markovic SN, Nowakowski GS, Ansell SM, Wang ML. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019 Apr 25.
5. 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.
6. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Aug;42(4):406-17.
7. Berman D, Parker SM, Siegel J, Chasalow SD, Weber J, Galbraith S, Targan SR, Wang HL. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immun.* 2010 Nov 24;10:11. PubMed PMID: 21090563; PubMed Central PMCID: PMC2999944.
8. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, Shinagare AB, Howard SA, Jagannathan JP, Ibrahim N. Ipilimumab-associated colitis: CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 May;200(5):W468-74. doi: 10.2214/AJR.12.9751. PubMed PMID: 23718569.
9. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Qiao W, Trinh VA, Zobniw C, Johnson DH, Samdani R, Lum P, Shuttlesworth G, Blechacz B, Bresalier R, Miller E, Thirumurthi S, Richards D, Raju G, Stroehlein J, Diab A. Endoscopic and Histologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Jul 12;24(8):1695-1705. doi: 10.1093/ibd/izy104. PubMed PMID: 29718308.
10. 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, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network. 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. PubMed PMID: 29442540;
11. Weber J, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I, Ridolfi R, Assi H, Maraveyas A, Berman D, Siegel J, O'Day SJ. 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*. 2009 Sep 1;15(17):5591-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1024. Epub 2009 Aug 11. PubMed PMID: 19671877.
 12. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264-iv266. doi: 10.1093/annonc/mdy162. PubMed PMID: 29917046.
 13. RCP Ipilimumab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_it.pdf (accesso settembre 2019)
 14. RCP Nivolumab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_it.pdf (accesso settembre 2019)
 15. RCP Pembrolizumab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_it.pdf (accesso settembre 2019)
 16. RCP Atezolizumab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_it.pdf (accesso settembre 2019)
 17. RCP Durvalumab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_it.pdf (accesso settembre 2019)
 18. RCP Avelumab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_it.pdf (accesso settembre 2019)
 19. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Gambarin-Gelwan M, Wilkins O, Panora E, Halpenny DF, Long NM, Kris MG, Rudin CM, Chaft JE, Hellmann MD. Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2018 Sep;6(9):1093-1099. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0755. Epub 2018 Jul 10. PubMed PMID: 29991499; PubMed Central PMCID: PMC6125223.
 20. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, Cengizalp G, Vozy A, Laparra A, Varga A, Hollebecque A, Champiat S, Marabelle A, Massard C, Lambotte O. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Jun 6. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1022. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31169866; PubMed Central PMCID: PMC6555478.
 21. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, Ancell KK, Long GV, Menzies AM, Eroglu Z, Johnson DB, Shoushtari AN. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(1):250-255. doi: 10.1093/annonc/mdx642. PubMed PMID: 29045547; PubMed Central PMCID: PMC5834131.
 22. Central PMCID: PMC5834131.
 23. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang X, Mallepally N, Chen E, Altan M, Bresalier RS, Charabaty A, Dadu R, Jazaeri A, Lashner B, Wang Y. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer*. 2019 Apr 2;7(1):93. doi: 10.1186/s40425-019-0577-1. PubMed PMID: 30940209; PubMed Central PMCID: PMC6444537.
 24. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, Kammula US, Topalian SL, Sherry RM, Kleiner D, Quezado M, Lowy I, Yellin M, Rosenberg SA, Yang JC. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24(15):2283-9.
 25. De Felice KM, Gupta A, Rakshit S, Khanna S, Kottschade LA, Finnes HD, Papadakis KA, Loftus EV Jr, Raffals LE, Markovic SN. Ipilimumab-induced colitis in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2015 Aug;25(4):321-7. doi: 10.1097/CMR.000000000000165. PubMed PMID: 25933207.
 26. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, Zallot C, Peyrin-Biroulet L, Rahier JF, Bourdier de Beauregard M, Mortier L, Coutzac C, Soularue E, Lanoy E, Kapel N, Planchard D, Chaput N, Robert C, Carbonnel F. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an

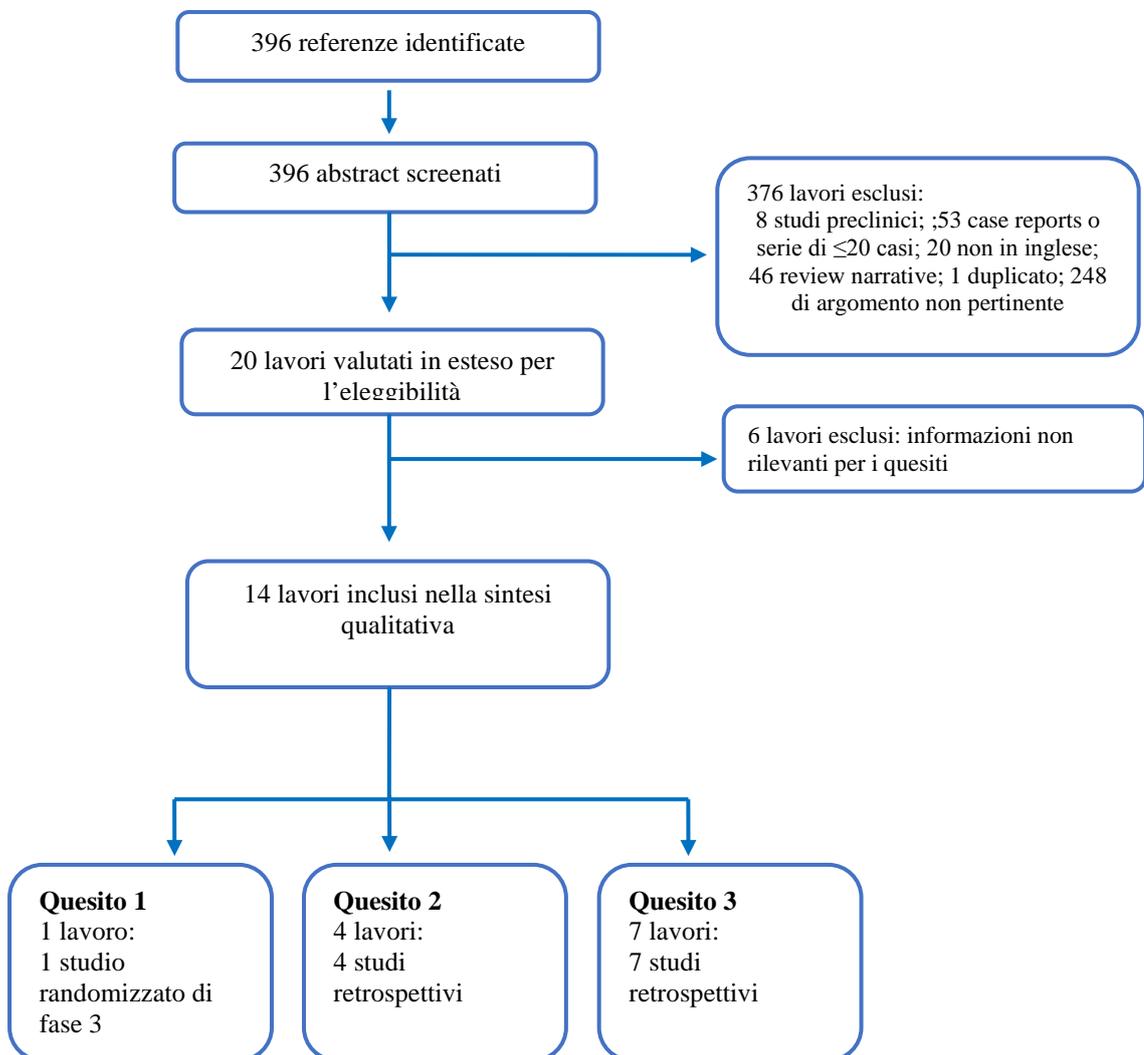
- Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Apr;10(4):395-401. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv227. Epub 2016 Jan 18. PubMed PMID: 26783344; PubMed Central PMCID: PMC4946758.
27. Verschuren EC, van den Eertwegh AJ, Wonders J, Slangen RM, van Delft F, van Bodegraven A, Neeftjes-Borst A, de Boer NK. Clinical, Endoscopic, and Histologic Characteristics of Ipilimumab-Associated Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;14(6):836-842. doi: 10.1016/j.cgh.2015.12.028. Epub 2015 Dec 31. PubMed PMID: 26748223.
 28. Franklin C, Rooms I, Fiedler M, Reis H, Milsch L, Herz S, Livingstone E, Zimmer L, Schmid KW, Dittmer U, Schadendorf D, Schilling B. Cytomegalovirus reactivation in patients with refractory checkpoint inhibitor-induced colitis. *Eur J Cancer*. 2017 Nov;86:248-256. doi: 10.1016/j.ejca.2017.09.019.
 29. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Ali FS, Qiao W, Lum P, Raju G, Shuttlesworth G, Stroehlein J, Diab A. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer*. 2018 May 11;6(1):37. doi: 10.1186/s40425-018-0346-6. PubMed PMID: 29747688; PubMed Central PMCID: PMC5946546.
 30. Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, Ma J, Bassett RL Jr, Abdel-Wahab N, Anderson J, Davis JE, Joseph J, Uemura M, Noman A, Abu-Sbeih H, Yee C, Amaria R, Patel S, Tawbi H, Glitza IC, Davies MA, Wong MK, Woodman S, Hwu WJ, Hwu P, Wang Y, Diab A. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer*. 2018 Oct 11;6(1):103. doi: 10.1186/s40425-018-0412-0. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2019 Apr 17;7(1):107. PubMed PMID: 30305177; PubMed Central PMCID: PMC6180568.
 31. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, Kopljar M, Griph H, Kinhult S, Carneiro A, Marsal J. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 May;66(5):581-592. doi: 10.1007/s00262-017-1962-6. Epub 2017 Feb 15. PubMed PMID: 28204866
 32. Mir R, Shaw HM, Nathan PD. Mycophenolate mofetil alongside high-dose corticosteroids: optimizing the management of combination immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *Melanoma Res*. 2019 Feb;29(1):102-106. doi: 10.1097/CMR.0000000000000543.

Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA

STRINGA DI RICERCA

((("Neoplasms" [Mesh] OR cancer* [tiab] OR tumor* [tiab]) AND (checkpoint inhibitor* [tiab] OR immune checkpoint inhibitor* [Tiab] OR checkpoint blockade [tiab] OR immune checkpoint blockade [Tiab] OR checkpoint inhibition [tiab] OR immune checkpoint inhibition [tiab] OR anti-CTLA4 [tiab] OR anti-CTLA-4 [tiab] OR CTLA4 blocker* OR CTLA-4 blocker* [Tiab] OR CTLA4 blockade [tiab] OR CTLA-4 blockade [tiab] OR CTLA4 inhibition [tiab] OR CTLA-4 inhibition [tiab] OR anti-PD1 [tiab] OR anti-PD-1 [tiab] OR PD1 blocker* [tiab] OR PD-1 blocker* [Tiab] OR PD1 inhibition [tiab] OR PD-1 inhibition [tiab] OR PDL1 blockade [Tiab] OR PD-L1 blockade [Tiab] OR anti-PDL1 [tiab] OR anti-PD-L1 [tiab] OR PDL1 blocker* [tiab] OR PD-L1 blocker* [Tiab] OR "nivolumab" [MeSH] OR nivolumab [tiab] OR Opdivo [tiab] OR "pembrolizumab" [Supplementary concept] OR pembrolizumab [tiab] OR Keytruda [tiab] OR "ipilimumab" [MeSH] OR ipilimumab [tiab] OR Yervoy [tiab] OR "atezolizumab" [Supplementary concept] OR atezolizumab [tiab] OR Tecentriq [tiab] OR "durvalumab" [Supplementary concept] OR durvalumab [tiab] OR Imfinzi [tiab] OR "avelumab" [Supplementary Concept] OR avelumab [tiab] OR Bavencio [tiab]) AND ("colitis" [Mesh] OR "diarrhea" [Mesh] OR colitis [tiab] OR diarrhea [tiab] OR diarrhea [tiab]) AND ("management" [Tiab] OR "treatment" [Tiab] OR "therapy" [Tiab]))

FLOW-CHART PRISMA



7.2 Epatite

La tossicità epatica correlata alla somministrazione di ICI è un irAE frequente e in rari casi può rappresentare un evento con esito fatale [1]. La gravità della tossicità epatica può essere classificata in gradi in relazione ai valori di incremento degli indici di epatocitolisi (AST e ALT) e di bilirubinemia, secondo la classificazione di NCI-CTCAE (v. 5.0) (Tabella 7.2) [2].

Tabella 7.2 – Classificazione della severità della diarrea/colite secondo NCI-CTCAE v. 5.0 [1]

	G1	G2	G3	G4
Incremento di AST/ALT	AST e/o ALT > ULN - 3.0 x ULN, se i valori basali erano normali; > 1.0 - 3.0 x valore basale, se i valori basali erano anomali	AST e/o ALT > 3 - 5.0 x ULN, se i valori basali erano normali; > 3 - 5.0 x valore basale, se i valori basali erano anomali	AST e/o ALT > 5 - 20.0 x ULN, se i valori basali erano normali; > 5 - 20.0 x valore basale, se i valori basali erano anomali	AST e/o ALT > 20 x ULN, se i valori basali erano normali; > 20 x valore basale, se i valori basali erano anomali
Incremento della bilirubina	Bilirubinemia > ULN - 1.5 x ULN se i valori basali erano normali; > 1.0 - 1.5 x valore basale, se i valori basali erano anomali	Bilirubinemia > 1.5 - 3.0 x ULN se i valori basali erano normali; > 1.5 - 3 x valore basale, se i valori basali erano anomali	Bilirubinemia > 3 - 10.0 x ULN se i valori basali erano normali; > 3 - 10 x valore basale, se i valori basali erano anomali	Bilirubinemia > 10 x ULN se i valori basali erano normali; > 10 x valore basale, se i valori basali erano anomali

7.2.1 Epidemiologia

Aumenti dei livelli sierici degli enzimi epatici possono essere osservati sia in corso di terapia con anti-CTLA-4 che con anti-PD-1. L'incidenza combinata di epatotossicità immunocorrelata è stimata tra il 3% il 9% per l'anti-CTLA-4 ipilimumab e tra lo 0,7% e l'1,8% per gli anti-PD-1/PD-L1. [3]. Come per altri irAEs, l'incidenza e la severità aumenta in caso di terapia di combinazione. 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% [4]. Comunemente il tempo di insorgenza è di 6-8 settimane dopo l'inizio del trattamento, sebbene siano stati anche osservati eventi precoci o ritardati [3,6,7].

7.2.2 Quadri clinici e iter diagnostico

La tossicità di grado lieve è caratterizzata da anomalie di laboratorio asintomatiche, i gradi moderati e severi possono essere caratterizzati dalla presenza di sintomi e segni clinici tipici della insufficienza epatica; in questi casi potranno essere presenti inappetenza, nausea, subittero, ittero, urine ipercromiche, ematomi e facile sanguinamento cutaneo e delle mucose.

In considerazione della frequenza con cui si manifesta questo irAE, i pazienti in trattamento con ICI sono monitorati ad ogni ciclo con esami ematochimici comprendenti AST, ALT e bilirubina (vedi capitolo 3). In caso di incremento delle transaminasi e/o della bilirubinemia (escluso sindrome di Gilbert), ulteriori esami ematochimici potranno essere utili per escludere eventuali ulteriori cause.

In corso di incremento isolato delle sole transaminasi la valutazione della creatininchinasi (CK) permette di escludere altre eziologie (traumi muscolari, lisi tessuto muscolare liscio, miosite, etc.).

Ulteriori indagini di laboratorio e strumentali permettono di escludere una eziologia virale o una diffusione metastatica della neoplasia a livello epatico. Pertanto, in questi casi, potrebbe essere utile l'esecuzione di test di laboratorio come pannello sierologico per HBV (HBsAg, HBeAg, Anti-HBs, IgG e IgM AntiHBc, Anti-HBe), anti-HAV e anti-HCV. Esami strumentali (ecografia, TC e RMN epatica) possono essere utili nell'escludere il coinvolgimento metastatico del fegato o trombosi portale. Non vi sono quadri radiologici diagnostici di epatotossicità da ICI, sebbene recenti studi descrivano caratteristiche strumentali suggestive di epatite immuno-correlata. In corso di epatite immuno-correlata, la tomografia computerizzata (TC) può mostrare lieve epatomegalia, edema periportale o linfadenopatia periportale [8]. Le biopsie di alcuni pazienti con epatotossicità da ICI hanno dimostrato una grave epatite panlobulare con prominente infiltrato perivenulare associato ad un quadro di endotelite. È stato anche descritto un quadro biliare primario con lieve infiltrato mononucleare portale a circondare i dotti biliari proliferati [8,9].

In rare circostanze potrebbe essere necessario distinguere la tossicità da ICI da una riacutizzazione di un processo autoimmune idiopatico a carico del fegato. L'epatite autoimmune e l'epatite indotta da farmaci possono presentarsi in modo simile ed essere difficili da distinguere, ma talvolta possono essere differenziate da distinte caratteristiche di imaging e istologiche. [10,11] Un recente studio ha caratterizzato distinti modelli istologici associati all'epatite mediata dal blocco CTLA-4 rispetto al blocco PD-1 / PD-L1. [5] Pertanto, in casi clinici selezionati, TC e/o RMN epatica e talvolta l'esame bioptico potrebbero fornire informazioni utili per il corretto inquadramento diagnostico.

Per quanto riguarda l'iter diagnostico della tossicità epatica, tenuto conto delle linee guida ASCO di cui viene fatto l'endorsement (vedi capitolo 2.1) [12], il panel suggerisce di eseguire i seguenti accertamenti:

- Monitorare gli indici di funzionalità epatica: AST, ALT e bilirubina prima di ogni ciclo e/o settimanalmente in caso di alterazione della funzionalità epatica G1.

In caso di tossicità di grado ≥ 2 :

- Valutare altre cause di alterazione della funzionalità epatica quali epatite virale, consumo alcolico, alterazione del metabolismo del ferro, eventi tromboembolici, esecuzione di ecografia epatica o TC/RMN per possibili metastasi epatiche. In caso di incremento isolato di fosfatasi alcalina, dovrebbe essere valutata la gamma-GT. In caso di incremento isolato delle transaminasi, considerare il dosaggio di creatinichinasi per escludere altre eziologie

7.2.3 Gestione dell'epatite

Il trattamento dell'epatite immuno-correlata varia in relazione al grado. Nei casi lievi (G1), non è prevista alcuna modificazione del trattamento ma solo un'intensificazione dei controlli clinici e laboratoristici, mentre nei casi di tossicità G2 o superiore è prevista la sospensione dell'ICI e la somministrazione di steroidi. Nei casi in cui la tossicità sia di grado 3 o superiore può essere necessaria la somministrazione di steroidi per via endovenosa e l'ospedalizzazione del paziente [13-18]. Vi sono dati in letteratura sull'impiego di altri farmaci immunosoppressori, che tuttavia al momento della stesura delle presenti linee guida non sono indicati in Italia con la specifica indicazione per il trattamento dell'epatite immuno-correlata secondaria a ICI, e pertanto non possono essere oggetto di raccomandazione.

QUESITO CLINICO 1

In pazienti con epatotossicità da ICI di grado 1-2, la sospensione del trattamento con ICI e il trattamento corticosteroidico sono raccomandati?

Non esistono dati derivanti da studi clinici che consentano di confrontare in questa popolazione gli esiti derivanti dalla sospensione rispetto alla prosecuzione del trattamento con ICI. Gli algoritmi di gestione della tossicità negli studi clinici con ICI non prevedevano la sospensione del trattamento in caso di epatotossicità di grado 1, ma la sospensione era prevista a partire dal grado 2. Inoltre, a partire dal grado 2, era previsto

l'inizio del trattamento steroideo. Tale modalità di gestione dell'epatotossicità è riportata dalle schede tecniche dei farmaci ed è accettato da consensus di esperti [12-18].

Coerentemente con quanto riportato nelle schede tecniche e con l'opinione di esperti, quindi, il panel ritiene che non sia necessario sospendere il trattamento in caso di epatotossicità G1, ma che in tali casi sia utile aumentare la frequenza del monitoraggio clinico e laboratoristico del paziente proseguendo il trattamento con ICI. Nei pazienti che sviluppino una epatotossicità G2, invece, il panel ritiene indicata la sospensione del trattamento e l'inizio della terapia steroidea (ad un dosaggio di prednisone o equivalente di almeno 0,5-1 mg/kg/die), da proseguire fino a risoluzione della tossicità o miglioramento a grado 1 e poi da ridurre progressivamente (con riduzione di circa 10 mg a settimana) in almeno 4-6 settimane. Il trattamento con ICI potrà essere ripristinato se la tossicità si risolve o si riduce almeno al G1 in corso di trattamento corticosteroidico ad un dosaggio di prednisone pari o inferiore a 10 mg/die. I casi di tossicità G2 refrattari al trattamento con steroidi dovrebbero essere gestiti come quelli di tossicità G3.

Nonostante l'assenza di evidenze a supporto della sospensione del trattamento con ICI nei casi di epatotossicità di grado 2, il panel ritiene che vada privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, esprimendo una raccomandazione positiva forte in favore della sospensione del trattamento. Analogamente, considerato il rischio di un possibile peggioramento del quadro clinico se non trattato, alcune evidenze disponibili a sostegno dello steroide in tossicità di grado più severo (vedi quesito successivo), l'assenza di valide alternative terapeutiche, la facile reperibilità dei farmaci corticosteroidi e la loro relativa maneggevolezza, il panel esprime una raccomandazione positiva forte in favore dell'utilizzazione degli steroidi.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	In pazienti in trattamento con ICI che presentino ipertransaminasemia e/o iperbilirubinemia G1 la prosecuzione del trattamento con ICI può essere presa in considerazione	Positiva debole
*	In pazienti in trattamento con ICI che presentino ipertransaminasemia e/o iperbilirubinemia G2 o superiore, la sospensione del ICI dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte
*	In pazienti in trattamento con ICI che presentino ipertransaminasemia e/o iperbilirubinemia o superiore, il trattamento steroideo (prednisone 0.5-1 mg/kg/die o equivalente) dovrebbe essere preso in considerazione	Positiva forte

* opinione espressa dal panel

QUESITO CLINICO 2

In pazienti con epatotossicità da ICI di grado 3 o superiore, l'interruzione definitiva del trattamento con ICI e la somministrazione di steroidi per via endovenosa sono raccomandate?

I pazienti con tossicità epatica correlata al trattamento con ICI di grado 3 o superiore possono presentare un'evoluzione ingravescente del quadro clinico. Pertanto, in accordo agli algoritmi di gestione degli irAEs stabiliti per protocollo nei principali studi registrativi degli ICI, le schede tecniche di tali farmaci suggeriscono la sospensione definitiva del trattamento con ICI e la somministrazione ev di steroidi ad alte dosi (metilprednisolone o equivalente, 1-2 mg/kg/die). Gli steroidi sembrano essere efficaci nell'invertire l'epatotossicità nella maggior parte dei pazienti.

Nello studio randomizzato di fase 3 pubblicato da Larkin et al. nel 2015, che ha confrontato nivolumab, ipilimumab o la combinazione dei due in 945 pazienti come trattamento di I linea per melanoma localmente avanzato o metastatico [19], 73 pazienti hanno manifestato tossicità epatica di grado 3-4 e, di questi, 51 sono stati trattati con agenti immunomodulatori (non è espressamente specificato se si trattasse soltanto di corticosteroidi o di altri farmaci immunosoppressori), come riportato nel materiale supplementare del lavoro. Per 46 di questi pazienti è riportato l'outcome, ed una risoluzione della tossicità è riportata nel 100% dei pazienti. Il tempo mediano alla risoluzione dell'evento è compreso tra le 4 e le 7 settimane: 7 settimane (IC 95% 2-27) per i pazienti nel braccio del nivolumab (n=6), 5,9 settimane (IC 95% 4-7,7) per i pazienti nel braccio dell'ipilimumab (n=2), e 4,1 settimane (IC 95% 3-6,1) per i pazienti nel braccio della combinazione (n=38). Il numero limitato di pazienti insieme alla mancanza di informazioni dettagliate sulla tipologia del trattamento immunomodulatore effettuato per la gestione dell'epatotossicità, costituiscono limiti importanti per quanto riguarda la qualità dell'evidenza. Nonostante la qualità molto bassa delle evidenze, considerata l'assenza di valide alternative terapeutiche, la facile reperibilità dei farmaci corticosteroidi e la loro relativa maneggevolezza, il panel esprime un raccomandazione positiva forte in favore dell'utilizzazione degli steroidi.

Il trattamento cortisonico dovrà essere somministrato fino alla risoluzione del quadro o almeno a grado 1 di tossicità e solo successivamente è consigliabile una lenta riduzione posologica, in un periodo di almeno 4 settimane. Nel corso della riduzione graduale del dosaggio dei corticosteroidi o anche dopo la sospensione possono verificarsi recidive, ed è pertanto utile monitorare il paziente anche a distanza di tempo dalla sospensione del trattamento.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	In pazienti in trattamento con ICI che presentino ipertransaminasemia G3-4 e/o iperbilirubinemia G3-4, l'interruzione definitiva del ICI dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte
Molto bassa	In pazienti in trattamento con ICI che presentino ipertransaminasemia G3-4 e/o iperbilirubinemia G3-4, la terapia steroidea endovenosa (metilprednisolone 1-2 mg/kg/die) dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte

* opinione espressa dal panel

Altri trattamenti per l'epatotossicità da ICI

Sono stati osservati casi di risposte con micofenolato mofetile [20,21] e con azatioprina. [22]. Non sono invece disponibili dati inerenti l'efficacia di infliximab in questo setting di pazienti. Infatti, a causa della potenziale epatotossicità degli anti-TNFalfa, infliximab non è stato utilizzato nel trattamento dell'epatite immunocorrelata. Micofenolato, azatioprina e infliximab non sono approvati in Italia per il trattamento della tossicità epatica da ICI, per cui non possono essere oggetto di raccomandazione nella presente linea guida.

Bibliografia

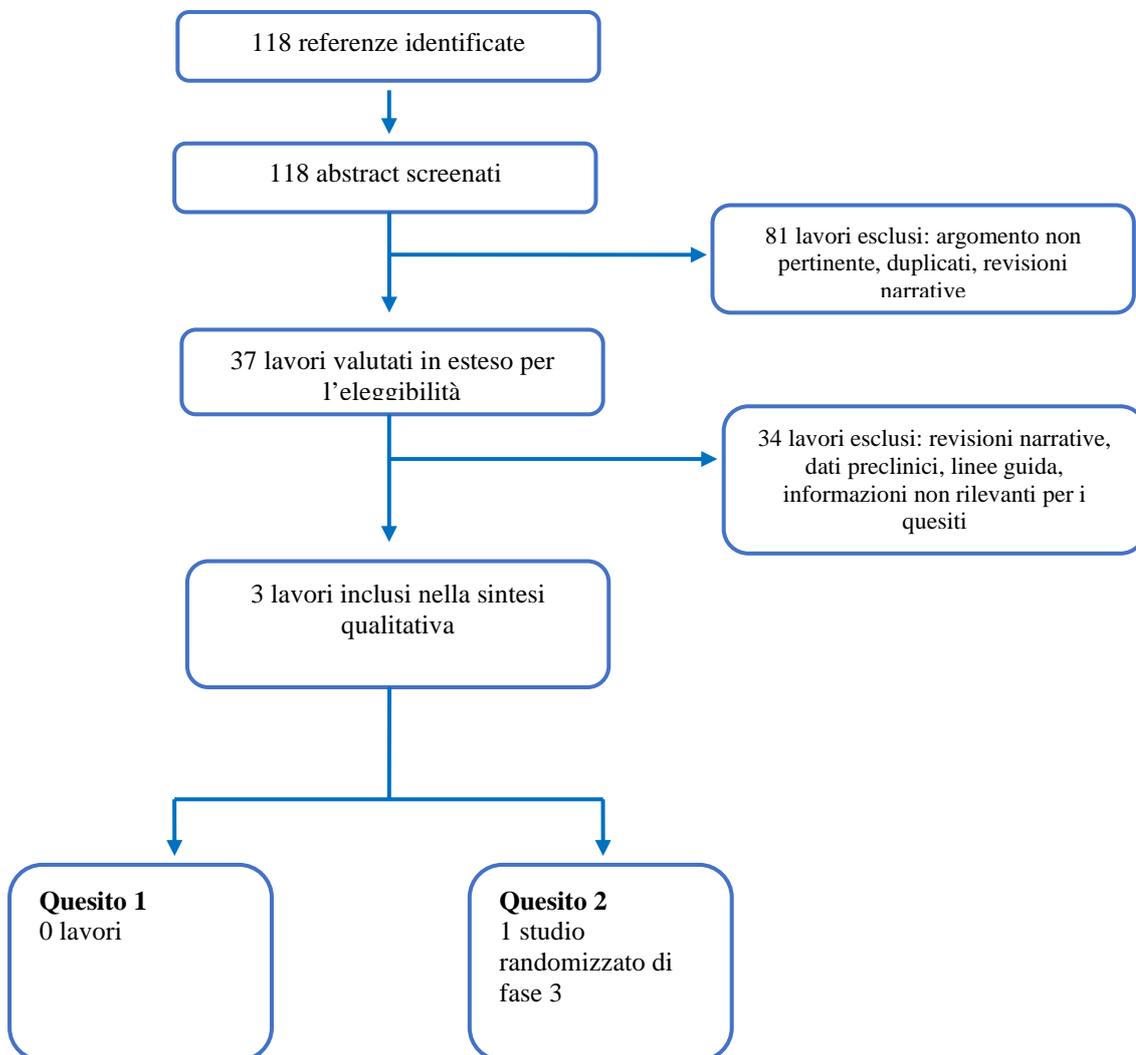
1. Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:473-486.
2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.

3. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int* 2018;38:976-987.
4. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3815-3822.
5. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018;68:1181-1190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29427729>.
6. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. *Am J Clin Oncol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28749795>.
7. Ziemer M, Koukouloti E, Beyer S, et al. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *J Hepatol* 2017;66:657-659. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908801>.
8. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs* 2013; 31:1071.
9. Kleiner DE, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. *Dig Dis Sci* 2012; 57:2233.
10. Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28124291>.
11. Alessandrino F, Tirumani SH, Krajewski KM, et al. Imaging of hepatic toxicity of systemic therapy in a tertiary cancer centre: chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation, molecular targeted therapies, and immune checkpoint inhibitors. *Clin Radiol* 2017;72:521-533.
12. Brahmer JR1, Lacchetti C1, Schneider BJ1, Atkins MB1, et al. 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.
13. RCP Ipilimumab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_it.pdf (accesso settembre 2019)
14. RCP Nivolumab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_it.pdf (accesso settembre 2019)
15. RCP Pembrolizumab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_it.pdf (accesso settembre 2019)
16. RCP Atezolizumab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_it.pdf (accesso settembre 2019)
17. RCP Durvalumab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_it.pdf (accesso settembre 2019)
18. RCP Avelumab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_it.pdf (accesso settembre 2019)
19. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
20. Tanaka R, Fujisawa Y, Sae I, et al. Severe hepatitis arising from ipilimumab administration, following melanoma treatment with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:175-8. 10.1093/jjco/hyw16
21. Doherty GJ, Duckworth AM, Davies SE, Mells GF, Brais R, Harden SV, Parkinson CA, Corrie PG. Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury. *ESMO Open*. 2017 Oct 10;2(4):e000268.
22. Iwamoto K1, Ishitsuka Y1, Tanaka R1, Sekine I2, Fujimoto M1. Azathioprine combination therapy for steroid-refractory hepatic immune system-related adverse events. *Eur J Dermatol*. 2017 Jun 1;27(3):301-303

Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA**STRINGA DI RICERCA**

((“Neoplasms” [Mesh] OR cancer* [tiab] OR tumor* [tiab]) AND (checkpoint inhibitor* [tiab] OR immune checkpoint inhibitor* [Tiab] OR checkpoint blockade [tiab] OR immune checkpoint blockade [Tiab] OR checkpoint inhibition [tiab] OR immune checkpoint inhibition [tiab] OR anti-CTLA4 [tiab] OR anti-CTLA-4 [tiab] OR CTLA4 blocker* OR CTLA-4 blocker* [Tiab] OR CTLA4 blockade [tiab] or CTLA-4 blockade [tiab] OR CTLA4 inhibition [tiab] OR CTLA-4 inhibition [tiab] OR anti-PD1 [tiab] OR anti-PD-1 [tiab] OR PD1 blocker* [tiab] OR PD-1 blocker* [Tiab] OR PD1 inhibition [tiab] OR PD-1 inhibition [tiab] OR PDL1 blockade [Tiab] OR PD-L1 blockade [Tiab] OR anti-PDL1 [tiab] OR anti-PD-L1 [tiab] OR PDL1 blocker* [tiab] OR PD-L1 blocker* [Tiab] OR “nivolumab” [MeSH] OR nivolumab [tiab] OR Opdivo [tiab] OR “pembrolizumab” [Supplementary concept] OR pembrolizumab [tiab] OR Keytruda [tiab] OR “ipilimumab” [MeSH] OR ipilimumab [tiab] OR Yervoy [tiab] OR “atezolizumab” [Supplementary concept] OR atezolizumab [tiab] OR Tecentriq [tiab] OR “durvalumab” [Supplementary concept] OR durvalumab [tiab] OR Imfinzi [tiab] OR “avelumab” [Supplementary Concept] OR avelumab [tiab] OR Bavencio [tiab]) AND (“hepatitis” [MeSH] OR immune-related hepatitis [Tiab] OR hepatotoxicity [Tiab] OR hepatic toxicity [Tiab] OR “hepatic failure” [Mesh] OR hepatic adverse event* [Tiab] OR hepatic irAE* [Tiab] OR hepatic immune-related adverse event* [Tiab]))

FLOW-CHART PRISMA



8. Tossicità polmonare

8.1 Epidemiologia

La polmonite immuno-correlata è un evento avverso che può insorgere in corso di trattamento con ICI. Una revisione sistematica della letteratura ha analizzato tutti gli eventi avversi relativi al trattamento con ICI in 6938 pazienti di 48 trials clinici [1]. Per quanto riguarda il trattamento con anti-PD-1 in monoterapia (n = 4077), in questo studio viene riportata un'incidenza di polmonite immuno-correlata del 2,7% considerando tutti i gradi di tossicità e dello 0,7% considerando i gradi di tossicità più grave (G3-G4). Analizzando le coorti con il maggior numero di pazienti trattati, l'incidenza è significativamente più alta nei pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule rispetto ai pazienti affetti da melanoma. Da questa revisione sistematica della letteratura non emergono casi di polmonite immuno-correlata nei pazienti trattati con anti-PD-L1 in monoterapia (n = 275). Quest'ultimo riscontro è suggestivo di un miglior profilo di sicurezza degli anti-PD-L1 rispetto agli anti-PD-1 per quanto riguarda la tossicità polmonare, come anche evidenziato da un'altra metanalisi condotta su 5038 pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule e facenti parte di 19 trials clinici. In questa metanalisi, l'incidenza di polmonite immuno-correlata nei pazienti trattati con anti-PD-L1 in monoterapia (n = 1806) rispetto agli anti-PD-1 in monoterapia (n = 3232) è stata pari rispettivamente all'1,3% vs. il 3,6% considerando tutti i gradi di tossicità e allo 0,4% vs. l'1,1% considerando la tossicità G3-G4 [2].

Contrariamente a quanto osservato per la maggior parte degli altri irAEs, il trattamento con anti-CTLA-4 in monoterapia si associa ad un'incidenza più bassa di polmonite immuno-correlata rispetto al trattamento con anti-PD-1/PD-L1 in monoterapia, con un tasso inferiore all'1% considerando tutti i gradi di tossicità [1]. L'incidenza è invece maggiore quando l'anti-CTLA-4 è somministrato in combinazione con un anti-PD-1 [3]. In uno studio di fase III che ha valutato l'associazione di ipilimumab e nivolumab (n = 313) nel melanoma, l'incidenza di polmonite immuno-correlata è stata rispettivamente pari a 6,4% per tutti i gradi di tossicità e dell'1% per i soli G3-G4 [4]. Analogamente, in un altro studio di fase III che ha valutato l'associazione di ipilimumab e nivolumab (n = 547) in pazienti affetti da carcinoma renale, l'incidenza di polmonite immuno-correlata è stata pari a 6,2% per tutti i gradi di tossicità e 1,2% per i soli G3, mentre non sono stati segnalati casi di tossicità G4 [5]. In uno studio nel tumore polmonare non a piccole cellule, nei pazienti trattati con nivolumab e ipilimumab (N=139) si sono verificati tre casi di morte a seguito di polmoniti verosimilmente correlate al trattamento [6].

Pur considerando un ampio range di variabilità, il tempo mediano di insorgenza della polmonite immuno-correlata si attesta intorno ai 2,5 mesi dall'inizio del trattamento con ICI e tende ad essere più precoce nei casi di trattamento combinato e nei pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule [7]. Patologie polmonari pre-esistenti, come ad esempio la BPCO o alcune forme di neoplasie polmonari, possono confondere il quadro clinico e ritardarne la diagnosi determinando un decorso più grave.

Sono stati recentemente pubblicati, o sono in fase di completamento, una serie di studi tesi a dimostrare l'efficacia dell'associazione tra ICI e farmaci a target molecolare o chemioterapia citotossica [8]. Nello studio di fase III che ha valutato l'associazione di pembrolizumab (anti-PD-1) ed axitinib (TKI) in pazienti affetti da carcinoma renale (n = 429), l'incidenza di polmonite immuno-correlata è stata rispettivamente pari a 2,8% per tutti i gradi di tossicità e 0,5% per i G3-G4 [9]. In un altro studio di fase III che ha valutato l'associazione di pembrolizumab e chemioterapia con pemetrexed e derivati del platino in pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (n = 405), l'incidenza di polmonite immuno-correlata è stata più alta, rispettivamente pari a 4,4% per tutti i gradi di tossicità e 2,7% per i G3-G4 [10].

Il database di farmacovigilanza WHO è stato utilizzato per esaminare un totale di 613 casi di decesso legato ad eventi avversi immuno-correlati in corso di trattamento con ICI [11]. Questa analisi ha evidenziato come la polmonite immuno-correlata rappresenti la causa principale di morte per evento avverso in corso di trattamento con anti-PD-1/PD-L1 in monoterapia (35% dei casi totali) e la quarta causa in corso di

trattamento combinato con ipilimumab e anti-PD-1/PD-L1 (14% dei casi totali) dopo colite, miocardite ed epatite. Una percentuale trascurabile di decessi per polmonite immuno-correlata è stata riscontrata, invece, in corso di trattamento con ipilimumab in monoterapia. Nel complesso il rischio di morte per chi sviluppa una polmonite immuno-correlata è compreso tra il 10 ed il 17%. Nel già citato studio di associazione del pembrolizumab con la chemioterapia citotossica [9] tutti i 3 casi di morte per evento avverso immuno-correlato sono stati causati dall'insorgenza di polmonite.

La patogenesi della polmonite immuno-correlata è legata al meccanismo intrinseco d'azione degli ICI e si estrinseca mediante processi infiammatori ed autoimmunitari a loro volta causati dalla perdita di tolleranza T-cellulare e da una incontrollata attivazione delle cellule effettrici del sistema immunitario. Oltre al classico quadro clinico-radiologico polmonitico sono stati descritti casi di versamento pleurico, sarcoidosi polmonare e reazioni granulomatosi di tipo sarcoidosico [12]. Inoltre, il decorso può essere complicato da processi infiammatori di tipo infettivo sovrapposti o conseguenti al trattamento steroideo ad alte dosi od immunosoppressivo posto in essere [13].

In conclusione, la polmonite immuno-correlata è un evento avverso raro del trattamento con ICI, di cui, tuttavia, rappresenta una delle cause più frequenti di morte per tossicità. Pertanto, è di fondamentale importanza diagnosticare precocemente questa complicanza al fine di poter instaurare prontamente le giuste misure terapeutiche. Particolare attenzione bisogna porre soprattutto verso quei pazienti in cui il rischio è maggiore, quali i pazienti affetti da BPCO, quelli trattati in precedenza con radioterapia, i pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule, i pazienti in trattamento combinato con chemioterapia citotossica e quelli in trattamento combinato con ipilimumab.

8.2 Diagnosi

Per quanto riguarda l'iter diagnostico della polmonite, tenuto conto delle linee guida ASCO di cui viene fatto l'endorsement (vedi capitolo 2.1) [14], il panel suggerisce di eseguire i seguenti accertamenti: radiografia del torace, misurazione della saturazione dell'ossigeno e tc del torace.

Per le tossicità di grado superiore o uguale a 2, sarebbe indicato anche condurre indagini microbiologiche di base per la diagnostica differenziale e per screening delle possibili sovrainfezioni (tamponi nasale, esame colturale dell'escreato, emocolture, urinocoltura). Nei pazienti che hanno eseguito le prove di funzionalità respiratoria al basale, queste dovrebbero essere ripetute al momento del sospetto diagnostico di tossicità polmonare e dopo 3 o 4 settimane dell'evento. Per quanto riguarda il monitoraggio dell'evento immuno-relato, sarebbe indicato ripetere un TC del torace dopo 3 o 4 settimane dal primo riscontro. La broncoscopia con biopsia ed esami microbiologici può essere indicata nelle tossicità di grado 2 o superiore [14].

In tabella 1 è riportata la classificazione della gravità secondo NCI-CTCAE e secondo le linee guida ASCO. Ad integrazione di quelle del NCI-CTCE, oltre alla sintomatologia e alla necessità di supporto respiratorio, ASCO considera anche l'estensione radiologica della polmonite.

Tabella 8.1 – Classificazione della gravità della polmonite sec. NCI-CTCAE e linee guida ASCO

	G1	G2	G3	G4
Polmonite NCI-CTCAE 5.0	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica; intervento non indicato	Sintomatica; indicato intervento medico; limitazione nelle ADL strumentali	Sintomi severi; limitazione nelle ADL primarie; indicata ossigenoterapia	Compromissione respiratoria potenzialmente letale; indicato intervento urgente (es. intubazione, tracheostomia)

Polmonite ASCO 2018	Asintomatica; confinata ad un lobo del polmone o al 25% del parenchima polmonare; solo osservazione clinico-diagnostica; intervento non indicato	Sintomatica; coinvolge più di un lobo del polmone o il 25-50% del parenchima polmonare; indicato intervento medico; limitazione nelle ADL strumentali	Sintomi severi; richiesta ospedalizzazione; coinvolge tutti i lobi del polmone o > 50% del parenchima polmonare; limitazione nelle ADL primarie; indicata ossigenoterapia	Compromissione respiratoria potenzialmente letale; indicato intervento urgente (intubazione)
--------------------------------------	--	---	---	--

ADL: activity of daily life; ADL strumentali: attività strumentali della vita quotidiana quali preparare da mangiare, fare la spesa o acquistare i vestiti, usare il telefono, gestire il danaro etc; ADL primarie: attività della vita quotidiana relative alla cura della persona, come lavarsi, vestirsi, alimentarsi autonomamente, andare in bagno, assumere i farmaci e non essere confinato nel letto

8.3 Gestione della polmonite

La polmonite immuno-correlata è un evento avverso raro ma potenzialmente fatale che necessita di una diagnosi precoce, della sospensione dell'immunoterapia e di un trattamento tempestivo. Nonostante alcuni dati suggeriscano che l'insorgenza avversi immuno-correlati possa essere associata ad un maggior beneficio clinico dal trattamento immunoterapico, la presenza di polmonite immuno-mediata rappresenta in realtà un fattore prognostico sfavorevole che influenza negativamente la sopravvivenza in pazienti affetti da NSCLC [15].

L'incidenza e la gravità dell'evento sembrano essere maggiori in alcuni sottogruppi di pazienti, in particolare nei pazienti con neoplasia polmonare, patologie polmonari pre-esistenti (ad es. pre-esistente interstiziopatia polmonare, opacità ground-glass, BPCO), o pazienti pre-trattati con radioterapia toracica [16–20]. Tuttavia, riguardo l'eventuale rischio di polmonite da ICI in pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia sul torace, i risultati di uno studio di fase III randomizzato in pazienti con NSCLC in stadio III inoperabile, in risposta o stabilità di malattia dopo radiochemioterapia concomitante, e randomizzati a ricevere terapia di mantenimento con anti-PDL-1 durvalumab o placebo, hanno mostrato che la somministrazione di ICI dopo radioterapia non aumenta significativamente il rischio di polmonite rispetto ai pazienti che non ricevono ICI [21].

Un trattamento efficace della tossicità polmonare da immunoterapia richiede il pronto riconoscimento dei sintomi iniziali e una gestione multidisciplinare che coinvolga il radiologo e lo pneumologo per l'inquadramento diagnostico, l'oncologo medico e il personale infermieristico per la corretta scelta e il monitoraggio della terapia, ed eventualmente gli anestesisti nei casi più severi che necessitino di supporto ventilatorio e terapia intensiva [22,23].

Al fine del riconoscimento precoce della polmonite immunocorrelata, riveste fondamentale importanza il ruolo educativo verso i pazienti e caregivers, che dovrebbero essere resi consapevoli dall'oncologo dei possibili rischi del trattamento immunoterapico e consigliati sulle modalità di accesso alle strutture ospedaliere per la diagnosi e il trattamento della complicanza. Fin dalla prima comparsa di sintomi sospetti per tossicità polmonare, i pazienti dovrebbero essere monitorati con attenzione e, in caso di progressione clinica, va intrapreso l'iter diagnostico-terapeutico specifico.

In linea generale, la gestione clinica della polmonite immuno-correlata prevede la stretta osservazione del paziente nei casi lievi e l'impiego di misure di supporto (come l'ossigenoterapia ad alti flussi e l'infusione di liquidi ed elettroliti) e la terapia steroidea ad alte dosi nei casi severi o in rapido aggravamento [14,24,25]. I corticosteroidi sono i farmaci più utilizzati per il trattamento degli eventi avversi immuno-relati (irAEs) moderati o severi. Vengono impiegati in fase acuta per via orale (prednisone 1 mg/kg) nelle tossicità di grado 2, o per via sistemica (metilpredisolone 2-4 mg/kg) nelle tossicità più severe (grado 3-4). Il trattamento steroideo dovrebbe essere proseguito fino alla regressione dell'evento o al miglioramento fino al grado 1, e

prevedere una progressiva riduzione di dose nell'arco di almeno 4-6 settimane. Per i pazienti che non rispondono alla terapia steroidea vi sono dati riguardo l'utilizzo di altre terapie immunosoppressive (infliximab, micofenolato, tacrolimus, ciclofosfamide, metotrexate, rituximab, tocilizumab, plasmaferesi) che, tuttavia, non essendo approvate in Italia per il trattamento delle polmoniti immuno-correlate in corso di terapia con ICI, il loro eventuale utilizzo in questo ambito è da considerarsi off-label e non possono essere oggetto di raccomandazioni nelle presenti linee guida. La tossicità di grado 3-4 richiede l'interruzione definitiva del trattamento con ICI, l'ospedalizzazione del paziente e la profilassi antibiotica per ridurre il rischio di infezioni opportunistiche [26].

Oltre alla polmonite, il trattamento con "checkpoint inhibitors" è stato associato a casi di sarcoidosi e a reazioni granulomatose "sarcoid-like". La sintomatologia consiste in astenia, tosse, broncospasmo e talvolta dolore toracico. La comparsa di sarcoidosi richiede la sospensione del trattamento ma può associarsi ad una risposata più prolungata della neoplasia all'immunoterapia. I dati in questo ambito sono scarsi, pertanto la gestione di questi casi dovrebbe essere concertata in ambito multidisciplinare e in accordo con le linee-guida di patologia [12,27].

QUESITO CLINICO 1

In pazienti con polmonite da ICI sintomatica la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Non sono disponibili studi clinici che rispondano direttamente al quesito. Per formulare la raccomandazione, sono stati quindi prese in considerazione raccolte di casi clinici [28–30], gli algoritmi di gestione delle tossicità immunocorrelate riportati nei protocolli degli studi clinici con ICI, le revisioni non sistematiche della letteratura e le opinioni di esperti. In particolare, i protocolli degli studi clinici con ICI prevedevano la sospensione temporanea del trattamento in caso di polmonite sintomatica [31–51].

Non sono invece concordi i dati relativi alla gestione delle polmoniti asintomatiche e all'eventuale ruolo dell'estensione dell'infiltrato infiammatorio sulla decisione in merito alla sospensione del trattamento.

In una casistica retrospettiva ricavata dall'analisi di un ampio dataset di pazienti trattati con anti-PD-1 (da soli o in associazione con anti-CTLA-4), erano descritti 20 casi di polmonite immuno-correlata ed il trattamento con ICI era stato sospeso in tutti i casi, anche nei casi di polmonite di grado 1 [52].

Pur in presenza di un basso livello di evidenza, il panel ritiene indicata con raccomandazione positiva forte la sospensione del trattamento in caso di polmonite sintomatica, considerato il possibile rischio di ulteriore peggioramento della polmonite in caso di prosecuzione del trattamento. Una eventuale sospensione in caso di polmonite asintomatica potrebbe essere presa in considerazione anche in caso di polmonite asintomatica in casi selezionati sulla base dell'estensione dell'infiltrato flogistico polmonare (esteso a più di un lobo o interessante > 25% del parenchima polmonare, che configura una polmonite di grado 2 secondo le linee guida ASCO), e a fattori clinici correlati al paziente che lo pongano a rischio di sviluppare insufficienza respiratoria in caso di progressione del quadro clinico .

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI che sviluppano una polmonite immuno-correlata sintomatica, la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte
*	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI che sviluppano una polmonite immuno-correlata asintomatica, la sospensione del trattamento con ICI può essere presa in considerazione in casi selezionati	Positiva debole

* opinione espressa dal panel

QUESITO CLINICO 2

Nei pazienti con polmonite immuno-correlata di grado 1, la terapia steroidea è raccomandata?

Nelle casistiche retrospettive già citate, il comportamento in caso di polmonite di grado 1 è eterogeneo [52]. Gli algoritmi di gestione della tossicità riportati nei protocolli degli studi clinici con ICI generalmente non prevedevano alcun trattamento attivo nei casi di polmonite di grado 1 [31–51]. In base a tale considerazione, il panel non ritiene pertanto indicato un trattamento specifico per le polmoniti immunocorrelate di grado 1.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI che sviluppano una polmonite immunocorrelata di grado 1, la terapia steroidea non dovrebbe essere presa in considerazione	Negativa debole

QUESITO CLINICO 3

Nei pazienti con polmonite immuno-correlata di grado ≥ 2 , la terapia steroidea è raccomandata?

Nelle casistiche retrospettive già descritte e negli algoritmi di gestione della tossicità riportati nei protocolli degli studi clinici con ICI, veniva messa in atto la sospensione temporanea del trattamento immunoterapico nei casi di polmonite di grado 2 [28,29]. Nel già citato studio retrospettivo di Nishino et al, pubblicato nel 2016, dei 20 casi di polmonite immuno-correlata, 10 erano di grado 2; in 9 dei 10 pazienti con polmonite di grado 2 sono stati utilizzati corticosteroidi, ottenendo la risoluzione della polmonite in 7 pazienti [52].

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI con polmonite immunocorrelata di grado 2, la terapia steroidea può essere presa in considerazione	Positiva debole

QUESITO CLINICO 4

In pazienti con polmonite immuno-correlata di grado 3-4 la terapia steroidea è raccomandata?

Nelle già citate casistiche retrospettive, nei pazienti con polmonite immuno-correlata di grado 3-4 è stata in genere praticata l'interruzione dell'immunoterapia e l'ospedalizzazione del paziente [28–30,52–55]. Il trattamento consiste nella somministrazione di terapia steroidea (generalmente metilprednisolone 2-4 mg/kg ev) fino a miglioramento della sintomatologia, e poi con graduale riduzione.

In una raccolta di cinque casi clinici, l'unico caso fatale era caratterizzato da un ritardo nell'introduzione della terapia steroidea [30]. Nonostante il basso livello di evidenza, considerato il potenziale esito fatale di polmoniti di grado G3-G4, la maneggevolezza e la facile reperibilità dei corticosteroidi, e l'assenza di una valida alternativa terapeutica, il panel suggerisce di instaurare tempestivamente un trattamento attivo con steroidi.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI con polmonite immunocorrelata di grado 3-4, la terapia steroidea (metilprednisolone ev 2-4 mg/kg/die) dovrebbe essere presa in considerazione.	Positiva forte

QUESITO CLINICO 5

Nei pazienti con polmonite immuno-correlata sottoposti a terapia steroidea, la riduzione progressiva della terapia steroidea in almeno 4-6 settimane è raccomandata?

Negli algoritmi di gestione della tossicità riportati nei protocolli degli studi clinici con ICI e nelle casistiche retrospettive già citate, dopo risoluzione dell'evento avverso il trattamento steroideo viene ridotto gradualmente nell'arco di almeno 4-6 settimane (circa 5-10 mg di riduzione a settimana); la riduzione graduale ha un impatto sull'outcome dell'evento e sul rischio di recidiva [28,29,52,56].

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI sottoposti a terapia steroidea per polmonite immuno-correlata, dopo risoluzione dell'evento la riduzione progressiva della posologia dello steroide in un periodo di almeno 4-6 settimane dovrebbe essere presa in considerazione.	Positiva forte

Altri trattamenti per la polmonite immunocorrelata

Nelle casistiche retrospettive pubblicate sono stati utilizzati altri farmaci immunosoppressori per il trattamento della polmonite immuno-correlata non responsiva al trattamento steroideo. In pazienti con polmonite immuno-correlata di grado 3-4 che non migliorano o che peggiorano dopo 48 ore di trattamento steroideo sono stati associati altri farmaci quali infliximab, 5 mg/kg o micofenolato mofetile 1 gr iv 2 volte al giorno o ciclofosfamide per 5 giorni o immunoglobuline iv 2 g/kg per 5 giorni [11,26,28,52,57]. Infliximab, micofenolato, ciclofosfamide e immunoglobuline non sono approvati in Italia con l'indicazione al trattamento delle polmoniti immunocorrelate da ICI e pertanto non possono essere oggetto nelle presenti linee guida, ed il loro utilizzo in questo ambito è da considerarsi off-label.

QUESITO CLINICO 6

Nei pazienti con polmonite da ICI che richieda trattamento steroideo prolungato (oltre le 12 settimane), la profilassi antimicrobica per infezioni opportunistiche è raccomandata?

Il ruolo della profilassi antimicrobica durante il trattamento steroideo prolungato è controverso. La terapia immunosoppressiva prolungata (più di sei settimane) anche nel corso di trattamento per tossicità immuno-mediate comporta un aumentato rischio di infezioni opportunistiche. Case reports descrivono l'utilizzo di profilassi per *Pneumocystis carinii* con trimetoprim/sulfametossazolo [56]. Pur in assenza evidenze di buona qualità a supporto della raccomandazione, è opinione del panel che in caso di prolungata terapia steroidea la profilassi antimicrobica possa essere considerata.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con polmonite da ICI sottoposti a trattamento steroideo prolungato (oltre le sei settimane), il trattamento antimicrobico profilattico per infezioni opportunistiche può essere preso in considerazione	Positiva debole

QUESITO CLINICO 7

Nei pazienti con precedente tossicità polmonare da immunoterapia, la ripresa del trattamento immunoterapico è indicata?

Il ruolo della profilassi antimicrobica durante il trattamento steroideo prolungato è controverso. La terapia

Nelle casistiche retrospettive già citate, in caso di tossicità di grado 1 il trattamento è stato generalmente ripreso in presenza di segni radiologici di miglioramento o risoluzione dell'evento (dopo TC di controllo eseguita a 30-60 giorni). In presenza di pregressa tossicità di grado 2, il trattamento viene talvolta ripreso dopo la risoluzione dell'evento o il miglioramento del quadro sino a definirlo tossicità di grado 1.

Negli algoritmi di gestione della tossicità riportati nei protocolli degli studi clinici con ICI, in caso di tossicità di grado 3-4 veniva indicata la sospensione definitiva del trattamento immunoterapico [31-51].

In una recente casistica retrospettiva pubblicata da Pollack et al nel 2018, si valutava l'esito della reintroduzione del trattamento immunoterapico con anti-PD-1 in pazienti che avevano avuto un evento avverso immuno-correlato in corso di terapia con associazione di anti-CTLA-4 e anti-PD-1. In questo studio sono inclusi cinque pazienti con precedente polmonite sottoposti a trattamento di rechallenge, ma nessun caso di grado 3 o 4 [58].

In una precedente casistica retrospettiva che comprendeva 20 pazienti con precedente polmonite immuno-mediata, sette (tutti con polmonite di grado 1-2) sono stati sottoposti a ri-trattamento, e due (entrambi con polmonite di grado 2) hanno avuto una recidiva di polmonite [52]. Infine, in uno studio retrospettivo di coorte che studiava pazienti dopo tossicità immuno-relata di grado 2 o superiore erano inclusi 13 pazienti con precedente polmonite, di cui 10 di grado 2. Cinque dei pazienti con precedente polmonite sono stati sottoposti a rechallenge e uno di questi ha sviluppato un nuovo evento polmonare immuno-mediato, mentre un altro ha sviluppato irAE in un altro organo [59].

Pur considerato il basso livello delle evidenze disponibili, il panel ritiene che una ripresa del trattamento possa essere considerata in pazienti con polmonite immuno-correlata di grado 1-2 che abbiano ottenuto la risoluzione del quadro clinico o un miglioramento della tossicità fino ad un grado 1, e che non necessitino di terapia steroidea ad un dosaggio > 10 mg/die di prednisone (o equivalente), mentre per pazienti con polmonite di grado 3-4 la ripresa del trattamento non dovrebbe essere presa in considerazione.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI, la ripresa del trattamento immunoterapico dopo risoluzione di polmonite immuno-correlata di grado 1-2 può essere presa in considerazione	Positiva debole

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI, la ripresa del trattamento immunoterapico dopo risoluzione di polmonite immuno-correlata di grado 3-4 non dovrebbe essere presa in considerazione	Negativa debole

Bibliografia

1. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2377–85.
2. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, Pennell NA, Velcheti V. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest.* 2017 Aug;152(2):271–81.
3. Wu J, Hong D, Zhang X, Lu X, Miao J. PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Mar 8;7:44173.
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23–34.
5. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthelemy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm M-O, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
6. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, Minenza E, Linardou H, Burgers S, Salman P, Borghaei H, Ramalingam SS, Brahmer J, Reck M, O'Byrne KJ, Geese WJ, Green G, Chang H, Szustakowski J, Bhagavatheeswaran P, Healey D, Fu Y, Nathan F, Paz-Ares L. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2093–104.
7. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, Chaft JE, Segal NH, Callahan MK, Lesokhin AM, Rosenberg J, Voss MH, Rudin CM, Rizvi H, Hou X, Rodriguez K, Albano M, Gordon R-A, Leduc C, Rekhman N, Harris B, Menzies AM, Guminski AD, Carlino MS, Kong BY, Wolchok JD, Postow MA, Long GV, Hellmann MD. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2017 Mar;35(7):709–17.
8. Yan Y, Kumar AB, Finnes H, Markovic SN, Park S, Dronca RS, Dong H. Combining Immune Checkpoint Inhibitors With Conventional Cancer Therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1739.
9. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulieres D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang Y-H, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1116–27.
10. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J,

- Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
11. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1721–8.
 12. Lomax AJ, McGuire HM, McNeil C, Choi CJ, Hersey P, Karikios D, Shannon K, van Hal S, Carr U, Crotty A, Gupta SK, Hollingsworth J, Kim H, Fazekas de St Groth B, McGill N. Immunotherapy-induced sarcoidosis in patients with melanoma treated with PD-1 checkpoint inhibitors: Case series and immunophenotypic analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017 Sep;20(9):1277–85.
 13. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017 Nov 21;5(1):95.
 14. 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, Leigh NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso 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):1714–68.
 15. Suresh K, Psoter KJ, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA, Kelly RJ, Hann CL, Levy B, Feliciano JL, Brahmer JR, Feller-Kopman D, Lerner AD, Lee H, Yarnus L, Hales RK, D'Alessio F, Danoff SK, Naidoo J. Impact of Checkpoint Inhibitor Pneumonitis on Survival in NSCLC Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy. *J Thorac Oncol*. 2019 Mar;14(3):494–502.
 16. Katsura H, Suga Y, Araya T, Kita T, Yoneda T, Tanaka N, Kawabata A, Ishita S, Mase H. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients with Advanced Non-small-cell Lung Cancer and Poor Performance Status. *J Cancer*. 2019;10(10):2139–44.
 17. Tone M, Izumo T, Awano N, Kuse N, Inomata M, Jo T, Yoshimura H, Minami J, Takada K, Miyamoto S, Kunitoh H. High mortality and poor treatment efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with severe grade checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019 Sep 3;
 18. Nakanishi Y, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Tsutani Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Miyata Y, Hamada H, Okada M, Hattori N. Pre-existing interstitial lung abnormalities are risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease in non-small cell lung cancer. *Respir Investig*. 2019 Sep;57(5):451–9.
 19. Voong KR, Hazell SZ, Fu W, Hu C, Lin CT, Ding K, Suresh K, Hayman J, Hales RK, Alfaifi S, Marrone KA, Levy B, Hann CL, Ettinger DS, Feliciano JL, Peterson V, Kelly RJ, Brahmer JR, Forde PM, Naidoo J. Relationship Between Prior Radiotherapy and Checkpoint-Inhibitor Pneumonitis in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2019 Jul;20(4):e470–9.
 20. Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, Horio Y, Inaba Y, Yatabe Y, Hida T. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2018 Nov;125:212–7.
 21. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim Y-C, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M, PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 16;377(20):1919–29.
 22. Possick JD. Pulmonary Toxicities from Checkpoint Immunotherapy for Malignancy. *Clin Chest Med*. 2017 Jun;38(2):223–32.
 23. Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. *Lancet Respir Med*. 2018 Jun;6(6):472–8.

24. Hryniewicki AT, Wang C, Shatsky RA, Coyne CJ. Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities: A Review and Clinical Guideline for Emergency Physicians. *J Emerg Med.* 2018 Oct;55(4):489–502.
25. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119–42.
26. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, Hatabu H, Ramaiya NH. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):288–90.
27. Vogel WV, Guislain A, Kvistborg P, Schumacher TNM, Haanen JBAG, Blank CU. Ipilimumab-induced sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing complete remission. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10;30(2):e7–10.
28. Akella P, Loganathan S, Jindal V, Akhtar J, Lal A. Anti PD-1 immunotherapy related interstitial lung disease presenting as respiratory failure - A review with case series. *Respir Med Case Rep.* 2019;26:17–22.
29. Cho JY, Kim J, Lee JS, Kim YJ, Kim SH, Lee YJ, Cho Y-J, Yoon HI, Lee JH, Lee C-T, Park JS. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018 Nov;125:150–6.
30. Helber HA, Hada AL, Pio RB, Moraes PHZ de, Gomes DBD. Immunotherapy-induced pneumonitis: cases report. *Einstein (Sao Paulo).* 2018 Jun 21;16(2):eRC4030.
31. Tamiya M, Tamiya A, Hosoya K, Taniguchi Y, Yokoyama T, Fukuda Y, Hirano K, Matsumoto H, Kominami R, Suzuki H, Hirashima T, Uchida J, Morita M, Kanazu M, Sawa N, Kinoshita Y, Hara S, Kumagai T, Fujimoto D. Efficacy and safety of pembrolizumab as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer with at least 50% PD-L1 positivity: a multicenter retrospective cohort study (HOPE-001). *Invest New Drugs.* 2019 Aug 7;
32. Bang Y-J, Kang Y-K, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, Hara H, Golan T, Garrido M, Jalal SI, Borg C, Doi T, Yoon HH, Savage MJ, Wang J, Dalal RP, Shah S, Wainberg ZA, Chung HC. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer.* 2019 Jul;22(4):828–37.
33. Leigh NB, Hellmann MD, Hui R, Carcereny E, Felip E, Ahn M-J, Eder JP, Balmanoukian AS, Aggarwal C, Horn L, Patnaik A, Gubens M, Ramalingam SS, Lubiniecki GM, Zhang J, Piperdi B, Garon EB. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): *Lancet Respir Med.* 2019 Apr;7(4):347–57.
34. Nishio M, Takahashi T, Yoshioka H, Nakagawa K, Fukuhara T, Yamada K, Ichiki M, Tanaka H, Seto T, Sakai H, Kasahara K, Satouchi M, Han SR, Noguchi K, Shimamoto T, Kato T. KEYNOTE-025: Phase 1b study of pembrolizumab in Japanese patients with previously treated programmed death ligand 1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2019 Mar;110(3):1012–20.
35. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, Enzinger P, Raimbourg J, Hollebecque A, Lordick F, Kim S-B, Tajika M, Kim HT, Lockhart AC, Arkenau H-T, El-Hajji F, Gupta M, Pfeiffer P, Liu Q, Lunceford J, Kang SP, Bhagia P, Kato K. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1;5(4):546–50.
36. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn M-J, Soria A, Machiels J-P, Mach N, Mehra R, Burtneß B, Zhang P, Cheng J, Swaby RF, Harrington KJ. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 Jan 12;393(10167):156–67.
37. Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, Wong DJ, Bauer S, Claus R, Wermke M, Hariharan S, von Heydebreck A, Kasturi V, Chand V, Gulley JL. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J Immunother Cancer.* 2018 Oct 22;6(1):111.
38. Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, Ishii H, Garassino M, de Marinis F, Ozguroglu M, Szczesna A, Polychronis A, Uslu R, Krzakowski M, Lee J-S, Calabro L, Aren Frontera O, Eilers-Lenz B, Bajars M, Ruisi M, Park K. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1468–79.
39. Garassino MC, Cho B-C, Kim J-H, Mazieres J, Vansteenkiste J, Lena H, Corral Jaime J, Gray JE, Powderly J, Chouaid C, Bidoli P, Wheatley-Price P, Park K, Soo RA, Huang Y, Wadsworth C,

- Dennis PA, Rizvi NA. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Apr;19(4):521–36.
40. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetze SM, Hu J, D'Angelo S, Attia S, Riedel RF, Priebat DA, Movva S, Davis LE, Okuno SH, Reed DR, Crowley J, Butterfield LH, Salazar R, Rodriguez-Canales J, Lazar AJ, Wistuba II, Baker LH, Maki RG, Reinke D, Patel S. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1493–501.
 41. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, Plimack ER, Hahn NM, de Wit R, Pang L, Savage MJ, Perini RF, Keefe SM, Bajorin D, Bellmunt J. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1483–92.
 42. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau H-T, Friedlander TW, Hoimes CJ, Lee JL, Ong M, Sridhar SS, Vogelzang NJ, Fishman MN, Zhang J, Srinivas S, Parikh J, Antal J, Jin X, Gupta AK, Ben Y, Hahn NM. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol.* 2017 Sep 14;3(9):e172411.
 43. Long GV, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, McNeil CM, Hill AG, Ribas A, Atkins MB, Thompson JA, Hwu W-J, Hodi FS, Menzies AM, Guminski AD, Kefford R, Kong BY, Tamjid B, Srivastava A, Lomax AJ, Islam M, Shu X, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Carlino MS. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1202–10.
 44. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, Iannotti N, Chandler J, Wong DJL, Leach J, Edenfield WJ, Wang D, Grote HJ, Heydebreck A von, Chin K, Cuillerot J-M, Kelly K. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):599–610.
 45. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm M-O, Bracarda S, Arranz JA, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):312–22.
 46. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQM, Juco J, Lunceford J, Saraf S, Perini RF, O'Donnell PH. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017 Feb;18(2):212–20.
 47. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, Ott PA, Peltola K, Jaeger D, Evans J, de Braud F, Chau I, Harbison CT, Dorange C, Tschaika M, Le DT. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 1;36(28):2836–44.
 48. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, Tsiouris AJ, Cohen J, Vortmeyer A, Jilaveanu L, Yu J, Hegde U, Speaker S, Madura M, Ralabate A, Rivera A, Rowen E, Gerrish H, Yao X, Chiang V, Kluger HM. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):976–83.
 49. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtness B, McRee AJ, Lin C-C, Pathiraja K, Lunceford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang Y-J. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):717–26.
 50. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, Dawson N, O'Donnell PH, Balmanoukian A, Loriot Y, Srinivas S, Retz MM, Grivas P, Joseph RW, Galsky MD, Fleming MT, Petrylak DP, Perez-Gracia JL, Burris HA, Castellano D, Canil C, Bellmunt J, Bajorin D, Nickles D, Bourgon R, Frampton GM, Cui N, Mariathasan S, Abidoye O, Fine GD, Dreicer R. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016 May 7;387(10031):1909–20.
 51. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, Horn L, Lena H, Minenza E, Mennequier B, Otterson GA, Campos LT, Gandara DR, Levy BP, Nair SG, Zalcman G, Wolf J,

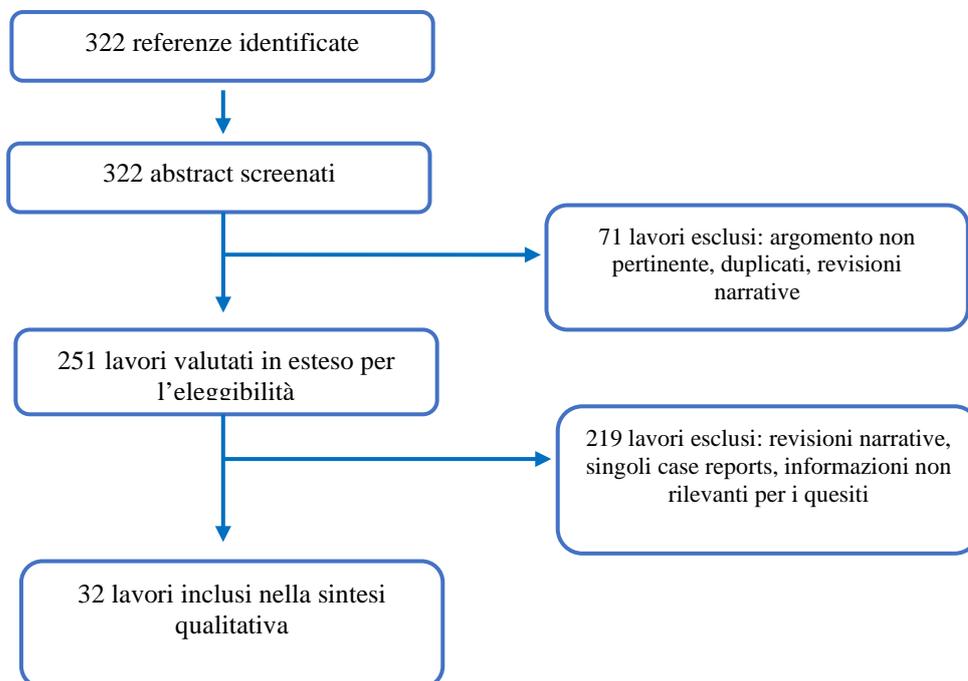
- Souquet P-J, Baldini E, Cappuzzo F, Chouaid C, Dowlati A, Sanborn R, Lopez-Chavez A, Grohe C, Huber RM, Harbison CT, Baudelet C, Lestini BJ, Ramalingam SS. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):257–65.
52. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, Hatabu H, Ott PA, Armand PF, Hodi FS. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res.* 2016 Dec 15;22(24):6051–60.
53. Koyama N, Iwase O, Nakashima E, Kishida K, Kondo T, Watanabe Y, Takahashi H, Umebayashi Y, Ogawa Y, Miura H. High incidence and early onset of nivolumab-induced pneumonitis: four case reports and literature review. *BMC Pulm Med.* 2018 Jan 30;18(1):23.
54. Kato T, Masuda N, Nakanishi Y, Takahashi M, Hida T, Sakai H, Atagi S, Fujita S, Tanaka H, Takeda K, Satouchi M, Namba Y, Tamura T. Nivolumab-induced interstitial lung disease analysis of two phase II studies patients with recurrent or advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017 Feb;104:111–8.
55. 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.* 2016;11(7):e0160221.
56. Nishino M, Chambers ES, Chong CR, Ramaiya NH, Gray SW, Marcoux JP, Hatabu H, Janne PA, Hodi FS, Awad MM. Anti-PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2016 Apr;4(4):289–93.
57. Andruska N, Mahapatra L, Hebbard C, Patel P, Paul V. Severe pneumonitis refractory to steroids following anti-PD-1 immunotherapy. *BMJ Case Rep.* 2018 Oct 8;2018.
58. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, Ancell KK, Long GV, Menzies AM, Eroglu Z, Johnson DB, Shoushtari AN. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1;29(1):250–5.
59. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, Cengizalp G, Vozy A, Laparra A, Varga A, Hollebecque A, Champiat S, Marabelle A, Massard C, Lambotte O. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2019 Jun 6.

Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA

STRINGA DI RICERCA

((neoplasm[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR tumor)) AND (checkpoint inhibitor[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitor[Title/Abstract] OR immune checkpoint blockade[Title/Abstract] OR anti-CTLA4[Title/Abstract] OR anti-CTLA-4[Title/Abstract] OR anti-PD1[Title/Abstract] OR anti-PD-L1[Title/Abstract] OR PD-1 inhibition[Title/Abstract] OR PDL1 inhibition[Title/Abstract] OR PD-L1 inhibition[Title/Abstract] OR atezolizumab[Title/Abstract] OR nivolumab[Title/Abstract] OR ipilimumab[Title/Abstract] OR pembrolizumab[Title/Abstract] OR durvalumab[Title/Abstract] OR tremelimumab[Title/Abstract] OR avelumab[Title/Abstract])) AND (pneumonitis[Title/Abstract] OR pulmonary toxicity[Title/Abstract] OR lung toxicity[Title/Abstract] OR pneumonia[Title/Abstract] OR interstitial lung disease[Title/Abstract]))

FLOW-CHART PRISMA



9. Tossicità renale

Il danno renale da ICI è un'entità rara. Tuttavia, il progressivo utilizzo di questi farmaci nella pratica clinica ha portato a evidenziare come tale tossicità, seppur rara, debba essere sempre sospettata in corso di trattamento perché è associata a conseguenze cliniche potenzialmente gravi.

9.1 Epidemiologia

Incidenza di tossicità renale di qualsiasi grado

Esistono numerose manifestazioni cliniche di tossicità renale (TR). Per quanto riguarda l'effettiva incidenza di TR vi sono diversi studi, in particolare meta-analisi e revisioni sistematiche della letteratura che si sono occupati di rispondere a questo quesito.

In un'analisi effettuata sui 3695 pazienti che avevano ricevuto immune-checkpoint inhibitors in corso di studi di fase II e l'incidenza globale di TR è stata del 2,2% [1,2].

In una prima revisione sistematica e meta-analisi del 2016 sono stati esaminati sei trials clinici (uno studio di fase II randomizzato e cinque studi di fase III) di confronto tra immunoterapia (nivolumab, pembrolizumab o ipilimumab come monoterapia o combinazione tra nivolumab ed ipilimumab) e chemioterapia per un totale di 4070 pazienti analizzati [3]. L'incidenza di TR (di qualsiasi grado) negli studi analizzati che hanno utilizzato immunoterapia in mono terapia (non combinazione) oscillava tra lo 0,7-6%. In generale l'infusione d'immunoterapici era associata ad un incremento del rischio di sviluppare TR di qualsiasi grado rispetto alla chemioterapia.

In seguito, un altro studio ha valutato l'incidenza di TR analizzando 11 studi clinici per un totale di 5722 pazienti [4]. Tali studi utilizzavano prevalentemente immunoterapia (anti-PD-1/PD-L1) come monoterapia, mentre solo uno degli studi inclusi ha utilizzato la combinazione ipilimumab-nivolumab. In questo studio è emerso che il tasso di TR di qualsiasi grado era molto basso con un'incidenza complessiva del 1,4%. Tuttavia, rispetto al braccio di controllo gli anti-PD-1 hanno mostrato un maggior rischio di sviluppare TR di qualsiasi grado (Rischio Relativo: 1,85, IC95% 1,07-3,2).

Una meta-analisi ha analizzato l'incidenza di tossicità da immunoterapia in 46 studi [5]. Nello specifico sono stati valutati solo trials clinici che utilizzavano anti-PD-1 o anti-PD-L1 come mono terapia per un totale di 12808 pazienti. La TR investigata comprendeva lo sviluppo d'insufficienza renale, l'innalzamento dei valori sierici di creatinemia e lo sviluppo di nefriti. Tale studio ha evidenziato un'incidenza complessiva di eventi avversi legati a immunoterapia del 28,2% (IC95% 21,73% - 32,61%) e del 6,1% (IC95%, 4,85% - 7,64%) per quanto riguarda le tossicità di grado superiore a due. L'incidenza di TR di qualsiasi grado è risultata essere estremamente bassa (meno del 1%). L'incidenza d'insufficienza renale acuta è stata riportata maggiormente con l'utilizzo di nivolumab ma nel complesso era del 2 % (qualsiasi grado).

In conclusione, la TR mediata da immunoterapia e in particolare la tossicità di alto grado è un evento poco frequente.

Incidenza di tossicità renale di grado > 2

Sulla base delle già citate meta-analisi l'effettiva incidenza di tossicità ad alto grado (superiore a 2) in corso di immunoterapia risulta essere molto bassa oscillando dallo 0,2% al 2% [3-5]. In particolare nella meta-analisi effettuata nel 2016 con confronto tra immunoterapia (nivolumab, pembrolizumab o ipilimumab come monoterapia o combinazione tra nivolumab ed ipilimumab) e chemioterapia (4070 pazienti analizzati), non sono emerse differenze in termini di rischio relativo/odds ratio rispetto alla chemioterapia [3]. In una successiva meta-analisi del 2017 [4], pubblicata da Iacovelli *et al.*, che ha incluso 11 studi per un totale di

5722 pazienti, l'utilizzo di ICI è stato associato ad un maggior rischio di sviluppare TR di qualsiasi grado (Rischio Relativo: 1,85, IC95% 1,07-3,2), senza differenze in tossicità di alto grado. In questa meta-analisi veniva riportata una possibile differenza in termini di rischio relativo di sviluppo di TR di qualsiasi grado tra pembrolizumab e nivolumab. Infatti, mentre pembrolizumab aumentava significativamente il rischio relativo di sviluppare TR di qualsiasi grado (Rischio Relativo: 4,91; $p=0,01$) rispetto al braccio di controllo, non veniva osservato un significativo incremento di rischio relativo con nivolumab (Rischio Relativo: 1,19; $p=0,59$). Questa differenza tra pembrolizumab e nivolumab nel rischio relativo di TR di qualsiasi grado era significativa da un punto di vista statistico ($p=0,004$). L'incidenza di tale tossicità non sembrava influenzata dalla tipologia dei precedenti trattamenti chemioterapici utilizzati (in particolare platino-derivati o non platino-derivati) [4]. In un'altra meta-analisi del 2017 [5], pubblicata da Wang *et al.*, che ha incluso 46 studi per un totale di 12808 pazienti trattati con anti-PD-1/PD-L1, l'utilizzo di nivolumab è stato maggiormente associato ad insorgenza di TR. Tuttavia, la maggior parte degli studi analizzati adottava nivolumab nel braccio sperimentale, mentre solo una piccola parte utilizzava la combinazione nivolumab-ipilimumab o altri anti-PD-1/PD-L1.

Incidenza di tossicità renale in corso di terapia combinata con anti-PD-1/PD-L1 e anti-CTLA-4

Tutte le evidenze disponibili sembrano indicare che l'utilizzo della combinazione di immune-checkpoint inibitori si associ ad un incremento del tasso d'incidenza di tossicità renale [3-5]. In particolare in una network meta-analisi pubblicata nel 2016 [2], l'utilizzo della combinazione tra ipilimumab e nivolumab è stato associato ad un incremento del rischio di sviluppare TR rispetto alla monoterapia con solo ipilimumab (Odds Ratio 0,47, IC95% 0,21-0,99) o solo nivolumab (Odds Ratio: 0,11, IC95% 0,03-0,29).

La combinazione tra anti-CTLA-4 e anti-PD-1 sembra aumentare il rischio di TR. Seppure il tasso di TR emerso nei vari trials clinici sia sostanzialmente basso, è possibile che l'effettiva incidenza di questo evento avverso sia sottostimata [2]. In ogni caso è sempre bene considerare e sospettare tale evento avverso in corso di trattamento con ICI. I risultati degli studi real world potrebbero dare importanti informazioni riguardo l'effettiva incidenza di tale tossicità.

9.2 Fisiopatologia

Com'è noto, l'azione principale degli ICI è quella di riattivare una risposta immunitaria soppressa dalle cellule tumorali. Gli anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1 hanno meccanismi d'azione differenti che possono in parte spiegare la diversa cinetica d'insorgenza e manifestazione di danno renale in corso di trattamento. Il recettore dei linfociti T (TCR) interagisce con il complesso maggiore d'istocompatibilità delle cellule presentanti l'antigene (APC). Il legame tra il CD28 dei linfociti e il recettore B7 delle cellule APC media un segnale che co-stimola l'attivazione linfocitaria. Il CTLA-4 è un recettore che interagisce con B7 portando alla mancata produzione di segnali co-stimolatori intracellulari che infine conducono a un'inibizione della risposta linfocitaria alla presentazione dell'antigene [6]. Per quanto riguarda PD-1, questo è un recettore espresso su diverse cellule immunitarie attivate tra cui: Linfociti T, Linfociti B, cellule Natural Killer, monociti e cellule dendritiche. La sua interazione con il ligando (PD-L1 o PD-L2), che può essere espresso dalle cellule tumorali, porta a un'inibizione della risposta immunitaria [6].

Quando subentra un'inibizione del recettore CTLA-4, i linfociti T regolatori (T-regs) perdono la loro capacità di sopprimere la risposta immunologica e questo determina da un lato la possibile stimolazione di una risposta immune contro la malattia, dall'altro la possibile stimolazione di una risposta autoimmune nei confronti dei tessuti e organi sani dell'organismo. Questo spiega l'infiltrazione linfocitaria renale generalmente osservata nei casi di TR in corso di trattamento di immunoterapia con ipilimumab.

Le cellule renali generalmente presentano un'aumentata espressione di PD-L1. Questo avviene perchè sembra che l'interazione tra PD-1 e PD-L1 sia un meccanismo particolarmente importante nel prevenire una

risposta immunitaria inappropriata nel tessuto renale. Infatti, vi sono evidenze indicano come l'iperattivazione di PD-L1 prevenga lo sviluppo di nefriti e glomerulonefriti autoimmuni. [7-11] Esperimenti i su topi knockout hanno evidenziato infatti come la mancata espressione di PD-L1 si traduca nell'insorgenza di glomerulonefriti spontanee così come nella minore resistenza al danno tissutale derivato da ri-perfusione dopo ischemia [9-11].

Il diverso meccanismo con cui avviene la stimolazione di una risposta autoimmune rende anche conto della diversa cinetica di manifestazione della TR mediata dagli ICI. In particolare il danno renale da anti-CTLA-4 porta a una precoce infiltrazione linfocitaria del tessuto renale ed è pertanto una tossicità che insorge più velocemente rispetto a quella degli anti-PD-1/PD-L1 (in media 6-12 settimane) [1,3]. Il danno renale in corso di trattamento con anti-PD-1/PD-L1 prevede una perdita della tolleranza e successiva stimolazione della risposta immune che si traduce in tempi di comparsa generalmente più lunghi, di circa 3-12 mesi [1,3].

Dal punto di vista anatomo-patologico il danno renale si può manifestare singolarmente o contemporaneamente in più porzioni di tessuto renale (glomerulo, tubulo prossimale/distale e tessuto interstiziale):

- Danno glomerulare da ICI: in corso di ipilimumab utilizzato in monoterapia è stata riportata la comparsa di podocitopatia, nefropatia membranosa, micro-angiopatia trombotica. L'utilizzo di ICI è stato associato anche allo sviluppo di nefrite simil-Lupus Eritematoso Sistemico con danno tissutale diffuso e sclerosi glomerulare [1,3,12,13].

- Danno tubulo-interstiziale da ICI: il danno tubulo interstiziale da ICI può generalmente ricordare una nefropatia lupica con vari stadi di gravità. Generalmente si associa a un più o meno importante infiltrato di cellule linfocitarie associato ad edema. La forma di danno più frequentemente descritta in corso di terapia con anti-PD-1 e anti-PD-L1 è quella di una nefrite tubulo-interstiziale acuta che prevede un diffuso infiltrato tubulo-interstiziale di elementi linfocitari (maggiormente CD3+, CD4+) eosinofili e plasmacellulari. Aspetti di risposta infiammatoria granulomatosa associata o meno a necrosi tubulare è stata anche descritta in corso di trattamento con anti-PD-1/PD-L1. La colorazione immunoistochimica può rilevare una colorazione diffusa per il fattore del complemento C3 intorno ai vasi con mancata colorazione della membrana basale tubulare e glomerulare [1,3,14-16].

Altre modalità di danno renale prevedono lo sviluppo di nefropatia da IGA e l'acidosi tubulare renale. A questo bisogna da aggiungere che l'esecuzione di biopsia successiva a sospetta TR da immune-checkpoint inibitori è stata effettuata solo in alcuni casi, dunque vi potrebbero essere altre modalità di danno renale non ancora valutate adeguatamente [17-19].

9.3 Diagnosi

Per il work-up diagnostico di nefropatia in corso di ICI, tenuto conto di quanto riportato dalle linee guida ASCO [19], il panel suggerisce di eseguire i seguenti accertamenti:

- Monitoraggio ematico di creatininemia prima di ogni infusione del farmaco;
- Non è necessaria l'esecuzione di routine dell'analisi delle urine, tranne che per escludere infezione delle vie urinarie;
- In caso di comparsa di tossicità renale vanno sempre attentamente indagate possibili cause alternative (in particolare l'eventuale recente esposizione a mezzo di contrasto iodato, eventuali modifiche della terapia domiciliare e lo stato d'idratazione del paziente); qualora non vi fossero potenziali cause alternative di insufficienza renale acuta, si può prendere in considerazione l'esecuzione di biopsia renale

9.4 Gestione della nefrite immuno-correlata

In caso di incremento significativo dei valori di creatininemia bisogna sempre sospettare l'insorgenza di una nefrite immuno-correlata. Una volta escluse altre cause di danno renale acuto (infezione delle vie urinarie, recente somministrazione di mezzo di contrasto, farmaci nefrotossici concomitanti, disidratazione, cause ostruttive, etc.) è necessario instaurare prontamente i provvedimenti terapeutici del caso, a seconda del grado di tossicità. Correggere eventuali squilibri idro-elettrolitici e mantenere un buon compenso emodinamico rappresentano condotte di buona pratica clinica da adottare in tutti i casi. I gradi di tossicità renale a cui si fa riferimento sono definiti in base ai NCI-CTCAE (versione 5.0) [20]. In considerazione della rarità di questa complicanza non vi sono in letteratura studi clinici controllati disegnati ad hoc per valutare in modo specifico gli outcome relativi alla loro gestione terapeutica e follow-up. Pertanto, le raccomandazioni di seguito riportate, si basano sull'analisi delle maggiori linee guida internazionali [19,21,22], sui dati estrapolati dagli studi registrativi, sulle indicazioni riportate nelle schede tecniche dei farmaci in commercio e su una serie limitata di case report.

Tabella 9.2 – Classificazione della gravità della tossicità renale secondo NCI-CTCAE 5.0 [20]

Evento	G1	G2	G3	G4
Aumento della creatinina	Aumento compreso tra limite superiore della norma e ≤ 1.5 volte il limite superiore della norma	Aumento compreso tra > 1.5 volte il limite superiore della norma e 3 volte il limite superiore della norma; aumento compreso tra >1.5 volte e 3 volte il limite superiore della norma o baseline	Aumento > 3 volte il baseline; aumento compreso tra > 3 volte il limite superiore della norma e ≤ 6 volte il limite superiore della norma	Aumento > 6 volte il limite superiore della norma
Insufficienza renale acuta	-	-	Indicata ospedalizzazione	Conseguenze potenzialmente letali; indicata dialisi

QUESITO CLINICO 1

Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino come complicanza una nefrite immuno-correlata G1, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Negli studi clinici che hanno dimostrato l'efficacia dei vari ICI nei diversi ambiti di patologia oncologica e di cui sono stati pubblicati i protocolli con le linee guida di gestione degli eventi avversi, non veniva richiesta la sospensione del trattamento in caso di tossicità renale G1. Ad esempio, negli studi di fase III randomizzati del pembrolizumab, del nivolumab e dell'associazione di quest'ultimo con ipilimumab in prima linea nei pazienti affetti da melanoma in stadio avanzato, per protocollo i pazienti che sviluppavano una nefrite immuno-correlata di grado 1 potevano proseguire il trattamento in studio [23-25]. Tuttavia, le pubblicazioni di questi lavori non riportano gli outcome di danno relativi alla scelta di proseguire il trattamento, in particolare non è nota la percentuale di casi in cui si è assistito ad un ulteriore peggioramento del grado di tossicità renale.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino come complicanza una nefrite immuno-correlata G1, la prosecuzione del trattamento con ICI può essere presa in considerazione.	Positiva debole

QUESITO CLINICO 2**Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino come complicanza una nefrite immuno-correlata di grado ≥ 2 , la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?**

Non esistono studi specifici che abbiano valutato l'efficacia della sospensione del trattamento con ICI in caso di nefrite immuno-correlata. Negli studi clinici di fase III con ICI nel melanoma, era prevista per protocollo la sospensione del trattamento in caso di tossicità renale di grado ≥ 2 [23-25]. Le relative schede tecniche approvate dagli enti regolatori per l'immissione in commercio di questi farmaci [26-30] hanno recepito tale indicazione, suggerendo che, in presenza di nefrite di grado ≥ 2 , il trattamento con ICI debba essere sospeso. In caso di nefrite di grado 2 la sospensione del trattamento dovrebbe essere mantenuta sino al ripristino dei valori basali di creatinina e al completamento della terapia steroidea; il trattamento con ICI dovrebbe essere invece definitivamente interrotto definitivamente in caso di nefrite G4. Le indicazioni delle schede tecniche in merito alla possibilità di ripresa dell'ICI nei casi di risoluzione completa di una tossicità G3 non sono univoche.

Nonostante il livello molto basso della qualità delle evidenze a sostegno della sospensione dell'ICI in caso di nefrite di grado ≥ 2 , il panel ritiene che vada privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, esprimendo una raccomandazione positiva forte riguardo la sospensione del trattamento. Un eventuale ripristino del trattamento potrebbe essere preso in considerazione in caso di nefrite G2, dopo risoluzione dell'evento ad un grado ≤ 1 e completamento della terapia steroidea, in pazienti selezionati, tenendo conto dello stato della malattia, delle possibili alternative terapeutiche e delle preferenze del paziente.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino come complicanza una nefrite immuno-correlata di grado ≥ 2 , la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte
*	Nei pazienti con nefrite immuno-correlata di grado 2, il ripristino del trattamento con ICI dopo risoluzione della tossicità ad un grado ≤ 1 può essere presa in considerazione in casi selezionati	Positiva debole

* opinione espressa dal panel

QUESITO CLINICO 3

Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino come complicanza una nefrite immuno-correlata di grado ≥ 2 , la terapia steroidea è raccomandata?

Vi sono dati contrastanti circa la reale efficacia della terapia steroidea nella nefrite acuta immuno-correlata, sia per quanto riguarda le forme legate al trattamento con ICI sia per quanto riguarda le forme da altre cause. Un ruolo chiave sembra essere svolto dalla precocità diagnostica e cioè dalla possibilità di iniziare il trattamento prima che si sviluppi ed espanda la componente fibrotica interstiziale [31,32]. Per quanto riguarda la posologia dello steroide, in accordo con quanto suggerito dal consensus di esperti dell'ASCO [19], il panel suggerisce l'impiego di prednisone 0.5-1 mg/Kg/die per la tossicità di grado 2, 1-2 mg/Kg/die nei casi di grado 2 refrattari e nei casi di tossicità di grado 3-4. In caso di miglioramento il trattamento steroideo andrebbe continuato sino al grado di tossicità ≤ 1 , quindi sospeso in maniera graduale nell'arco di 4-6 settimane.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino come complicanza una nefrite immuno-correlata di grado ≥ 2 , il trattamento corticosteroidico dovrebbe essere preso in considerazione	Positiva forte

Altri trattamenti per la nefrite immuno-correlata

In caso di mancato miglioramento con la terapia steroidea le linee guida ASCO [19] suggeriscono di considerare l'associazione di un trattamento immunosoppressivo a base di azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, infliximab o micofenolato. In particolare, il micofenolato mofetile, un profarmaco dell'acido micofenolico, ha molteplici azioni immunosoppressive in grado di determinare una diminuzione della proliferazione delle cellule B e T, l'apoptosi delle cellule T e la soppressione delle cellule dendritiche. Studi pubblicati ne supportano l'efficacia clinica nel prevenire il rigetto dei trapianti e in varie condizioni infiammatorie o autoimmuni, tra cui la nefrite lupica. Analisi retrospettive e case report descrivono l'uso del micofenolato 1 g x 2/die nella gestione di eventi avversi immuno-correlati in corso di trattamento con ICI refrattari agli steroidi, compresi quelli che coinvolgono il rene [33].

Il micofenolato e gli altri farmaci immunosoppressori sopra riportati non sono indicati in Italia per il trattamento degli eventi avversi immunocorrelati da ICI, e pertanto non possono essere oggetto di raccomandazione nelle presenti linee guida.

QUESITO CLINICO 4

Nei pazienti trattati con ICI che sviluppino come complicanza una nefrite immuno-correlata di grado 3-4 che migliori sino al ripristino dei valori basali di creatinina dopo trattamento steroideo, la ripresa del trattamento con ICI è raccomandata rispetto alla sua sospensione definitiva?

Nello studio di fase III che ha valutato l'efficacia del nivolumab in prima linea nel melanoma in stadio avanzato vs. la dacarbazina, nei pazienti trattati con nivolumab è stato descritto un solo caso di insufficienza renale acuta immuno-correlata di grado 3-4. Per protocollo, il trattamento con nivolumab è stato sospeso ed il paziente è stato trattato con terapia steroidea, con risoluzione dell'evento avverso in 6 settimane. Tuttavia, nella pubblicazione non viene riportato se trattasi di tossicità G3 o G4 e se il trattamento con nivolumab sia stato ripreso e con quali esiti [24].

Esistono alcune limitate evidenze a sostegno del possibile impiego di nivolumab in quei pazienti che abbiano presentato tossicità immuno-correlata di grado 3-4 in corso di ipilimumab, sebbene il numero dei pazienti con tossicità renale considerato negli studi sia molto piccolo [34]. Cortazar *et al.* hanno descritto le caratteristiche istopatologiche e cliniche di 13 pazienti sottoposti a biopsia renale in seguito all'insorgenza di grave insufficienza renale acuta in corso di trattamento con ICI [1]. In 12 pazienti l'istologia era del tipo nefrite tubulo-interstiziale acuta. Tre di questi pazienti e l'unico paziente con un'istologia diversa del tipo microangiopatia trombotica acuta, avevano un grado 4 di tossicità e hanno richiesto un trattamento emodialitico. Cinque pazienti con tossicità G3 sono stati trattati solo con prednisone o metilprednisolone alla posologia di 1 mg/Kg/die; uno di essi ha ottenuto una regressione completa della tossicità in un arco di 6 settimane e non ha ripreso successivamente il trattamento con ipilimumab + nivolumab, che era stato interrotto al 2° ciclo; gli altri quattro pazienti hanno riportato una regressione parziale della tossicità in un arco di tempo tra le 2 settimane e i 3 mesi e, di questi, due hanno ripreso il trattamento con un altro ICI senza ripresentare tossicità renale. Un paziente con tossicità G4 ha richiesto la somministrazione di idrocortisone 200 mg ev con regressione parziale della tossicità e tapering dello steroide per os protrattosi per oltre 3 mesi senza ripresa del trattamento con ipilimumab + nivolumab, che era stato interrotto al 2° ciclo. Tre pazienti hanno richiesto un trattamento iniziale con metilprednisone ev 500 mg/die per 3 giorni; di questi, un paziente con tossicità G4 ha riportato una regressione parziale della tossicità renale nell'arco di 4 settimane senza riprendere successivamente il trattamento con pembrolizumab, che era stato interrotto al 1° ciclo; un secondo paziente con tossicità G4 non ha presentato regressione della tossicità renale; il terzo paziente, con tossicità G3, ha presentato una regressione parziale della tossicità renale, ma solo dopo l'aggiunta di terapia immunosoppressiva con micofenolato 1 g x 2/die senza, tuttavia, riprendere il trattamento con ipilimumab + nivolumab, che era stato interrotto al 2° ciclo. Un paziente con tossicità G3, sottoposto a bolo di metilprednisone ev 250 mg e successivo prednisone 0,5 mg/kg/die, ha raggiunto la remissione completa della tossicità renale con tapering dello steroide durato 3 mesi, e non ha ripreso il trattamento con pembrolizumab, che era stato interrotto al 10° ciclo.

Nel complesso si tratta di evidenze provenienti da studi non analitici rappresentati da serie di casi.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti che sviluppino come complicanza una nefrite immuno-correlata di grado 3-4, la ripresa del trattamento con ICI dopo risoluzione dell'evento non dovrebbe essere presa in considerazione	Negativa debole

9.5 Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale cronica pre-esistente

Studi di farmacocinetica non hanno evidenziato differenze clinicamente importanti nella clearance dei farmaci ICI tra pazienti con compromissione renale lieve o moderata e pazienti con funzionalità renale normale. Pertanto, in caso di insufficienza renale lieve/moderata pre-esistente non è previsto dalle schede tecniche alcun aggiustamento di dose iniziale [26-30]. I dati su pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni in questa popolazione. È bene tener presente che gli studi di fase III registrativi dei vari ICI escludevano, per la maggior parte, pazienti con compromissione della funzionalità renale e che, lì dove inclusi, rappresentavano un sottogruppo di esigue dimensioni [35]. Herz *et al.* hanno descritto una serie di quattro casi con insufficienza renale cronica (creatinina 1,79 – 2,59 mg/dl) trattati con ICI per melanoma avanzato [36], in cui la funzionalità renale si è mantenuta stabile per l'intero corso dei trattamenti (anti-PD-1 mediana 6 cicli, range 3-21; ipilimumab 3-4 somministrazioni). Nella serie di casi pubblicata da Cortazar *et al.* [1], 4 dei 13 pazienti con nefrite immuno-correlata presentavano un

quadro di insufficienza renale cronica moderata (clearance della creatinina range 59-48 ml/min) prima dell'inizio del trattamento con ICI. Ebbene, questi pazienti non hanno presentato un outcome peggiore rispetto ai restanti nove pazienti con funzionalità renale normale all'inizio del trattamento.

Pazienti sottoposti a trapianto renale

Le preoccupazioni inerenti a possibilità di rigetto nei trapiantati hanno portato all'esclusione di questa popolazione di pazienti dagli studi clinici con ICI.

I dati sulla sicurezza e sull'efficacia di questo tipo di trattamento in pazienti che hanno ricevuto un precedente trapianto di rene sono limitati ad un numero limitato di segnalazioni di casi. Una revisione del 2017 di 12 case report ha identificato 4 pazienti che hanno manifestato rigetto del trapianto di rene con la combinazione di ipilimumab ed anti-PD-1 o anti-PD-1 in monoterapia [37]. Di contro, in un altro case report, un paziente affetto da melanoma portatore di trapianto di rene con terapia immunosoppressiva in atto (tacrolimus e prednisolone), è stato inizialmente trattato con ipilimumab ed in seguito con nivolumab a progressione di malattia, senza sviluppare rigetto [1]. Fattori probabilmente da considerare sono il tempo trascorso tra il trapianto e l'inizio dell'immunoterapia e il tipo di terapia immunosoppressiva di mantenimento necessaria per prevenire il rigetto. In tal senso, sono attualmente in corso una serie di studi tesi ad esplorare regimi immunosoppressivi alternativi capaci di ridurre l'incidenza di rigetto nei pazienti candidati a trattamento con ICI [38].

Bibliografia

1. Cortazar FB et al. Clinico-pathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016;90:638–647.
2. Abdel-Rahman O, Fouad M. A network meta-analysis of the risk of immune-related renal toxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy*. 2016 May;8(5):665-74. doi: 10.2217/imt-2015-0020.
3. Wanchoo R et al. Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol*. 2017;45(2):160-169. doi: 10.1159/000455014. Epub 2017 Jan 12.
4. Iacovelli R et al. Renal toxicity in patients treated with anti-PD-1 targeted agents for solid tumors. *J Onco-Nephrol* 2017; 1(2): 132-142. doi: 10.5301/jo-n.5000019
5. Wang PF et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2017 Oct 18;8:730. doi: 10.3389/fphar.2017.00730. eCollection 2017.
6. Honeychurch J et al. Immuno-regulatory antibodies for the treatment of cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2015 Jun;15(6):787-801. doi: 10.1517/14712598.2015.1036737. Epub 2015 Apr 16.
7. Liao W et al. The Systemic Activation of Programmed Death 1-PD-L1 Axis Protects Systemic Lupus Erythematosus Model from Nephritis. *Am J Nephrol*. 2017;46(5):371-379. doi: 10.1159/000480641. Epub 2017 Oct 26.
8. Jaworska K et al. Both PD-1 ligands protect the kidney from ischemia reperfusion injury. *J Immunol* 2015;194:325–333.
9. Menke J et al: Programmed death 1 ligand (PD-L) 1 and PD-L2 limit autoimmune kidney disease: distinct roles. *J Immunol* 2007;179:7466–7477.
10. Waeckerle-Men Y et al. PD-L1 partially protects renal tubular epithelial cells from the attack of CD8+ cytotoxic T cells. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1527– 1536.
11. Nishimura H et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999;11:141–151.
12. Vandiver JW et al. Severe hyponatremia and immune nephritis following an initial infusion of nivolumab. *Target Oncol* 2016;11:553–556.
13. Jung K et al. Nivolumab-associated acute glomerulonephritis: a case report and literature review. *BMC Nephrol*. 2016 Nov 22;17(1):188.
14. Bottlaender L et al. Acute interstitial nephritis after sequential ipilimumab - nivolumab therapy of metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2017 Jul 18;5(1):57. doi: 10.1186/s40425-017-0261-2.

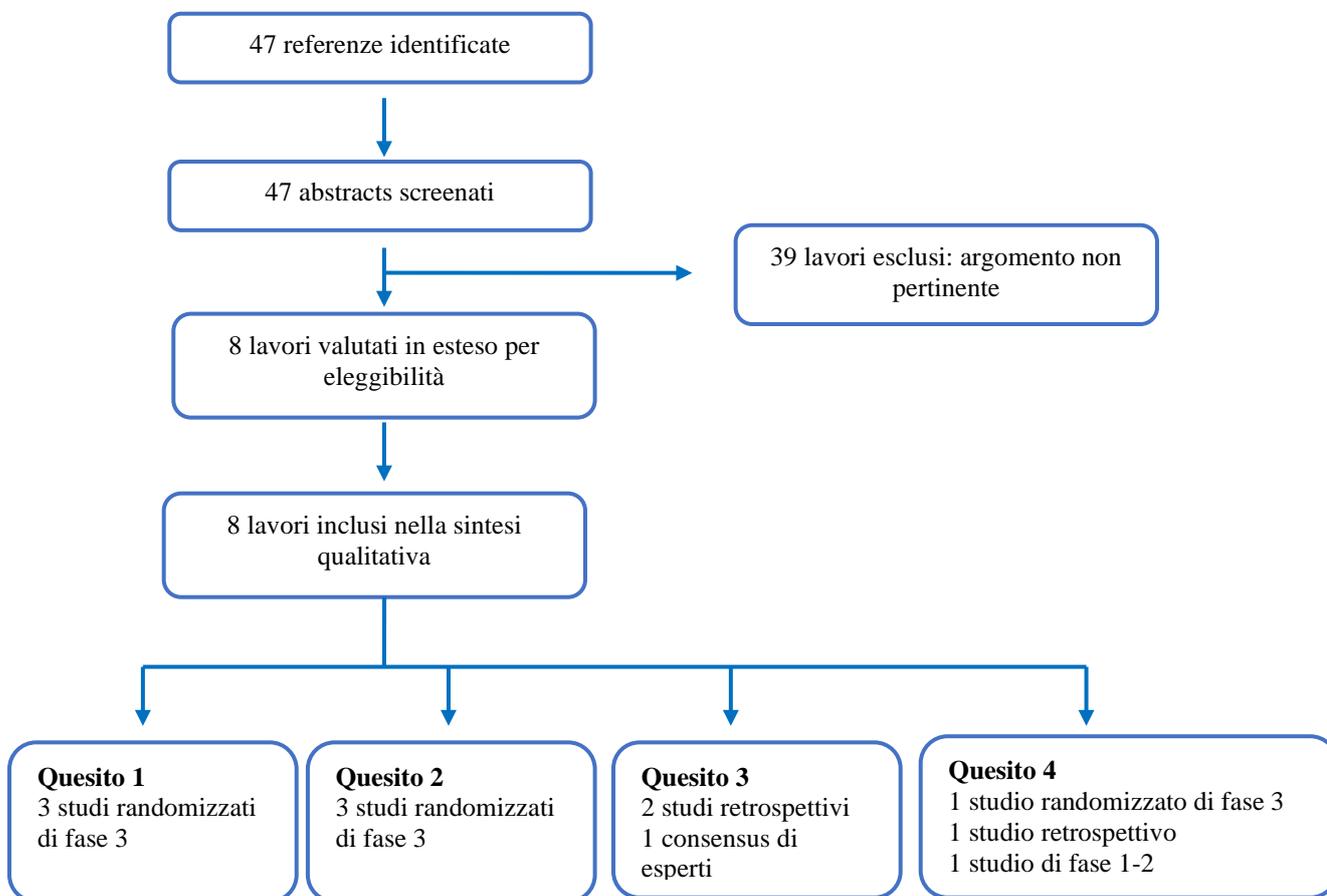
15. Escandon J et al. Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. *J Immunother Cancer*. 2017 Jan 17;5:3. doi: 10.1186/s40425-016-0205-2. eCollection 2017.
16. Mamlouk O et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer*. 2019 Jan 6;7(1):2. doi: 10.1186/s40425-018-0478-8.
17. Kishi S et al. IgA Nephropathy after Nivolumab Therapy for Postoperative Recurrence of Lung Squamous Cell Carcinoma. *Intern Med*. 2018 May 1;57(9):1259-1263. doi: 10.2169/internalmedicine.9814-17. Epub 2017 Dec 27.
18. El Bitar S et al. Renal Tubular Acidosis an Adverse Effect of PD-1 Inhibitor Immunotherapy. *Case Rep Oncol Med*. 2018 Jan 31;2018:8408015. doi: 10.1155/2018/8408015. eCollection 2018.
19. Brahmer JR et al. 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;36(17):1714-1768.
20. National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0.
21. Haanen J. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(4):iv119-iv142.
22. Thompson JA. et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN.org*. 2019;17(3):255-289.
23. Robert C. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521-2532.
24. Robert C. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-330.
25. Postow MA. et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2006-2017.
26. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_it.pdf.
27. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138672/anx_138672_it.pdf.
28. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138659/anx_138659_it.pdf.
29. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138675/anx_138675_it.pdf.
30. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_it.pdf.
31. Clarkson MR. et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2778–2783.
32. Gonzalez E. et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2008;73:940–946.
33. Daanen RA. et al. Nivolumab-associated nephrotic syndrome in a patient with renal cell carcinoma: a case report. *J Immunother*. 2017;40:345–348.
34. Weber J. et al. Phase I/II study of metastatic melanoma patients treated with nivolumab who had progressed after ipilimumab. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(4):345-353.
35. Borghaei H. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639.
36. Herz S. et al. Checkpoint inhibitors in chronic kidney failure and an organ transplant recipient. *Eur J Cancer*. 2016;67:66-72.
37. Kittai AS. et al. Immune checkpoint inhibitors in organ transplant patients. *J Immunother*. 2017;40:277–281.
38. Chae YK. et al. Cancer immunotherapy in a neglected population: the current use and future of T-cell-mediated checkpoint inhibitors in organ transplant patients. *Cancer Treat Rev*. 2018;63:116–121.

Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA

STRINGA DI RICERCA

(((((("cancer" OR "neoplasm" OR "tumor")) AND (((("immunotherapy") OR "ipilimumab") OR "nivolumab")) AND (((("nephritis") OR "acute kidney injury") OR "renal failure")) AND (((("cancer") OR "neoplasm") OR "tumor")) AND (((((((("immunotherapy") OR "immune checkpoint inhibitor") OR "PD-1 inhibitor") OR "PD-L1 inhibitor") OR "CTLA-4")) OR "ipilimumab") OR "nivolumab") OR "pembrolizumab") OR "atezolizumab") OR "avelumab")) AND (((("nephritis") OR "acute kidney injury") OR "renal failure"))

FLOW-CHART PRISMA



10. Tossicità neurologica

10.1 Epidemiologia

La tossicità neurologica in corso di immunoterapia con ICI rientra tra le tossicità rare. Cuzzubbo *et al.* hanno analizzato i dati di 59 trials clinici coinvolgenti un totale di 9208 pazienti trattati con ICI (anti-CTLA-4 e/o anti-PD-1) [1], riscontrando una tossicità neurologica del 3,8% in pazienti sottoposti a terapia con anti-CTLA-4, 6,1% in corso di terapia con anti-PD-1 e 12% in corso di terapia di combinazione con anti-CTLA-4 + anti-PD-1. Nella maggior parte dei casi si trattava di eventi di grado 1-2 e con sintomi aspecifici quali cefalea, disgeusia o vertigini. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 era <1%. Dai dati raccolti da Larkin *et al.* su oltre 3000 pazienti trattati con nivolumab (con o senza ipilimumab) per melanoma avanzato [2], emerge un'incidenza di tossicità neurologica grave nel 0,93% dei casi; una risoluzione è segnalata in circa il 75% dei casi, pur essendo presenti casi fatali. In un'analisi monocentrica di pazienti trattati con anti-CTLA-4 e/o anti-PD-1 per melanoma avanzato presso l'Ospedale Royal Marsden, 10 pazienti su 352 hanno sviluppato tossicità neurologica di qualsiasi grado (2,8%), di grado 3-4 nel 1,5% (n=6) [3].

L'insorgenza della neurotossicità si verifica in genere tra le 6 e le 13 settimane di trattamento [1–3]. Il tipo di neurotossicità è estremamente variabile, potendo coinvolgere sia il sistema nervoso centrale che il sistema nervoso periferico. Le forme meglio descritte in letteratura, perché più frequenti o di maggior gravità, includono: meningite asettica, encefalite, encefalopatia diffusa o rrlucoencefalopatia posteriore reversibile (PRES), mielite, mono- e polineuropatie, poliradicolonevrite acuta a tipo sindrome di Guillain-Barré (GBS) o cronica a tipo polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), miastenia gravis (MG), miosite [4–6].

Analizzando VigiBase (database di raccolta delle segnalazioni spontanee di eventi avversi gestito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità), Johnson *et al.* [7] hanno rilevato cinque principali sindromi neurologiche associate al trattamento con ICI: MG, meningite asettica, encefalite/mielite non infettive, vasculite cerebrale (principalmente legata a casi di arterite temporale), neuropatia (con GBS in 122 casi su 564). I restanti disturbi neurologici analizzati non presentavano un aumento di segnalazioni nei pazienti con ICI (è da sottolineare come la miosite non era considerata patologia neurologica in questa casistica).

Una metanalisi di Xu *et al.* [8] del 2019 ha riportato un'incidenza di eventi avversi di grado 3-5 a livello del sistema nervoso centrale (encefalite, encefalopatia, meningite asettica o mielite) del 0,46% (22 casi su 4775 pazienti esposti ad ICI in 12 studi). Sempre nello stesso studio è stata riportata un'incidenza di neuropatia periferica di qualsiasi grado del 5% (220 casi su 4390 pazienti esposti ad ICI in 17 studi), significativamente inferiore rispetto a quella osservata in corso di chemioterapia convenzionale. Su 3128 pazienti di 8 studi, la metanalisi ha potuto identificare 4 casi di MG di grado 3-5 (0,13%) e 3 casi di miosite grado 3-5 (0,10%).

Non è chiara l'associazione tra rischio di tossicità neurologica e la dose [1]; per quanto riguarda l'associazione tra tipo di ICI e specifiche sindromi neurologiche, l'analisi epidemiologica di Johnson *et al.* [7] ha evidenziato una maggior proporzione di casi di MG e di encefalite/mielite nei pazienti che sviluppano tossicità in corso di anti-PD-1/PD-L1 rispetto a terapia con anti-CTLA-4; viceversa, il trattamento con anti-CTLA-4 sembra associato a maggior rischio di GBS e meningite asettica rispetto al trattamento con anti-PD-1/PD-L1.

10.2 Quadri clinici e iter diagnostico

Il sospetto diagnostico si basa principalmente sulla correlazione temporale tra trattamento con ICI e la comparsa di sintomi suggestivi per neurotossicità. Non esistono marcatori (clinici, radiologici o bioumorali) specifici di tossicità da ICI, che pertanto rimane una diagnosi di esclusione. Reperti indicativi di patologia infiammatoria sono comunque da considerare supportivi verso tale diagnosi.

Per quanto riguarda l'iter diagnostico della tossicità neurologica, il panel suggerisce di eseguire gli accertamenti raccomandati dalle linee guida ASCO di cui viene fatto l'endorsement (vedi capitolo 2.1) [9].

Di seguito sono brevemente riportati i quadri neurologici di maggior rilevanza sulla base della letteratura disponibile, seguiti da tabelle riassuntive del grading di tossicità e del percorso diagnostico raccomandate dalle Linee Guida ASCO 2018.

Encefalite [5,10–14]

La presentazione clinica di encefalite/encefalopatia può essere estremamente eterogenea e comprendere sintomi neurologici focali, crisi epilettiche, cefalea, alterazioni del comportamento, deficit cognitivi quale perdita della memoria a breve termine, confusione, alterazione dello stato di coscienza sino al coma.

Gli esami ematochimici possono permettere di identificare cause metaboliche (distiroidismi, iperammoniemia, uremia, chetoacidosi) o un'elevazione marcata degli indici di flogosi suggestiva di un'etiologia infettiva. L'esame del liquor cerebrospinale può mostrare un liquor con caratteristiche infiammatorie (pleiocitosi moderata prevalentemente linfocitica e/o elevazione delle proteine). L'esame del liquor può inoltre identificare possibili altre cause quali le forme batteriche, virali, autoimmuni e paraneoplastiche. Forme di encefalite con positività per anticorpi anti-antigeni neuronali sia di superficie che intracellulari sono state descritte in associazione alla terapia con ICI. La RMN encefalo con mdc può apparire normale o mostrare alterazioni focali (ad esempio a livello ippocampale nelle forme limbiche) o diffuse nelle sequenze T2 pesate, con associate aree di enhancement patologico. L'EEG può identificare crisi epilettiche subcliniche e mostrare segni di sofferenza encefalopatica diffusa o focale (rallentamenti patologici e/o alterazioni epilettiformi intercritiche).

Tabella 10.1 - Classificazione della severità dell'encefalite da ICI secondo le linee guida ASCO 2018 [9]

	G1	G2	G3-G4
Encefalite ASCO 2018	Nessuna interferenza funzionale e sintomi che non allarmano il paziente. Nota: qualsiasi problema di un nervo cranico dovrebbe essere considerato un G2.	Alcune interferenze con le attività della vita quotidiana, sintomi che allarmano il paziente (ad esempio dolore ma non debolezza o limitazione nella marcia).	Sintomi che limitano la cura di sé, necessità di ausili.

Tabella 10.2 – Percorso diagnostico raccomandato in caso di encefalite da ICI (qualsiasi grado)

Valutazione neurologica
Rachicentesi diagnostica comprensiva di conta cellulare, proteinorrachia, glicorrachia, colorazione di Gram, colture batteriche, PCR virali per virus neurotropi, esame citologico, ricerca di bande oligoclonali ed anticorpi anti-SNC (pannello per sindromi paraneoplastiche ed encefaliti autoimmuni)
RMN encefalo con mdc
EEG
Esami ematochimici comprensivi di screening metabolico (funzionalità epatica e renale, ammoniemia, glicemia), emocromo con formula, VES, proteina C reattiva, funzionalità tiroidea ed anticorpi anti-tiroide (anti-tireoperossidasi ed anti-tireoglobulina), considerare ricerca ANCA (in presenza di sospetto processo vasculitico), considerare striscio periferico (per escludere porpora trombotica trombocitopenica)

Mielite [15,16]

I segni e i sintomi neurologici sono solitamente bilaterali e dipendono da estensione e localizzazione della lesione. L'esordio è tipicamente acuto o subacuto con compromissione motoria e/o della sensibilità (con evidenza di livello sensitivo dermatomero). Il coinvolgimento del midollo superiore può causare disturbi respiratori. Le alterazioni del sistema autonomico provocano disturbi della sfera genitourinaria e dell'alvo (incontinenza urinaria e fecale oppure ritenzione e stipsi ostinata, impotenza sessuale).

La RMN del midollo con mdc (in toto, oppure mirata sul segmento specifico in base all'obiettività neurologica) può identificare altre cause (quali compressioni locali da interessamento metastatico di malattia, infarto midollare, ascesso epidurale) o identificare eventuali lesioni infiammatorie. Gli esami ematochimici possono identificare forme metabolico-carenziali (deficit di B12 o folati), autoimmuni, infettive. L'esame del liquor può permettere di identificare eventuali forme infettive (batteriche o virali), la presenza di cellularità neoplastica, oppure bande oligoclonali.

Tabella 10.3 - Classificazione della severità della mielite da ICI secondo le linee guida ASCO 2018 [9]

	G1	G2	G3-G4
Mielite ASCO 2018	Nessuna interferenza funzionale e sintomi che non allarmano il paziente. Nota: qualsiasi problema di un nervo cranico dovrebbe essere considerato un G2.	Alcune interferenze con le attività della vita quotidiana, sintomi che allarmano il paziente (ad esempio dolore ma non debolezza o limitazione nella marcia).	Sintomi che limitano la cura di sé, necessità di ausili.

Tabella 10.4 – Percorso diagnostico raccomandato in caso di encefalite da ICI (qualsiasi grado)

Valutazione neurologica
Rachicentesi diagnostica comprensiva di conta cellulare, proteinorrachia, glicorrachia, colorazione di Gram, colture batteriche, PCR virali per virus neurotropi, esame citologico, ricerca di bande oligoclonali ed anticorpi anti SNC (pannello per sindromi paraneoplastiche ed encefaliti autoimmuni)
RMN del rachide (in toto o mirata a singolo segmento sulla base del sospetto clinico) ed encefalo con mdc
Esami ematochimici comprensivi di dosaggio vitamina B12, screening per HIV e Treponema Pallidum, funzionalità tiroidea, ANA, anticorpi anti SNC
Monitoraggio di alvo e diuresi per identificare possibili quadri ritentivi

Sindrome di Guillain-Barré (GBS) [17–19]

È una poliradicoloneuropatia infiammatoria che si manifesta con una paralisi flaccida acuta simmetrica e distale degli arti con andamento ascendente, associata ad ipo-areflessia osteotendinea e disturbi sensitivi lievi-moderati (ipoestesia e parestesie agli arti). Raggiunge la massima gravità entro 4 settimane dall'esordio e può associarsi a disturbi autonomici (aritmia, ipertensione e/o ipotensione, iperidrosi, dismotilità gastrointestinale). Spesso sono coinvolti i muscoli respiratori, sino all'insufficienza respiratoria. È possibile inoltre l'interessamento dei nervi cranici, con mono- o diplegia faciale, diplopia, disfagia. Esistono diverse varianti, tra cui è di rilievo la sindrome di Miller Fisher, caratterizzata da oftalmoplegia, atassia ed areflessia.

L'esame del liquor esclude la presenza di eventuale cellularità neoplastica e può identificare la tipica dissociazione albumino-citologica (elevazione della proteinorrachia in assenza di cellularità aumentata); una lieve pleiocitosi linfocitica tuttavia non controindica una diagnosi di Guillain-Barré, ed è anzi segnalata essere più frequente nelle forme ICI-relate. Gli esami ematici possono identificare presenza di anticorpi anti-ganglioside (la variante di Miller Fisher si associa alla presenza di anticorpi anti-GQ1b). Lo studio

elettroencefalografico può essere supportivo alla diagnosi, permettendo di rilevare la presenza di un danno mielinico (forma classica demielinizzante o AIDP) o prevalentemente assonale (nelle forme assonali motorie o sensitivo motorie acute, AMAN/AMSAN). Lo studio dei distretti prossimali (onda F, riflesso H) può permettere di individuare la componente radicolare. È importante ricordare che sia l'esame del liquor che lo studio neurofisiologico possono risultare nella norma nella prima settimana di malattia, per cui una negatività di questi accertamenti non esclude la diagnosi, che rimane legata prevalentemente alla situazione clinica del paziente. La RMN del rachide lombosacrale con mdc serve, in casi selezionati, ad escludere la presenza di compressioni da malattia metastatica e mostrare eventuale affastellamento e/o enhancement patologico delle radici come segni di poliradicolite infiammatoria in atto. L'emogasanalisi arteriosa e la spirometria permettono una quantificazione ed un monitoraggio della funzionalità respiratoria.

La GBS è una patologia monofasica, ma talvolta la sua diagnosi può corrispondere ad un esordio acuto di poliradicolonevrite infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP). Forme di CIDP ad esordio acuto sono state riportate anche in corso di terapia con ICI [20].

Tabella 10.5 – Classificazione della severità della sindrome di Guillain-Barré da ICI secondo le linee guida ASCO 2018 [9]

	G1	G2	G3-G4
GBS ASCO 2018	Asintomatica.	Alcune interferenze con le attività della vita quotidiana, sintomi che allarmano il paziente.	Sintomi che limitano la cura di sé, necessità di ausili, debolezza nella marcia. Qualsiasi grado di disfagia, debolezza facciale, deficit respiratorio o sintomi rapidamente progressivi.

Tabella 10.6 – Percorso diagnostico raccomandato in caso di sindrome di Guillain-Barré da ICI (qualsiasi grado) [9]

Valutazione neurologica
Rachicentesi diagnostica comprensiva di conta cellulare, proteinorrachia, esame citologico
RMN del rachide con mdc
Esame neurofisiologico con studio della conduzione nervosa
Ricerca degli anticorpi antiganglioside

Neuropatia periferica [17–19]

Il danno del nervo periferico può manifestarsi con interessamento di un singolo nervo (mononeuropatia), plurimi fasci nervosi (mononeuropatia multiplex) oppure causare un danno bilaterale e simmetrico lunghezza-dipendente (polineuropatia). A seconda dell'interessamento selettivo o meno si riconoscono forme di neuropatia motoria, sensitiva o mista. Più raramente si può avere un interessamento delle fibre del sistema nervoso autonomico.

I sintomi dipendono dal tipo di fibre nervose interessate (motorie, sensitive, vegetative) e dalla loro localizzazione; possono essere presenti parestesie con o senza dolore, deficit stenico o deficit sensitivo con atassia.

La polineuropatia è uno dei quadri più frequenti di tossicità neurologica nel paziente oncologico, che presenta spesso una neuropatia legata ai regimi chemioterapici tradizionali. Il rischio di neuropatia in corso di ICI sembra essere inferiore rispetto al trattamento con chemioterapia convenzionale[8].

Dal punto di vista diagnostico, gli esami ematochimici possono identificare cause concomitanti di neuropatia (diabete, deficit di vitamina B12 o di folati, alterazioni del TSH, HIV, alterazioni di tipo autoimmune non legate alla terapia, vasculiti). Lo studio neurofisiologico permette di quantificare l'entità del danno ed i distretti interessati.

Tabella 10.7 – Classificazione della severità della neuropatia da ICI secondo le linee guida ASCO 2018 [9]

	G1	G2	G3-G4
Neuropatia ASCO 2018	Nessuna interferenza funzionale e sintomi che non allarmano il paziente. Nota: qualsiasi interessamento di un nervo cranico dovrebbe essere considerato un G2.	Alcune interferenze con le attività della vita quotidiana, sintomi che allarmano il paziente (ad esempio dolore ma non debolezza o limitazione nella marcia)	Sintomi che limitano la cura di sé, necessità di ausili, deficit di forza con limitazioni nella marcia o problemi respiratori (es. deficit di forza arti inferiori, piede cadente, alterazioni sensitive rapidamente ascendenti). I casi severi possono costituire una sindrome di Guillain-Barré e pertanto devono essere gestiti come tale.

Tabella 10.8 – Percorso diagnostico raccomandato in caso di neuropatia da ICI [9]

Qualsiasi grado
Valutazione neurologica
Screening per cause di polineuropatia reversibile: screening diabetologico, funzionalità tiroidea, dosaggio di vitamina B12 e folati, screening HIV; considerare elettroforesi sieroproteica; considerare screening autoimmunità
Considerare RMN del midollo spinale senza o con mdc
Grado 2
Considerare esame neurofisiologico con studio delle conduzioni nervose
RMN del midollo spinale (considerare RMN encefalo se interessamento dei nervi cranici)
Grado 3-4
Seguire algoritmo per sindrome di Guillain-Barré

Miastenia gravis e sindromi miasteniformi [18,19,21–23]

La miastenia gravis (MG) è una patologia disimmune della placca neuromuscolare, causata nella maggior parte dei casi dalla presenza di autoanticorpi contro il recettore nicotinico dell'acetilcolina (AChR) che destabilizzano la trasmissione dell'impulso nervoso al muscolo. Più raramente si riconoscono forme con anticorpi verso altri target della placca (ad esempio anti-MuSK) o forme sieronegative. Il quadro clinico tipico è caratterizzato da debolezza muscolare con esauribilità (peggioramento del deficit dopo attivazione muscolare protratta) e fluttuazione; si riconoscono forme ad interessamento oculare (ptosi e diplopia), bulbare (disfagia, disfonia, disartria) o generalizzato (deficit dei muscoli ad innervazione spinale).

La diagnosi si basa sul quadro clinico, sierologico ed elettrofisiologico. Il test delle stimolazioni ripetitive a bassa frequenza (3-5 Hz) presenta un'elevata specificità e sensibilità mostrando la tipica risposta decrementale; l'elettromiografia a singola fibra con studio del jitter presenta maggior sensibilità ma inferiore

specificità. Anticorpi anti-AChR ad alto titolo si riconoscono in circa 80-85% dei casi; nelle forme ICI-relate, tuttavia, è segnalata una maggiore incidenza di forme sieronegative.

Rispetto alle forme non ICI-relate, nei casi di MG in corso di trattamento con ICI è frequente l'interessamento anche del muscolo scheletrico e/o del miocardio [7,21,22].

La MG in corso di trattamento con ICI è una patologia contraddistinta da elevata gravità e mortalità, significativamente più elevate rispetto alle forme idiopatiche di MG. In una revisione sistematica di Johansen *et al.* del 2019, su 23 casi classificati come MG era riportata una mortalità del 48% (n = 11) [22]. Nella casistica di 12 pazienti con MG in corso di nivolumab pubblicata da Suzuki *et al.*, un supporto respiratorio è stato richiesto nel 42% dei casi versus il 7% di una casistica comparativa di MG non ICI-relata; la mortalità della MG ICI-relata riportata nello studio di Suzuki *et al.* è stata di 2/12 pazienti (1 per crisi miastenica, 1 per miocardite) [21]. Dall'analisi di VigiBase (database di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità), Johnson *et al.* hanno identificato 233 casi riportati di MG, con una mortalità del 19,3% (44/228), significativamente più elevata rispetto alle altre tossicità neurologiche (11,5% su 444 casi, p=0,024). La mortalità era ancor più elevata considerando i casi di associazione tra MG e miosite (20,7%), MG e miocardite (33%) o entrambe (62,5%) rispetto ai casi con MG da sola (16,2%) [7]. Va notato tuttavia che il database si compone di segnalazioni su base volontaria, e può essere soggetto ad un rilevante effetto di reporting bias che può sovrastimare la gravità degli eventi.

Tabella 10.9 – Classificazione della severità della miastenia gravis da ICI secondo le linee guida ASCO 2018 [9]

	G1	G2	G3-G4
Miastenia gravis ASCO 2018	-	Alcuni sintomi che interferiscono con le attività della vita quotidiana. Classe di severità secondo MGFA: 1 (esclusivamente sintomi e segni oculari) e 2 (debolezza generalizzata di grado lieve)	Sintomi che limitano la cura di sé, necessità di aiuto, debolezza limitante la marcia. Qualsiasi grado di disfagia, debolezza facciale, deficit respiratorio o sintomi rapidamente progressivi. Classe di severità secondo MGFA 3-4 (dalla debolezza generalizzata di grado moderato-severo alla crisi miastenica)

Tabella 10.10 – Classificazione di severità clinica della miastenia gravis secondo MGFA [24]

classe I	qualsiasi debolezza della muscolatura oculare normalità dei restanti distretti
classe II	debolezza di grado lieve di muscoli non oculari può essere presente debolezza della muscolatura oculare di qualsiasi severità
classe IIa	interessamento prevalente della muscolatura degli arti o assiale o entrambe può essere presente interessamento della muscolatura orofaringea di grado inferiore
classe IIb	interessamento prevalente della muscolatura orofaringea o respiratoria può essere presente interessamento della muscolatura degli arti o assiale o entrambe di grado inferiore o uguale
classe III	debolezza di grado moderato di muscoli non oculari può essere presente debolezza della muscolatura oculare di qualsiasi severità

classe IIIa	interessamento prevalente della muscolatura degli arti o assiale o entrambe può essere presente interessamento della muscolatura orofaringea di grado inferiore
classe IIIb	interessamento prevalente della muscolatura orofaringea o respiratoria può essere presente interessamento della muscolatura degli arti o assiale o entrambe di grado inferiore o uguale
classe IV	debolezza di grado severo di muscoli non oculari può essere presente debolezza della muscolatura oculare di qualsiasi severità
classe IVa	interessamento prevalente della muscolatura degli arti o assiale o entrambe può essere presente interessamento della muscolatura orofaringea di grado inferiore
classe IVb	interessamento prevalente della muscolatura orofaringea o respiratoria può essere presente interessamento della muscolatura degli arti o assiale o entrambe di grado inferiore o uguale
classe V	Necessità di intubazione (con o senza ventilazione meccanica) N.B.: la necessità di sondino nasogastrico definisce il paziente come grado IVb

Tabella 10.11 – Percorso diagnostico raccomandato in caso di miastenia gravis da ICI (qualsiasi grado) [9]

Valutazione neurologica
Ricerca degli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) e anti-muscolo striato su sangue. In caso di negatività, considerare la ricerca degli anticorpi anti-kinasi muscolo-specifica (MuSK) e lipoprotein-related 4 (LRP4).
Dosaggio di CPK, aldolasi, VES, proteina C reattiva (per identificare una possibile concomitante miosite) ed enzimi cardiaci (per identificare una possibile concomitante miocardite)
Esame neurofisiologico, comprensivo di studio della placca neuromuscolare (test delle stimolazioni ripetitive e/o EMG di singola fibra), studio delle conduzioni nervose (per identificare una possibile concomitante neuropatia) ed EMG ad ago (per identificare una possibile concomitante miosite)
Studio della funzionalità polmonare
In presenza di insufficienza respiratoria o elevazione di CPK e/o enzimi cardiaci, valutazione cardiologica con ECG ed ecocardiogramma transtoracico (per identificare una possibile concomitante miocardite)
Considerare RMN encefalo e/o midollo spinale per escludere diagnosi alternative

Miosite [22,23,25,26]

È caratterizzata da un processo infiammatorio a carico della muscolatura scheletrica. Clinicamente si manifesta con debolezza muscolare ingravescente e mialgie. Rispetto alle forme di miosite infiammatoria non ICI-relate è stato riportato un più frequente interessamento dei muscoli oculomotori ed assiali, con sviluppo di diplopia e testa cadente come sintomi suggestivi[25,26]. Un interessamento della muscolatura bulbare può causare disartria, disfonia o disfagia.

L'esame obiettivo può identificare segni cutanei indicativi di dermatomiosite, mentre un'attenta anamnesi può identificare cause alternative (ad esempio miopatia cronica da steroide). Gli esami ematochimici possono mostrare l'elevazione dei livelli sierici dei markers di danno muscolare (CPK, LDH, transaminasi, aldolasi) e l'eventuale presenza di anticorpi miosite-specifici o miosite-relati. Nelle forme relate alla terapia con ICI è riportato il frequente interessamento di altri target del sistema nervoso periferico e del miocardio (MG, poliradicolonevrite, miocardite) che può essere evidenziato con esami mirati: il rialzo dei livelli di troponina può suggerire l'eventuale coinvolgimento cardiaco; lo studio EMG/ENG può confermare la presenza di un danno solo miogeno o evidenziare la copresenza di danno neuropatico o patologia di placca neuromuscolare.

Ulteriori informazioni possono essere ottenute dall'esecuzione di RMN del muscolo e/o biopsia muscolare (quest'ultima può identificare forme secondarie, quali arterite a cellule giganti, lupus sistemico, sarcoidosi).

Come per la MG, anche per la miosite in corso di ICI è riportata un'elevata morbilità e mortalità. Dall'analisi di VigiBase, Anquetil *et al.*[27] hanno identificato 180 segnalazioni di miosite in corso di ICI. In questi casi la mortalità appare significativamente superiore rispetto a casistiche di miopatie autoimmuni idiopatiche (21,2 vs. <10%). Nei restanti casi, complicazioni severe (definite come ospedalizzazione prolungata, evento life-threatening o disabilità residua) sono presenti nel 49,4% dei pazienti. Anche dalla revisione sistematica pubblicata da Johansen *et al.* emerge un'elevata mortalità (12 casi su 29, 41%) [22].

Tabella 10.12 – Classificazione della severità della miosite da ICI secondo le linee guida ASCO 2018 [9]

	G1	G2	G3-G4
Miosite ASCO 2018	Debolezza lieve, senza dolore	Debolezza moderata, con o senza dolore, che limita le attività della vita quotidiana appropriate per età	Debolezza severa, con o senza dolore, che limita la cura di sé

Tabella 10.13 – Percorso diagnostico raccomandato in caso di miosite da ICI [9]

Qualsiasi grado
Anamnesi neurologica e reumatologica, esame obiettivo reumatologico (ispezione della cute per identificare segni suggestivi per dermatomiosite) e neurologico (con esame della forza muscolare)
Esami ematochimici comprensivi di: <ul style="list-style-type: none"> • CPK, transaminasi (AST, ALT), LDH, aldolasi • Enzimi cardiaci (per identificare una possibile concomitante miocardite) • Markers di infiammazione (VES, proteina C reattiva) Considerare la ricerca di anticorpi anti-AChR (per identificare una possibile concomitante MG) Considerare la ricerca di anticorpi per sindromi neurologiche e miositi paraneoplastiche
Considerare un esame neurofisiologico (EMG ad ago, considerarlo studio della placca neuromuscolare per identificare una possibile concomitante MG, considerare lo studio delle conduzioni nervose per identificare una possibile concomitante neuropatia)
Considerare la RMN muscolare in presenza di diagnosi incerta
Considerare la biopsia muscolare in presenza di diagnosi incerta
Utilizzare il dosaggio di CPK, VES e proteina C reattiva per il follow up
Grado 2
Oltre a quanto già sopra indicato:
Valutazione reumatologica o neurologica in tempi brevi
Grado 3
Oltre a quanto già sopra indicato:
Valutazione reumatologica o neurologica urgente

Sindromi combinate del sistema nervoso periferico e muscolare

Una complicanza emergente in corso di terapia con ICI è la comparsa di un attacco immune verso multipli target del sistema nervoso periferico e muscolare (nervo, giunzione neuromuscolare, muscolo striato scheletrico, miocardio), dando origine a forme “overlap” o “combinata” (miastenia ± miosite ± polineuropatia ± miocardite)[21,22,25,28–30]. I dati che si stanno accumulando in letteratura dimostrano che la loro occorrenza, una volta identificata una delle sindromi che le compongono, è più comune di quanto

inizialmente riportato e verosimilmente sottostimata in precedenti lavori[22]. La forma di associazione più comune appare essere quella tra MG e miosite, cui sovente si associa un interessamento miocarditico almeno subclinico (con elevazione dei markers sierici)[21,25,30]. Forme di danno polineuritico in associazione alla combinazione di miosite e MG sono state recentemente descritte[28,29,31]. Tali forme appaiono sostanzialmente esclusive di un'eziologia ICI-relata, e sono associate a più elevate gravità e mortalità rispetto alle singole sindromi [7,22,27].

Discussione

Le complicanze neurologiche in corso di terapia con ICI sono frequentemente esposte al rischio di essere sottodiagnosticate o misdiagnosticate[22]. Il percorso diagnostico è sovente complicato da condizioni neurologiche preesistenti, dalla presenza di condizioni sistemiche o di localizzazioni metastatiche di malattia. La valutazione neurologica di un paziente in terapia con ICI è fondamentale sia in caso di sintomi di nuova insorgenza, sia di fronte ad un peggioramento di sintomi neurologici preesistenti. Il primo obiettivo deve essere l'esclusione di possibili altre cause (progressione della malattia oncologica, cause infettive, metaboliche, autoimmuni, paraneoplastiche, o altre sindromi neurologiche). Non esistendo markers patognomonici di complicanza da ICI, questa rimane una diagnosi di esclusione; il rapporto temporale con l'esposizione al trattamento e la presenza di segni radiologici e/o bioumorali di infiammazione sono tuttavia utili nel supportare tale ipotesi.

10.3 Gestione della tossicità neurologica

QUESITO CLINICO 1

Nei pazienti che sviluppano sintomi neurologici in corso di terapia con ICI la sospensione dell'immunoterapia è raccomandata?

Per tale quesito la ricerca sistematica ha prodotto 478 risultati (vedi flowchart PRISMA). Dalla loro analisi è stato possibile identificare 7 lavori a supporto delle raccomandazioni sotto espresse, cui si somma un lavoro non identificato dalla stringa di ricerca ma noto agli autori ed inserito in considerazione della rilevanza in merito al quesito, per un totale di 8 lavori (8 casistiche retrospettive).

Sebbene sia unanimemente considerata punto cardine della gestione iniziale del paziente con sospetta tossicità neurologica[19,32–34], non esistono evidenze definite in merito all'utilità della sospensione del trattamento con ICI; non esistono studi che hanno confrontato l'outcome in caso di prosecuzione del trattamento versus la sua sospensione.

Nelle principali casistiche di tossicità neurologica pubblicate, la sospensione del trattamento con ICI è riportata in quasi tutti i casi di tossicità di grado > 1.

Nella casistica monocentrica di pazienti in trattamento con ICI per melanoma avanzato pubblicata da Spain et al.[3] nel 2017, il trattamento è stato interrotto in 7 casi su 8 con tossicità neurologica di grado ≥ 2 (88%); in un caso di meningite asettica di grado 2 il trattamento è stato sospeso e ripreso in seguito alla risoluzione dell'evento a distanza di 4 settimane. In 2 casi di neuropatia periferica grado 1 il trattamento è proseguito come pianificato.

Considerando la casistica di 35 pazienti con tossicità neurologica di grado 2-5 in corso di terapia con nivolumab \pm ipilimumab per melanoma avanzato descritti da Larkin *et al.*[2] nel 2017, l'interruzione del farmaco è riportata nella maggior parte dei casi (n=20, 57%), una sospensione temporanea nel 23% (n=8). Il farmaco è stato continuato come pianificato in sette casi. Non è riportato nel lavoro una scala di severità che descriva i diversi gruppi di pazienti. Di nota, la casistica includeva anche eventi neurologici aspecifici quali cefalea, confusione, sincope. Non è riportato nel lavoro un outcome differente sulla base della sospensione o meno del trattamento.

Su 5 casi con tossicità neurologica di grado 2-4 pubblicati nella casistica retrospettiva monocentrica di Mancone *et al.*[15] del 2018, il trattamento è stato sospeso in tutti i pazienti (100%), interrotto definitivamente in 3 su 5 (60%).

Kao *et al.*[5] hanno descritto nel 2017 una serie di 10 pazienti con tossicità neurologica in corso di anti-PD-1. Il trattamento è stato definitivamente interrotto in 7 pazienti (70%), tutti tranne uno con severità dell'evento avverso 3-4 secondo la scala di Rankin modificata (mRS)[35]. In 3 casi il trattamento è stato proseguito: tutti e tre i casi erano di severità inferiore (mRS=2) e presentavano segni e sintomi neurologici aspecifici e non ascrivibili a tossicità "classiche" da ICI (retinopatia autoimmune, n=1; oftalmoplegia internucleare bilaterale, n=1; cefalea, n=1).

Da un'analisi retrospettiva multicentrica, Fellner *et al.*[36] hanno identificato 9 casi di tossicità neurologica in corso di ICI; in tutti e 9 il trattamento è stato sospeso alla comparsa della tossicità (100%), ed interrotto definitivamente in 7 (78%).

Considerando casistiche di specifiche tossicità neurologiche, nei 10 casi di miosite in corso di ICI pubblicati da Touat *et al.*[25] nel 2018, il trattamento è stato sospeso alla diagnosi dell'effetto avverso in tutti i pazienti e nessuno di essi è stato sottoposto a rechallenge con ICI. Nella casistica di 19 casi di miosite di grado 2-4 descritta da Seki *et al.*[26] nel 2019, tutti i pazienti hanno sospeso il farmaco, in maniera definitiva in tutti i casi tranne uno (95%). In tutti e 12 i pazienti con MG in corso di nivolumab descritti da Suzuki *et al.*[21] il farmaco è stato sospeso alla diagnosi dell'effetto avverso, ed interrotto definitivamente in 10 casi (83%).

In conclusione, pur mancando evidenze di un confronto diretto di outcome tra sospensione e prosecuzione del trattamento, l'approccio condiviso in letteratura è quello di sospendere il trattamento alla comparsa di tossicità di tipo neurologico di grado >1. Tale pratica si giustifica sulla potenziale morbilità e mortalità delle tossicità neurologiche da ICI (vedi sopra). In caso di tossicità di grado 1 sono riportati casi in cui è stato proseguito il trattamento con ICI, in particolare in casi di neuropatia; tuttavia, è di rilievo come sintomi anche lievi (parestesie, cefalea) possono essere l'esordio di sindromi neurologiche severe (GBS, meningo-encefalite), che possono esacerbarsi alla successiva dose di farmaco.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con tossicità neurologica da ICI di grado 1 la sospensione del trattamento con ICI può essere presa in considerazione	Positiva debole
Molto bassa	Nei pazienti con tossicità neurologica da ICI di grado 2-4 la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte

QUESITO CLINICO 2

Nei pazienti che hanno presentato una tossicità neurologica in corso di terapia con ICI, la ripresa dell'immunoterapia è raccomandata?

Per tale quesito la ricerca sistematica ha prodotto 139 risultati (vedi flowchart). Dalla loro analisi è stato possibile identificare 8 lavori a supporto delle raccomandazioni sotto espresse, cui si sommano due lavori non identificati dalla stringa di ricerca ma noti al panel ed inseriti in considerazione della loro rilevanza in merito al quesito, per un totale di 10 lavori (8 casistiche retrospettive, 2 case reports).

Non esistono in letteratura casistiche prospettiche che abbiano confrontato l'outcome dei pazienti riguardo la ripresa dell'immunoterapia versus la sua sospensione in seguito alla risoluzione della tossicità neurologica.

Facendo riferimento alle casistiche già descritte nel precedente quesito, nel lavoro di Mancone *et al.*[15] la ripresa di un ICI è riportata in 2 casi su 5 (40%): in un paziente con neuropatia periferica di grado 2 in corso di nivolumab, lo stesso farmaco è stato proseguito aumentando gli intervalli di somministrazione; in un caso di mielite trasversa di grado 4 in corso di nivolumab + ipilimumab, il paziente è stato sottoposto a rechallenge con solo nivolumab senza ripresa della tossicità neurologica.

Nella casistica di Fellner *et al.*[36] il trattamento con ICI è stato ripreso in 2 casi su 9 (22%), in entrambi i casi con modifica dello schema di trattamento; in un caso di meningoencefalite in corso di trattamento con ipilimumab + nivolumab l'immunoterapia è stata ripresa a tre mesi dalla risoluzione dell'evento, proseguendo con solo nivolumab; in un paziente che aveva sviluppato miastenia oculare in corso di pembrolizumab il trattamento è stato ripreso a sei settimane dalla risoluzione dell'evento, associando una terapia corticosteroidica a basse dosi cronica (prednisone 5 mg/die). In entrambi i casi non si è verificata una recidiva di tossicità neurologica.

Su 10 casi di tossicità neurologica da anti-PD1 descritti da Kao *et al.*[5] una prosecuzione del trattamento è riportata in 3 pazienti (30%), tutti di severità non grave (mRS=2). Come già descritto, tutti e 3 i pazienti presentavano sintomatologia neurologica atipica (retinopatia autoimmune, oftalmoplegia internucleare, cefalea). In due casi su tre (67%) il trattamento con ICI è stato proseguito associando terapia immunomodulante a lungo termine (IVIG ogni 3 settimane, n=1; corticosteroidi, n=1).

Facendo riferimento a casistiche di tossicità specifiche, Suzuki *et al.*[21] hanno riportato la ripresa di nivolumab in seguito a MG ICI-relata in 2 pazienti su 12 (17%). Entrambi i casi presentavano un interessamento lieve (classe 1-2 della classificazione MGFA). L'immunoterapia è stata ripresa a distanza di 35 e 179 giorni dall'evento neurologico, ed in entrambi i casi è stata mantenuta una bassa dose di prednisone orale. In entrambi i pazienti non si è verificata una recidiva della tossicità neurologica. Nella casistica di miosite da ICI di Seki *et al.*[26] un solo paziente su 19 (5%) è stato sottoposto a rechallenge con pembrolizumab. Il paziente presentava una tossicità di grado lieve (G2 sec. CTCAE) ed una marcata risposta tumorale all'immunoterapia; il lavoro non riporta una ripresa di tossicità in tale paziente. Nei 10 pazienti con miosite grado 2-4 descritti da Touat *et al.*[25] in nessun caso il paziente è stato sottoposto a ritrattamento con ICI (0%).

Pollack *et al.*[37] hanno descritto nel 2018 una casistica di 80 pazienti in terapia di combinazione con ipilimumab + nivolumab per melanoma metastatico, sospesa per comparsa di irAEs (grado 3-4 nel 69% dei casi), e sottoposti a rechallenge con anti-PD-1 da solo. Tra questi pazienti erano inclusi due casi di tossicità neurologica (AIDP, n=1; MG, n=1), di grado 3-4 in un caso. Una ripresa dell'evento avverso è riportata in 14 casi su 80 (18%), ed una tossicità differente in ulteriori 17 pazienti (21%). Considerando i due casi di tossicità neurologica, entrambi non hanno presentato recidiva dell'evento alla ripresa della terapia con anti-PD1.

Ulteriori segnalazioni in letteratura sono riportate sotto forma di singoli case report. Boisseau *et al.* [38] hanno riportato il caso di una paziente con carcinoma a cellule renali metastatico che aveva sviluppato una neurite ottica bilaterale ed una meningoradiculite in corso di terapia con ipilimumab, regredite dopo trattamento con corticosteroidi e plasmaferesi. A causa di progressione di malattia, la paziente è stata sottoposta a rechallenge con immunoterapia con anti-PD-1 (nivolumab) in associazione a corticosteroidi (prednisone 40 mg/die), senza ripresa di tossicità neurologica. Delyon *et al.* [39] hanno descritto nel 2018 due casi di miosite in corso di immunoterapia (avelumab, n=1; ipilimumab + nivolumab, n=1) sottoposti entrambi a rechallenge con ICI alla risoluzione dell'evento (ripresa di avelumab in associazione a terapia corticosteroidica scalata gradualmente in 3 mesi nel primo caso; passaggio a pembrolizumab nel secondo caso). In entrambi i pazienti non è riportata ripresa della tossicità neurologica.

Una recente casistica retrospettiva pubblicata da Simonaggio *et al.* [40] ha analizzato l'outcome di 93 pazienti che avevano sviluppato tossicità immunorelata di grado 2 o superiore in corso di terapia con anti-PD-1/PD-L1, sottoposti o meno a rechallenge con il farmaco. In questa casistica sono riportati 4 pazienti con tossicità neurologica e 4 con tossicità muscolare. Considerando tutta la case series, 40 pazienti (43%) sono stati sottoposti a ripresa di immunoterapia: 18 (45%) non hanno avuto nuovi eventi avversi immuno-relati,

17 (42,5%) una recidiva del primo evento avverso e 5 (12,5%) hanno presentato un nuovo, differente evento avverso immuno-relato. Nessuno dei pazienti con tossicità neurologica è stato sottoposto a rechallenge, e gli autori concludono per controindicare il rechallenge con immunoterapia in questa categoria di casi in virtù della possibile ripresa di tossicità life-threatening.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con tossicità neurologica da ICI la ripresa del trattamento con ICI non dovrebbe essere presa in considerazione	Negativa debole

Per quanto riguarda il trattamento delle complicanze neurologiche da ICI, non sono disponibili studi disegnati per definire la miglior sequenza dei farmaci da utilizzare nella loro gestione, ma solo expert opinion e flowcharts basate su casistiche retrospettive. I dati riportati in letteratura dimostrano una tendenza a privilegiare la terapia con steroidi per os a basse dosi in presenza di manifestazioni lievi iniziali e di steroidi ev ad alte dosi per le sindromi più gravi, seguite, in caso di inefficacia, da IVIG o plasmferesi. L'esperienza comune predilige l'impiego degli schemi terapeutici normalmente utilizzati nei casi spontanei non ICI-relati nella maggior parte delle sindromi neurologiche, con l'unica eccezione degli steroidi che, sebbene siano normalmente controindicati nella GBS classica, hanno dimostrato efficacia nella variante causata da ICI.

In base alla letteratura disponibile ed alle esperienze degli esperti possono essere formulati i seguenti suggerimenti sugli schemi terapeutici più appropriati per specifiche condizioni:

10.3.1 Trattamento dell'encefalite

Per i quesiti pertinenti al trattamento della encefalite da ICI la ricerca sistematica ha prodotto 83 risultati (vedi flowchart). Dalla loro analisi è stato possibile identificare tre lavori a supporto delle raccomandazioni sotto espresse; a questi si aggiungono 5 lavori non identificati dalla ricerca strutturata ma noti agli autori, inclusi in virtù della loro rilevanza, per un totale di 8 studi (1 revisione sistematica, 1 casistica prospettica, 6 casistiche retrospettive).

QUESITO CLINICO 3

In pazienti con encefalite in corso di terapia con ICI, un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi è raccomandato?

Non sono al momento disponibili studi di efficacia sul trattamento con corticosteroidi in pazienti con encefalite da ICI. Analizzando il database Global Pharmacovigilance and Epidemiology di Bristol-Myers Squibb per il periodo 2008-3/3/2016, Larkin *et al.*[2] hanno identificato 6 casi di encefalite su 3763 pazienti trattati con nivolumab ± ipilimumab per melanoma avanzato (0,16%). Tutti i casi riportati erano di tossicità severa (grado 3-5). In 5 casi (83%) è riportato l'utilizzo di corticosteroidi ev a differente posologia, associato a IVIG in 3. La risoluzione dell'evento avverso è riportata in 4 pazienti (80%), dopo una media di 10 giorni (range 5-21). L'unica fatalità è riportata nella sola paziente non trattata con corticosteroidi ad alte dosi (è riportata una terapia di mantenimento con prednisone orale 30 mg/die precedente all'evento avverso). Due casi non responsivi a corticosteroidi hanno ottenuto una remissione completa con introduzione in terapia di IVIG. Nella casistica retrospettiva multicentrica di tossicità neurologiche da ICI, pubblicata da Fellner *et al.*[36] nel 2018, sono presenti due casi di meningoencefalite in corso di ipilimumab + nivolumab ed un caso di encefalite limbica in corso di nivolumab; i tre casi sono stati gestiti con corticosteroidi (uno con prednisone orale, due con metilprednisolone ev seguito da tapering orale), ottenendo una risoluzione

completa nel 100% (3/3). Williams *et al.*[14] hanno riportato nel 2016 due casi di encefalite in corso di trattamento con ipilimumab + nivolumab. Un paziente è stato trattato con prednisone orale (60 mg/die) con risoluzione completa; nel secondo caso la terapia di associazione con metilprednisolone 1 g/die ev + IVIG 0,4 g/kg/die per 5 giorni non ha mostrato efficacia, ed il paziente ha beneficiato di una seconda linea con rituximab. Galmiche *et al.*[11] hanno pubblicato nel 2019 una casistica retrospettiva monocentrica di pazienti con encefalite in corso di trattamento con ICI: sono descritti 5 casi, tutti trattati con corticosteroidi (due con metilprednisolone 1 g/die ev, tre con prednisone 1 mg/kg/die per os), in due casi in associazione ad IVIG. Una risposta completa è riportata in tre (60%) e parziale in due (40%); in tutti i casi è stata possibile la dimissione con rientro al domicilio. La case series è accompagnata da un'analisi non sistematica della letteratura disponibile (inclusi i lavori di Larkin e Williams): gli autori identificano 28 casi. In essi il trattamento di prima linea è stato corticosteroidi in 23 casi (82%, nel 57% metilprednisolone), ottenendo beneficio nel 69% (risoluzione completa in 9 pazienti, 39%; miglioramento parziale in 7 pazienti, 30%). L'uso di IVIG è riportato in 8 casi (in associazione di prima linea con metilprednisolone in 4 casi, in seconda linea in altri 4 casi): un beneficio è riportato in 5 (63%); in tre casi i pazienti sono stati trattati con plasmateresi + metilprednisolone in prima linea di terapia, con risoluzione completa o parziale in due (66%).

Facendo riferimento alla popolazione non in trattamento con ICI, i corticosteroidi ad alte dosi sono riconosciuti come trattamento di prima linea nelle principali patologie infiammatorie acute del sistema nervoso centrale. L'efficacia della terapia corticosteroidica (con metilprednisolone o con ormone adrenocorticotropo) nelle recidive acute di sclerosi multipla è stata confermata da una revisione sistematica Cochrane del 2000 di Filippini *et al.*[41] che ha analizzato l'outcome di 377 pazienti inclusi in sei studi clinici randomizzati e controllati. Nella casistica retrospettiva multicentrica di 577 pazienti con encefalite da anticorpi anti-NMDAR, pubblicata da Titulaer *et al.*[42] nel 2013, il trattamento di prima linea più utilizzato era corticosteroidi (da solo o in associazione ad IVIG o plasmateresi, 84% dei casi). Considerando tutti i trattamenti di prima linea, un miglioramento dei sintomi era presente nel 53% dei pazienti trattati dopo 4 settimane, nel 97% al follow up a 24 mesi. Anche nella casistica retrospettiva di 38 pazienti con encefalite da anticorpi anti LG1 pubblicata da Von Sonderen *et al.*[43] nel 2016, l'uso di corticosteroidi in prima linea è riportato nella maggior parte dei pazienti (30/38, 79%; in 12 casi da soli ed in 18 casi in associazione ad IVIG o plasmateresi); il trattamento era riportato come efficace nell'80% dei casi. Anche nella casistica prospettica di sindromi neurologiche post-infettive pubblicata da Marchioni *et al.* nel 2013[44], nel sottogruppo con patologia infiammatoria del SNC (112 pazienti, di cui 30 con encefalite, 35 con encefalomielite e 47 con mielite) una risposta alla terapia corticosteroidica è riportata nell'87% dei casi (97/112).

A favore dell'utilizzo dei corticosteroidi sono da considerare inoltre la facilità di reperimento e la diffusa esperienza clinica nel loro utilizzo, così come la loro maneggevolezza per terapie di durata limitata. Questo giustifica una raccomandazione positiva forte, nonostante la qualità molto bassa dell'evidenza a supporto.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	nei pazienti con encefalite da ICI il trattamento con metilprednisolone ev 1 g/die per 5 giorni, seguito da tapering orale (a partire da prednisone 1,5 mg/kg/die) dovrebbe essere preso in considerazione * (*una volta ottenuta la negatività degli accertamenti infettivologici)	Positiva forte

Altri trattamenti per encefalite da ICI

Per il trattamento della encefalite da ICI sono stati riportati in letteratura dati riguardo le IVIG e la plasmateresi. Al momento non è possibile esprimere una raccomandazione in merito a IVIG o plasmateresi, in quanto tali opzioni non sono approvate in Italia con l'indicazione al trattamento per irAEs da ICI.

Tra i sei casi di encefalite in corso di nivolumab ± ipilimumab per melanoma avanzato riportati da Larkin *et al.*[2], due casi non responsivi a corticosteroidi hanno ottenuto una remissione completa con introduzione in terapia di IVIG. Uno dei due pazienti riportati da Williams *et al.*[14] è stato sottoposto a IVIG + metilprednisolone per 5 giorni senza efficacia, ed ha necessitato di un'ulteriore linea di terapia con rituximab. Nella casistica di Galmiche *et al.*[11] due dei cinque casi pubblicati sono stati trattati con IVIG in associazione a steroidi (completa risoluzione in un caso, parziale nell'altro); nella revisione non sistematica della letteratura compresa in questo lavoro (inclusiva delle case series di Larkin e Williams) l'uso di IVIG è riportato in 8 casi (in associazione di prima linea con metilprednisolone in 4 casi, in seconda linea in 4): un beneficio è riportato in 5 (63%); in tre casi i pazienti sono stati trattati con plasmateresi + metilprednisolone in prima linea di terapia, con risoluzione completa o parziale in due (66%).

Facendo riferimento alla gestione dei pazienti con patologia non ICI-relata, un trial clinico controllato e randomizzato pubblicato nel 1999 ha confrontato l'uso della plasmateresi rispetto al placebo in pazienti con malattia demielinizante infiammatoria del SNC (22 casi); i pazienti non responsivi in un braccio di trattamento effettuavano un crossover verso l'altro braccio. Un miglioramento significativo era riportato nel 42% dei pazienti in corso di trattamento attivo rispetto al 6% in corso di placebo[45]. Nella casistica di sindromi immunomediate post-infettive del SNC pubblicata da Marchioni *et al.*[44], una risposta ad IVIG è riportata nel 37,5% dei pazienti non responsivi in prima linea a corticosteroidi. Nella casistica di 577 pazienti con encefalite da anti NMDAR di Titulaer *et al.*, l'uso di IVIG in prima linea (da sole o in associazione a corticosteroidi e/o plasmateresi) è riportato nel 69% dei pazienti, l'uso di plasmateresi (da sole o in associazione a corticosteroidi e/o IVIG) nel 33%.

QUESITO CLINICO 4

In pazienti con encefalite in corso di terapia con ICI, un trattamento con antivirali è raccomandato?

Non sono al momento disponibili studi di efficacia sul trattamento con antivirali in pazienti con encefalite da ICI. L'utilità degli antivirali in pazienti con sospetta encefalite è tuttavia ampiamente dimostrata e riconosciuta da linee guida. Sulla base della forte evidenza a favore nella popolazione generale, il panel è concorde per raccomandare l'introduzione di una copertura con farmaci antivirali sino a negatività degli accertamenti specifici (PCR virali su liquor) in pazienti con sospetta encefalite, anche in corso di trattamento con ICI.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	nei pazienti con encefalite da ICI, la copertura antivirale (es. aciclovir ev 10 mg/kg/die) dovrebbe essere presa in considerazione sino a negatività delle PCR	Positiva forte

10.3.2 Trattamento della mielite

Per i quesiti pertinenti al trattamento della mielite da ICI, la ricerca sistematica ha prodotto 34 risultati (vedi flowchart). Dalla loro analisi è stato possibile identificare due lavori a supporto delle raccomandazioni sotto espresse (due casistiche retrospettive); a questi si aggiunge un lavoro non identificato dalla ricerca strutturata ma noto agli autori, incluso in virtù della sua rilevanza, per un totale di 3 studi (tre casistiche retrospettive).

QUESITO CLINICO 5**In pazienti con mielite in corso di terapia con ICI, un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi è raccomandato?**

Nonostante la mielopatia infiammatoria sia sovente indicata come una forma tipica di tossicità neurologica in corso di terapia con ICI, è stata riscontrata una paucità di segnalazioni in merito. Non sono stati identificati studi di efficacia sul trattamento con corticosteroidi in pazienti con mielopatia infiammatoria da ICI. Nella casistica monocentrica di Mancone *et al.*[15] è segnalato un caso di mielopatia trasversa in corso di immunoterapia di combinazione con ipilimumab + nivolumab, responsivo al trattamento con metilprednisolone ev, seguito da progressiva riduzione della posologia pervia orale (posologia non riportata). In una case series del 2014 del centro neuro-oncologico del MD Anderson di Houston (Liao *et al.*)[16] è incluso un caso di mielopatia trasversa in corso di terapia con ipilimumab. Il paziente è stato trattato con corticosteroidi ad alte dosi ev (principio attivo e posologia non riportate), con graduale miglioramento dei deficit neurologici. Non sono state identificate ulteriori evidenze dirette di supporto in letteratura.

Facendo riferimento alla popolazione di pazienti con mielopatia infiammatoria non ICI-relata, non esistono trials randomizzati sull'uso dei corticosteroidi; evidenza a supporto proviene dall'analisi di una casistica retrospettiva monocentrica pubblicata da Greenberg *et al.* nel 2007 [46]: su 66 pazienti con mielite trasversa idiopatica trattati con 6-MP e.v. ad alte dosi è riportato un beneficio significativo con riduzione media di 1,9 nello score di gravità EDSS (Expanded Disability Status Scale) al follow up post trattamento.

A favore dell'utilizzo dei corticosteroidi sono da considerare inoltre la facilità di reperimento e la diffusa esperienza clinica nel loro utilizzo, così come la loro maneggevolezza per terapie di durata limitata. Questo giustifica una raccomandazione positiva forte, nonostante la qualità molto bassa dell'evidenza a supporto.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	in pazienti con mielite da ICI il trattamento con metilprednisolone ev 1 g/die per 5 giorni, seguito da tapering orale (a partire da prednisone 1,5 mg/kg/die) dovrebbe essere preso in considerazione* <i>(*una volta ottenuta la negatività degli accertamenti infettivologici)</i>	Positiva forte

Altri trattamenti per mielite da ICI

Non sono al momento disponibili dati di efficacia sull'utilizzo di altri approcci terapeutici quali IVIG e plasmaferesi in pazienti con mielopatia infiammatoria da ICI.

Facendo riferimento alla popolazione di pazienti con mielopatia infiammatoria non ICI-relata, nel già citato RCT del 1999 che ha dimostrato l'utilità della plasmaferesi in pazienti con malattia demielinizzante del SNC non responsivi a terapia corticosteroidica, erano inclusi 5 pazienti con mielite (23%)[45].

Per quanto riguarda l'uso di IVIG, non sono presenti in letteratura evidenze di buona qualità neppure in pazienti con mielopatia infiammatoria non ICI-relata; il recente fallimento di un RCT per difetto di arruolamento[47] evidenzia le difficoltà nell'ottenere dati in una questa tipologia di pazienti.

Al momento non è possibile esprimere una raccomandazione in merito al trattamento con IVIG o plasmaferesi, in quanto non vi è approvazione AIFA per il trattamento della patologia in questione.

QUESITO CLINICO 6**In pazienti con mielite in corso di terapia con ICI, un trattamento con antivirali è raccomandato?**

Come per le encefaliti, il beneficio della copertura con antivirali nel sospetto di mielite sino ad esclusione di eziologia virale è ben definito. Anche nel caso di mielite in corso di trattamento con ICI, il panel è concorde per raccomandare l'introduzione di una copertura con farmaci antivirali sino a negatività degli accertamenti specifici (PCR virali su liquor).

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	nei pazienti con mielite da ICI, la copertura antivirale (es. aciclovir ev 10 mg/kg/die) dovrebbe essere presa in considerazione sino a negatività delle PCR	Positiva forte

10.3.3 Trattamento della sindrome di Guillain-Barré (GBS)

Per i quesiti pertinenti al trattamento della sindrome di Guillain-Barré da ICI la ricerca sistematica ha prodotto 15 risultati (vedi flowchart). Dalla loro analisi è stato possibile identificare 4 lavori a supporto delle raccomandazioni sotto espresse; a questi si aggiungono due lavori non identificati dalla ricerca strutturata ma noti agli autori, inclusi in virtù della loro rilevanza, per un totale di sei lavori (due metanalisi, una revisione sistematica, una revisione non sistematica e due casistiche retrospettive).

QUESITO CLINICO 7**In pazienti con sindrome di Guillain-Barré in corso di terapia con ICI, un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi è raccomandato?**

Non sono stati identificati studi specifici di efficacia sul trattamento con corticosteroidi in pazienti con GBS da ICI. La revisione sistematica del 2019 di Johansen *et al.*[22] ha classificato 20 casi come neuropatia in corso di terapia con anti-PD-1; di questi, 16 sono riportati come GBS. Considerato l'insieme dei 20 pazienti, l'uso di corticosteroidi per os è riportato nel 55% (11 casi), ev. nel 35% (7 casi). Sebbene un miglioramento sia riportato nel 95% (19/20) dei pazienti, nessuna relazione con uno specifico trattamento è tratta dagli autori. Fellner *et al.*[36] hanno riportato nel 2018 una casistica retrospettiva multicentrica di tossicità neurologiche in corso di trattamento con ICI (inclusa nella metanalisi di Johansen *et al.*[22]), comprensiva di due casi di poliradicolite ed uno di multinevrite cranica in cui è esplicitato l'outcome neurologico: in tutti e tre i casi il trattamento è stato corticosteroide ad alte dosi (prednisone orale a partire da 80 mg/die con lenta riduzione della posologia in 2-3 mesi in due pazienti, metilprednisolone 1000 mg/die ev seguito da prednisone orale a scalare in 2 mesi in un paziente); una remissione completa è riportata in due casi, parziale in un caso. Nella casistica monocentrica di tossicità neurologiche da trattamento con anti-PD-1 di Kao *et al.*[5] del 2017 (anch'essa inclusa nella metanalisi di Johansen *et al.*[22]), tra i 10 casi identificati erano presenti una poliradicolopatia assonale toracolombare, una neuropatia assonale-demielinizzante lunghezza dipendente ed una GBS variante con diplegia facciale. Due pazienti sono stati trattati con prednisone orale (in associazione a IVIG in un paziente), ottenendo beneficio in entrambi i casi. In un'analisi della letteratura disponibile al 2017, Gu *et al.*[48] hanno identificato 15 casi di neuropatia acuta in corso di trattamento con checkpoint inhibitors (parzialmente inclusi nella metanalisi di Johansen *et al.*[22]), per i quali è stata analizzata la risposta ai trattamenti: un trattamento steroideo è riportato nel 73% dei casi (11/15 pazienti), con mortalità in un solo caso (9%, 1/11 pazienti) rispetto ad una mortalità del 75% nei pazienti non esposti a trattamento cortisonico (3/4 pazienti).

A favore dell'utilizzo dei corticosteroidi sono da considerare inoltre la facilità di reperimento e la diffusa esperienza clinica nel loro utilizzo, così come la loro maneggevolezza per terapie di durata limitata. Questo giustifica una raccomandazione positiva forte, nonostante la qualità molto bassa dell'evidenza a supporto.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	in pazienti con sindrome di Guillain-Barré da ICI il trattamento con metilprednisolone ev 1 g/die per 5 giorni, seguito da tapering orale (a partire da prednisone 1,5 mg/kg/die) dovrebbe essere preso in considerazione	Positiva forte

QUESITO CLINICO 8

In pazienti con sindrome di Guillain-Barré in corso di terapia con ICI, un trattamento con IVIG o plasmateresi è raccomandato?

Non sono stati identificati studi specifici di efficacia sul trattamento con IVIG o plasmateresi in pazienti con GBS da ICI. Nella revisione sistematica del 2019 di Johansen *et al.*[22] che ha identificato 20 casi di neuropatia in corso di terapia con anti-PD-1 (in 16 casi GBS), l'uso di IVIG è riportato nel 55% (11 casi) e di plasmateresi nel 10% (2 casi). Sebbene un miglioramento sia riportato nel 95% (19/20) dei pazienti, nessuna relazione con uno specifico trattamento è tratta dagli autori. Nella casistica monocentrica di Kao *et al.* del 2017[5], un paziente con poliradicopatia assonale toracolombare ed uno con GBS variante con diplegia facciale sono stati sottoposti a trattamento con IVIG (nel primo caso in associazione a prednisone); in entrambi i casi è riportato un beneficio. Non sono state identificate ulteriori evidenze in letteratura, oltre singoli case reports, a favore dell'efficacia di IVIG o plasmateresi nel trattamento della GBS da ICI.

In assenza di evidenze di qualità sufficiente nella popolazione in trattamento con ICI, occorre fare riferimento alla gestione dei pazienti con GBS non ICI-relata. Il beneficio della plasmateresi rispetto a placebo è stato riportato da una metanalisi Cochrane che ha analizzato i dati di 649 pazienti inclusi in sei trials clinici[49]. L'efficacia delle IVIG in pazienti con forma severa di GBS è risultata paragonabile a quella della plasmateresi in una metanalisi di 623 casi inclusi in sette trials clinici pubblicata nel 2014 da Hughes *et al.*[50].

Rispetto alla terapia corticosteroidica, sia la plasmateresi che le IVIG presentano una minor reperibilità sul territorio.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	in pazienti con sindrome di Guillain-Barré da ICI non responsivi al corticosteroide il trattamento con plasmateresi oppure IVIG (0,4 g/kg/die per 5 giorni) può essere preso in considerazione	Positiva debole

10.3.4 Trattamento della miastenia gravis (MG)

Per i quesiti pertinenti al trattamento della miastenia gravis da ICI la ricerca sistematica ha prodotto 56 risultati (vedi flowchart). Dalla loro analisi è stato possibile identificare 3 lavori a supporto delle raccomandazioni sotto espresse; a questi si aggiungono altri 4 lavori non identificati dalla ricerca strutturata ma noti agli autori, inclusi in virtù della loro rilevanza, per un totale di 7 lavori (cinque revisioni sistematiche, una revisione non sistematica ed una casistica retrospettiva).

QUESITO CLINICO 9

In pazienti con miastenia gravis in corso di terapia con ICI, un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi è raccomandato?

Non sono stati identificati studi specifici di efficacia sul trattamento con corticosteroidi in pazienti con MG da ICI. Nella revisione della letteratura di Makarious *et al.*[51] del 2017, un trattamento con corticosteroidi a differenti dosaggi è riportato in 20 pazienti sui 23 identificati, di cui 6 trattati con solo steroide ed i restanti in associazione ad altre terapie immunosoppressive/immunomodulanti. Una risposta è riportata nel 70% (14/20) dei casi. Nella casistica di Suzuki *et al.*[21], l'uso di prednisolone orale è riportato nell'83% e l'uso di metilprednisolone ev a dosi "pulse" nel 42% dei casi; l'outcome specifico di tali casi non è riportato. Nella revisione sistematica del 2019 di Johansen *et al.*[22] 23 casi sono stati classificati come MG. Sette pazienti (30%) erano stati trattati con corticosteroidi ev e 14 (61%) con corticosteroidi per os. Gli autori concludono segnalando l'impossibilità di valutare separatamente e di comparare l'efficacia dei trattamenti utilizzati.

In assenza di evidenze di qualità sufficiente nella popolazione in trattamento con ICI, occorre fare riferimento alla gestione dei pazienti con MG non ICI-relata. Una revisione sistematica Cochrane aggiornata al 2010 ha analizzato i dati di 199 pazienti inclusi in 7 trials, concludendo per la presenza di evidenze, seppur limitate, a favore dell'uso di corticosteroidi nella MG idiopatica[52].

A favore dell'utilizzo dei corticosteroidi sono da considerare inoltre la facilità di reperimento e la diffusa esperienza clinica nel loro utilizzo, così come la loro maneggevolezza per terapie di durata limitata. Questo giustifica una raccomandazione positiva forte, nonostante la qualità molto bassa dell'evidenza a supporto.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	In pazienti con miastenia gravis da ICI il trattamento con 6-metilprednisolone ev 1 g/die per 5 giorni, seguito da tapering orale (a partire da prednisone 1,5 mg/kg/die) dovrebbe essere preso in considerazione	Positiva forte

QUESITO CLINICO 10

In pazienti con miastenia gravis in corso di terapia con ICI, un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi è raccomandato?

Non sono stati identificati studi specifici di efficacia sul trattamento con IVIG o plasmaferesi in pazienti con MG da ICI. Nei pazienti con tossicità di grado elevato oppure nei pazienti non responsivi a corticosteroidi ad alte dosi, in letteratura è riportato l'utilizzo prevalente di IVIG oppure plasmaferesi. Nella revisione di casi di Makarious *et al.*[51] l'uso di IVIG è riportato nel 43% dei casi (10/23), in associazione con corticosteroidi nel 90% e plasmaferesi in 5 (50%); una risposta è riportata in 7 pazienti (70%). Otto pazienti (35%) sono stati sottoposti a plasmaferesi (in tutti i casi in associazione a corticosteroidi, in 5 casi anche con IVIG): una risposta è riportata in 5 casi (63%). Nella revisione sistematica di Johansen *et al.*[22] (inclusiva dei casi riportati da Makarious *et al.*[51]) l'utilizzo di IVIG e di plasmaferesi è riportato nel 35% dei casi (8/23) per entrambi. Anche in questo caso, l'outcome specifico dei pazienti trattati e non trattati non è esplicitato; gli autori concludono nel testo l'impossibilità di trarre delle conclusioni sull'efficacia di tali trattamenti sulla base dei dati disponibili.

In assenza di evidenze di qualità sufficiente nella popolazione in trattamento con ICI, occorre fare riferimento alla gestione dei pazienti con MG non ICI-relata. Una revisione sistematica Cochrane del 2012 analizzando 5 RCT conclude per l'efficacia delle IVIG nei pazienti con esacerbazione di MG in atto[53]. Per quanto riguarda l'evidenza a supporto dell'uso delle plasmaferesi in pazienti con MG scompensata, la

revisione Cochrane della letteratura pubblicata da Gajdos *et al.* (148 pazienti in 4 trials) conclude per l'assenza di RCT di sufficiente qualità per rispondere a tale quesito[54].

Rispetto alla terapia corticosteroidea, sia la plasmaferesi che le IVIG presentano una minor reperibilità sul territorio.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	in pazienti con miastenia gravis da ICI non responsivi al corticosteroide il trattamento con plasmaferesi oppure IVIG (0,4 g/kg/die per 5 giorni) può essere preso in considerazione	Positiva debole

QUESITO CLINICO 11

In pazienti con miastenia gravis in corso di terapia con ICI, un trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi è raccomandato?

Non sono stati individuati in letteratura studi clinici mirati a valutare l'efficacia dei farmaci anticolinesterasici nei pazienti con MG da ICI. Nella revisione della letteratura di Johansen *et al.*[22] l'uso di piridostigmina è riportato nel 48% dei casi, ma non è disponibile alcun dato di comparazione tra pazienti trattati e non trattati.

L'utilizzo degli anticolinesterasici, quali la piridostigmina, nelle forme di MG non ICI-relata è ampiamente riconosciuto e giustificato dagli studi osservazionali disponibili e da decenni di pratica clinica, per cui studi clinici controllati e randomizzati non sono considerati necessari per la conferma dell'evidenza[55].

A favore dell'utilizzo degli inibitori dell'acetilcolinesterasi sono da considerare inoltre la disponibilità di tali farmaci su tutto il territorio nazionale, l'ampia esperienza clinica e la relativa sicurezza.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	in pazienti con miastenia gravis da ICI il trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi (piridostigmina 60 mg x 4/die) dovrebbe essere preso in considerazione	Positiva forte

10.3.5 Trattamento della miosite

Per i quesiti pertinenti al trattamento della miosite da ICI la ricerca sistematica ha prodotto 156 risultati (vedi flowchart). Dalla loro analisi è stato possibile identificare 5 lavori a supporto delle raccomandazioni sotto espresse; a questi si aggiungono tre lavori non identificati dalla ricerca strutturata ma noti agli autori, inclusi in virtù della loro rilevanza, per un totale di 8 lavori (una revisione sistematica, una revisione non sistematica, tre trials clinici e tre casistiche retrospettive).

QUESITO CLINICO 12

In pazienti con miosite in corso di terapia con ICI, un trattamento con corticosteroidi è raccomandato?

Non sono stati identificati studi specifici di efficacia sul trattamento con corticosteroidi in pazienti con miosite da ICI. Una case series multicentrica pubblicata da Moreira *et al.* ha riportato 19 casi di miosite (di

cui uno in combinazione con miastenia, uno in combinazione con polineuropatia e 6 in combinazione con miocardite). Quindici pazienti (79%) sono stati trattati con corticosteroidi (non oltre specificati), ottenendo una completa risoluzione dei sintomi nel 47% dei casi[23]. Nella casistica riportata da Touat *et al.*[25] di 10 pazienti con miosite da ICI, 9 sono stati sottoposti a trattamento corticosteroidico (5 con metilprednisolone 0.5-1 g/die ev, 4 con prednisone 1 mg/kg/die per os), di cui 3 in associazione con IVIG o plasmateresi. In tutti e 9 i casi (100%) si è ottenuto un miglioramento clinico con riduzione dello score di Rankin (mRS; mRS medio pretrattamento: 3, mRS medio post trattamento 0.67) e bioumorale con normalizzazione dei valori di CPK entro una mediana di 44 giorni. In una case series pubblicata da Seki *et al.*[26] nel 2019 sono descritti 19 pazienti con miosite da anti-PD-1 (grado 2 in 10 casi, grado 3-5 in 9 casi). 17 pazienti (89%) sono stati trattati con corticosteroidi, di cui 9 (47%) con dosi pulse di metilprednisolone ev più tapering con prednisolone orale, e 8 (42%) con prednisolone orale (dose massima media 38.75 mg/die); in 5 casi severi (ECOG performance status ≥ 3) è stato associato un'ulteriore linea di terapia (IVIG in 4, plasmateresi in 4, tacrolimus in 1). Dopo un follow up medio di 12 mesi era riportata remissione nel 53% (n=9) dei casi ed un miglioramento clinico nel 35% (n=6). In una revisione non sistematica pubblicata nel 2019, Kadota *et al.*[56] hanno analizzato la letteratura disponibile sino ad ottobre 2017 identificando 15 casi di miosite ICI-relata, riportandone trattamento ed outcome. Cinque pazienti presentavano concomitante miocardite, e due concomitante miastenia AChR+. Tutti i pazienti sono stati trattati con corticosteroidi (non è riportata la posologia), in associazione a IVIG nel 40% (n=6), plasmateresi nel 40% (n=6) o infliximab nel 13% (n=2). Un miglioramento è riportato in 10 pazienti (67%). Nella revisione sistematica del 2019 di Johansen *et al.*[22] 29 pazienti (inclusi tutti i 15 casi riportati da Kadota *et al.*) sono stati considerati affetti da miopatia da ICI; 55% sono stati trattati con corticosteroidi e.v. e 31% con corticosteroidi per os. Gli autori hanno concluso per l'impossibilità di valutare un dato di efficacia di tale terapia nella popolazione di pazienti con miopatia da ICI sulla base dei dati disponibili in letteratura.

A favore dell'utilizzo dei corticosteroidi sono da considerare inoltre la facilità di reperimento e la diffusa esperienza clinica nel loro utilizzo, così come la loro maneggevolezza per terapie di durata limitata. Questo giustifica una raccomandazione positiva forte, nonostante la qualità molto bassa dell'evidenza a supporto.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	in pazienti con miosite da ICI di grado 1-2 il trattamento con prednisone per os 0,5-1 mg/kg/die seguito da tapering orale dovrebbe essere preso in considerazione	Positiva forte
Molto bassa	in pazienti con miosite da ICI di grado 3-4 il trattamento con metilprednisolone ev 1 g/die per 5 giorni, seguito da tapering orale (a partire da prednisone 1,5 mg/kg/die) dovrebbe essere preso in considerazione	Positiva forte

QUESITO CLINICO 13

In pazienti con miosite in corso di terapia con ICI, un trattamento con IVIG o plasmateresi è raccomandato?

Non sono stati identificati studi specifici di efficacia sul trattamento con IVIG o plasmateresi in pazienti con miosite da ICI. Nella casistica di Touat *et al.*[25] 2 dei 3 pazienti con indice di severità maggiore (mRS = 5) sono stati sottoposti a trattamento di combinazione con corticosteroidi + IVIG, ottenendo in entrambi i casi sostanziale beneficio (mRS post trattamento = 1). Un paziente è stato trattato con plasmateresi in seguito a comparsa di effetti collaterali maggiori in corso di corticosteroidi, anche in questo caso con riportato beneficio. Analogamente, nella case series di Seki *et al.*[26] in 4 dei 5 pazienti con grading ≥ 4 (80%) al corticosteroidi sono state associate plasmateresi (4 casi) e/o IVIG (3 casi). In un'ulteriore paziente con

miosite grado 3 è riportato l'uso di prednisolone in associazione ad IVIG. In tali pazienti un recupero completo è riportato in 2 casi, miglioramento incompleto in 2, mancato recupero in 1 e decesso (a causa della concomitante miocardite) in 1. Nella casistica multicentrica di Moreira *et al.*[23] l'uso di IVIG in associazione al corticosteroide è riportato in 3 casi (16%), tutti di grado 3-4; in 2 casi l'evento avverso è riportato come risolto, in un caso come ancora in atto. Nella revisione non sistematica della letteratura di Kadota *et al.*[56] l'uso di IVIG è riportato in 6 pazienti (40%), sempre in associazione a corticosteroidi, e in associazione ad altre terapie (plasmaferesi, infliximab) in 4 pazienti; in 5 casi (83%) è riportata una risposta. Nella stessa casistica l'uso di plasmaferesi è riportato in 6 casi (40%), in associazione a corticosteroidi nel 100%, a IVIG nel 67%, ad infliximab in 1 caso; in 4 pazienti è riportato un miglioramento clinico, 2 pazienti sono deceduti per insufficienza respiratoria. Nella revisione sistematica di Johansen *et al.*[22] (inclusiva anche dei casi riportati da Kadota *et al.*), 7 pazienti (24%) sono stati trattati con IVIG e 6 (21%) con plasmaferesi. Come per il trattamento corticosteroideo, anche in questo caso gli autori hanno concluso per l'impossibilità di valutare un dato di efficacia sulla base dei dati disponibili.

In pazienti con miopatie infiammatorie non ICI-relate refrattarie al trattamento steroideo, l'utilizzo di IVIG ha dimostrato efficacia (incremento della forza muscolare valutata secondo la scala MRC significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con placebo) in un RCT in doppio cieco, in cui 15 pazienti con dermatomiosite refrattaria sono stati randomizzati a ricevere IVIG o placebo, proseguendo lo steroide[57].

L'utilizzo delle plasmaferesi nelle forme di miopatia infiammatoria non ICI-relata ha dimostrato risultati promettenti in uno studio storico, in combinazione con ciclofosfamide e clorambucile, su 35 pazienti non responsivi a precedenti trattamenti (miglioramento della forza muscolare in 32/35) [58]. Tale beneficio non è stato tuttavia confermato da un successivo trial clinico randomizzato e controllato su 39 pazienti[59].

Rispetto alla terapia corticosteroidea, sia la plasmaferesi che le IVIG presentano una minor reperibilità sul territorio.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	In pazienti con miosite da ICI non responsivi al corticosteroide il trattamento con plasmaferesi oppure IVIG(0,4 g/kg/die per 5 giorni) può essere preso in considerazione	Positiva debole

Bibliografia

1. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017 Mar;73:1–8.
2. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, Hodi FS, Sharfman W, Weber J, et al. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *The Oncologist*. 2017;22(6):709–18.
3. Spain L, Walls G, Julve M, O'Meara K, Schmid T, Kalaitzaki E, et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol*. 2017 01;28(2):377–85.
4. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*. 2017 Sep 21;
5. Kao JC, Liao B, Markovic SN, Klein CJ, Naddaf E, Staff NP, et al. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA Neurol*. 2017 01;74(10):1216–22.
6. Dalakas MC. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: what happens when you “take the brakes off” the immune system. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418799864.
7. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, Quach HT, Balko JM, Lebrun-Vignes B, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer*. 2019 May 22;7(1):134.

8. Xu M, Nie Y, Yang Y, Lu Y-T, Su Q. Risk of Neurological Toxicities Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Neurologist*. 2019 May;24(3):75–83.
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. 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):1714–68.
10. Bossart S, Thurneysen S, Rushing E, Frontzek K, Leske H, Mihic-Probst D, et al. Case Report: Encephalitis, with Brainstem Involvement, Following Checkpoint Inhibitor Therapy in Metastatic Melanoma. *The Oncologist*. 2017;22(6):749–53.
11. Galmiche S, Lheure C, Kramkimel N, Franck N, Boitier F, Dupin N, et al. Encephalitis induced by immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma: a monocentric retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jun 20;
12. Ito M, Fujiwara S, Fujimoto D, Mori R, Yoshimura H, Hata A, et al. Rituximab for nivolumab plus ipilimumab-induced encephalitis in a small-cell lung cancer patient. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 01;28(9):2318–9.
13. Raskin J, Masrori P, Cant A, Snoeckx A, Hiddinga B, Kohl S, et al. Recurrent dysphasia due to nivolumab-induced encephalopathy with presence of Hu autoantibody. *Lung Cancer Amst Neth*. 2017;109:74–7.
14. Williams TJ, Benavides DR, Patrice K-A, Dalmau JO, de Ávila ALR, Le DT, et al. Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):928–33.
15. Mancone S, Lycan T, Ahmed T, Topaloglu U, Dothard A, Petty WJ, et al. Severe neurologic complications of immune checkpoint inhibitors: a single-center review. *J Neurol*. 2018 Jul;265(7):1636–42.
16. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, Tummala S. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro-Oncol*. 2014 Apr;16(4):589–93.
17. Kao JC, Brickshawana A, Liewluck T. Neuromuscular Complications of Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Aug 4;18(10):63.
18. Kolb NA, Trevino CR, Waheed W, Sobhani F, Landry KK, Thomas AA, et al. Neuromuscular complications of immune checkpoint inhibitor therapy. *Muscle Nerve*. 2018 Jan 17;
19. Psimaras D. Neuromuscular complications of immune checkpoint inhibitors. *Presse Medicale*. 2018 Dec;47(11-12 Pt 2):e253–9.
20. Tanaka R, Maruyama H, Tomidokoro Y, Yanagiha K, Hirabayashi T, Ishii A, et al. Nivolumab-induced chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking rapid-onset Guillain-Barré syndrome: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Sep;46(9):875–8.
21. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology*. 2017 Sep 12;89(11):1127–34.
22. Johansen A, Christensen SJ, Scheie D, Højgaard JLS, Kondziella D. Neuromuscular adverse events associated with anti-PD-1 monoclonal antibodies: Systematic review. *Neurology*. 2019 Apr 2;92(14):663–74.
23. Moreira A, Loquai C, Pföhler C, Kähler KC, Knauss S, Heppt MV, et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106:12–23.
24. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg*. 2000 Jul;70(1):327–34.
25. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Auré K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):e985–94.
26. Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, Kamada S, Noda T, Onda A, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun*. 2019 Jun;100:105–13.
27. Anquetil C, Salem J-E, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis. *Circulation*. 2018 Aug 14;138(7):743–5.
28. Möhn N, Sühs K-W, Gingele S, Angela Y, Stangel M, Gutzmer R, et al. Acute progressive neuropathy-myositis-myasthenia-like syndrome associated with immune-checkpoint inhibitor therapy in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2019 Mar 6;
29. Rota E, Varese P, Agosti S, Celli L, Ghiglione E, Pappalardo I, et al. Concomitant myasthenia gravis, myositis, myocarditis and polyneuropathy, induced by immune-checkpoint inhibitors: A life-threatening continuum of neuromuscular and cardiac toxicity. *eNeurologicalSci*. 2019 Mar;14:4–5.
30. Takamatsu K, Nakane S, Suzuki S, Kosaka T, Fukushima S, Kimura T, et al. Immune checkpoint inhibitors in the onset of myasthenia gravis with hyperCKemia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Nov;5(11):1421–7.
31. Chen J-H, Lee K-Y, Hu C-J, Chung C-C. Coexisting myasthenia gravis, myositis, and polyneuropathy induced by ipilimumab and nivolumab in a patient with non-small-cell lung cancer: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(50):e9262.

32. Hottinger AF. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors: *Curr Opin Neurol*. 2016 Dec;29(6):806–12.
33. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2016 Mar;44:51–60.
34. Astaras C, de Micheli R, Moura B, Hundsberger T, Hottinger AF. Neurological Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Diagnosis and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 01;18(1):3.
35. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604–7.
36. Fellner A, Makranz C, Lotem M, Bokstein F, Taliany A, Rosenberg S, et al. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *J Neurooncol*. 2018 May;137(3):601–9.
37. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2018 01;29(1):250–5.
38. Boisseau W, Touat M, Berzero G, Savatovsky J, Marabelle A, Touitou V, et al. Safety of treatment with nivolumab after ipilimumab-related meningoradiculitis and bilateral optic neuropathy. *Eur J Cancer*. 2017;83:28–31.
39. Delyon J, Brunet-Possenti F, Leonard-Louis S, Arangalage D, Baudet M, Baroudjian B, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge in patients with immune-related myositis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep 21;
40. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Jun 6;
41. Filippini G, Brusafferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001331.
42. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):157–65.
43. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MAAM, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*. 2016 Oct 4;87(14):1449–56.
44. Marchioni E, Ravaglia S, Montomoli C, Tavazzi E, Minoli L, Baldanti F, et al. Postinfectious neurologic syndromes: a prospective cohort study. *Neurology*. 2013 Mar 5;80(10):882–9.
45. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999 Dec;46(6):878–86.
46. Greenberg BM, Thomas KP, Krishnan C, Kaplin AI, Calabresi PA, Kerr DA. Idiopathic transverse myelitis: corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide. *Neurology*. 2007 May 8;68(19):1614–7.
47. Absoud M, Brex P, Ciccarelli O, Diribe O, Giovannoni G, Hellier J, et al. A multicentre randomised controlled TRial of IntraVenous immunoglobulin compared with standard therapy for the treatment of transverse myelitis in adults and children (STRIVE). *Health Technol Assess*. 2017;21(31):1–50.
48. Gu Y, Menzies AM, Long GV, Fernando SL, Herkes G. Immune mediated neuropathy following checkpoint immunotherapy. *J Clin Neurosci*. 2017 Nov;45:14–7.
49. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 27;2:CD001798.
50. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 19;(9):CD002063.
51. Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2017;82:128–36.
52. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002828.
53. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD002277.
54. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD002275.
55. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 13;(10):CD006986.
56. Kadota H, Gono T, Shirai Y, Okazaki Y, Takeno M, Kuwana M. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myositis: a Case Report and Literature Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Feb 21;21(4):10.

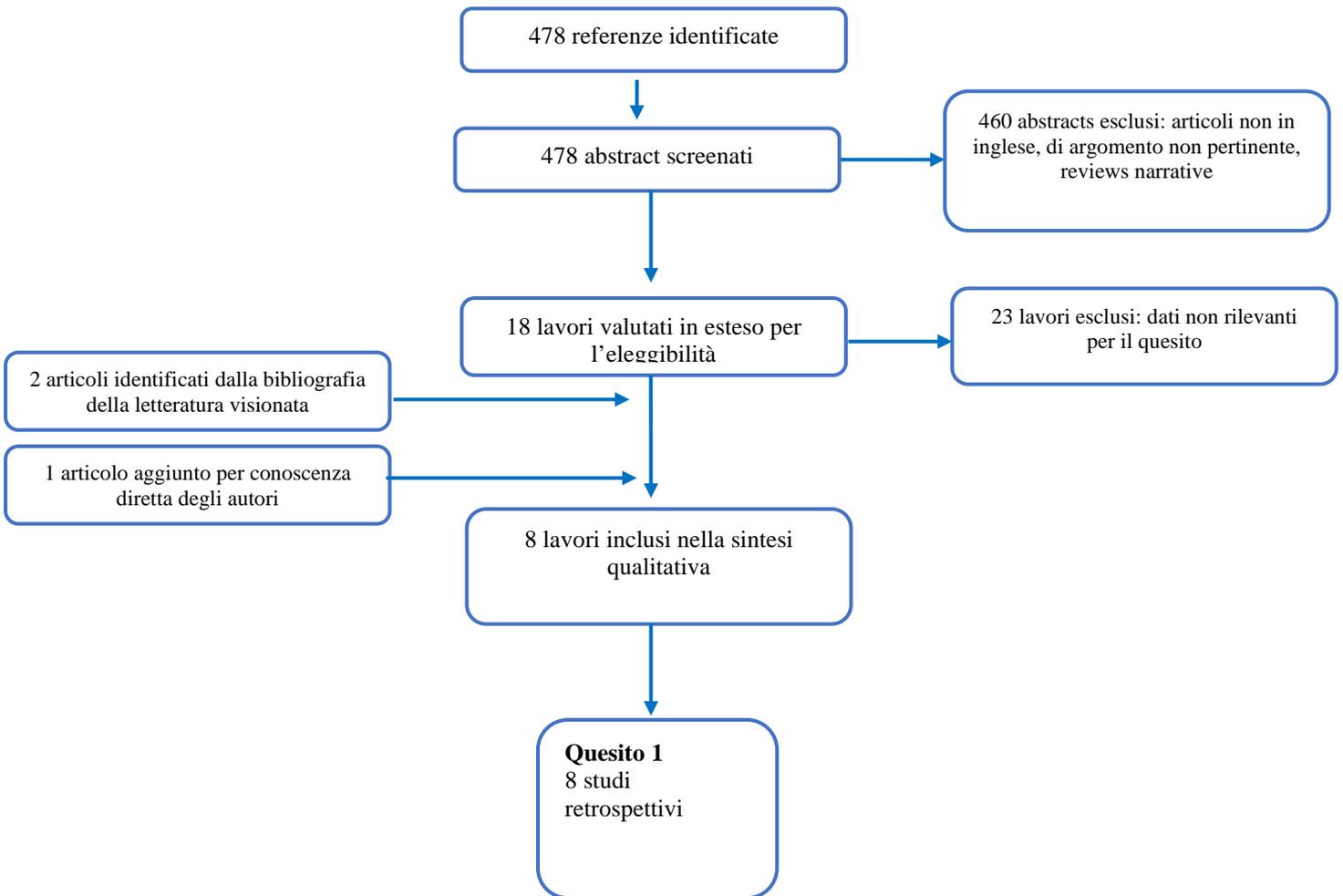
57. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A Controlled Trial of High-Dose Intravenous Immune Globulin Infusions as Treatment for Dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993 Dec 30;329(27):1993–2000.
58. Dau PC. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients. *Arch Neurol.* 1981 Sep;38(9):544–52.
59. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled Trial of Plasma Exchange and Leukapheresis in Polymyositis and Dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1992 May 21;326(21):1380–4.

Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA

STRINGA DI RICERCA: Quesito 1

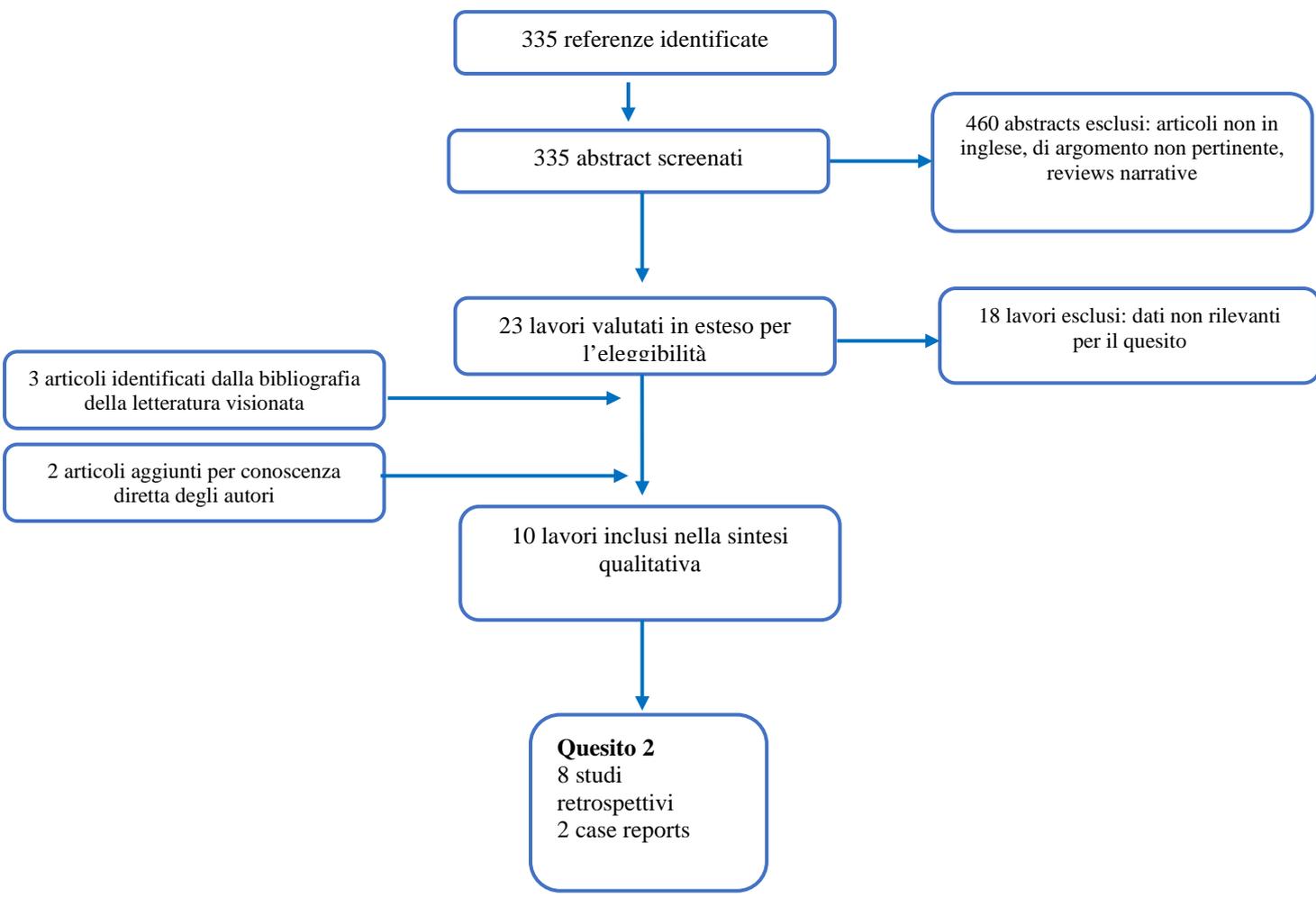
((("Neoplasms" [Mesh] OR "cancer*" [tiab] OR "tumor*" [tiab]) AND ("checkpoint inhibitor*" [tiab] OR "immune checkpoint inhibit*" [Tiab] OR "checkpoint block*" [tiab] OR "immune checkpoint block*" [Tiab] OR "anti-CTLA4" [tiab] OR "anti-CTLA-4" [tiab] OR "CTLA4 block*" [tiab] OR "CTLA-4 block*" [Tiab] OR "CTLA4 inhibit*" [tiab] OR "CTLA-4 inhibit*" [tiab] OR "anti-PD1" [tiab] OR "anti-PD-1" [tiab] OR "PD1 block*" [tiab] OR "PD-1 block*" [Tiab] OR "PD1 inhibit*" [tiab] OR "PD-1 inhibit*" [tiab] OR "PDL1 block*" [Tiab] OR "PD-L1 block*" [Tiab] OR "anti-PDL1" [tiab] OR "anti-PD-L1" [tiab] OR "PDL1 inhibit*" [tiab] OR "PD-L1 inhibit*" [Tiab] OR "nivolumab" [MeSH] OR "nivolumab" [tiab] OR "Opdivo" [tiab] OR "pembrolizumab" [Supplementary concept] OR "pembrolizumab" [tiab] OR "Keytruda" [tiab] OR "ipilimumab" [MeSH] OR "ipilimumab" [tiab] OR "Yervoy" [tiab] OR "atezolizumab" [Supplementary concept] OR "atezolizumab" [tiab] OR "Tecentriq" [tiab] OR "durvalumab" [Supplementary concept] OR "durvalumab" [tiab] OR "Imfinzi" [tiab] OR "avelumab" [Supplementary Concept] OR "avelumab" [tiab] OR "Bavencio" [tiab]) AND (("neurologic*" [tiab] OR "neurotoxic*" [tiab] OR "nervous system adverse event*" [tiab]) OR ("discontinuation" [tiab] OR "suspension" [tiab] OR "interruption" [tiab])))

FLOW-CHART PRISMA: Quesito 1



STRINGA DI RICERCA: Quesito 2

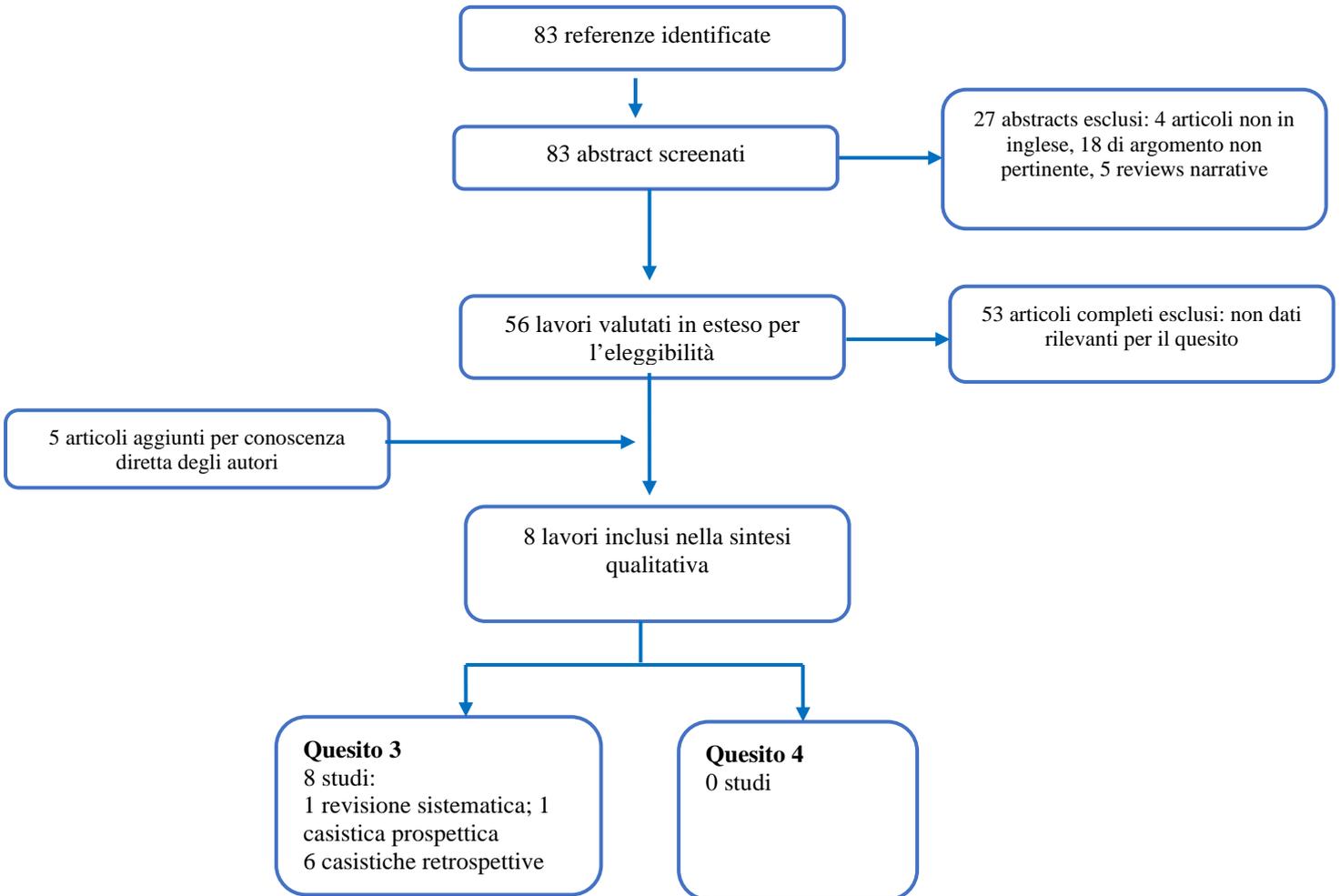
((("Neoplasms" [Mesh] OR "cancer*" [tiab] OR "tumor*" [tiab]) AND ("checkpoint inhibitor*" [tiab] OR "immune checkpoint inhibit*" [Tiab] OR "checkpoint block*" [tiab] OR "immune checkpoint block*" [Tiab] OR "anti-CTLA4" [tiab] OR "anti-CTLA-4" [tiab] OR "CTLA4 block*" [tiab] OR "CTLA-4 block*" [Tiab] OR "CTLA4 inhibit*" [tiab] OR "CTLA-4 inhibit*" [tiab] OR "anti-PD1" [tiab] OR "anti-PD-1" [tiab] OR "PD1 block*" [tiab] OR "PD-1 block*" [Tiab] OR "PD1 inhibit*" [tiab] OR "PD-1 inhibit*" [tiab] OR "PDL1 block*" [Tiab] OR "PD-L1 block*" [Tiab] OR "anti-PDL1" [tiab] OR "anti-PD-L1" [tiab] OR "PDL1 inhibit*" [tiab] OR "PD-L1 inhibit*" [Tiab] OR "nivolumab" [MeSH] OR "nivolumab" [tiab] OR "Opdivo" [tiab] OR "pembrolizumab" [Supplementary concept] OR "pembrolizumab" [tiab] OR "Keytruda" [tiab] OR "ipilimumab" [MeSH] OR "ipilimumab" [tiab] OR "Yervoy" [tiab] OR "atezolizumab" [Supplementary concept] OR "atezolizumab" [tiab] OR "Tecentriq" [tiab] OR "durvalumab" [Supplementary concept] OR "durvalumab" [tiab] OR "Imfinzi" [tiab] OR "avelumab" [Supplementary Concept] OR "avelumab" [tiab] OR "Bavencio" [tiab]) AND (("neurologic*" [tiab] OR "neurotoxic*" [tiab] OR "nervous system adverse event*" [tiab]) OR ("rechallenge" [tiab] OR "retreatment*" [tiab] OR "readministration*" [tiab] OR "resum*"))))



STRINGA DI RICERCA: Quesiti 3 e 4

((("Neoplasms" [Mesh] OR "cancer*" [tiab] OR "tumor*" [tiab]) AND ("checkpoint inhibitor*" [tiab] OR "immune checkpoint inhibit*" [Tiab] OR "checkpoint block*" [tiab] OR "immune checkpoint block*" [Tiab] OR "anti-CTLA4" [tiab] OR "anti-CTLA-4" [tiab] OR "CTLA4 block*" [tiab] OR "CTLA-4 block*" [Tiab] OR "CTLA4 inhibit*" [tiab] OR "CTLA-4 inhibit*" [tiab] OR "anti-PD1" [tiab] OR "anti-PD-1" [tiab] OR "PD1 block*" [tiab] OR "PD-1 block*" [Tiab] OR "PD1 inhibit*" [tiab] OR "PD-1 inhibit*" [tiab] OR "PDL1 block*" [Tiab] OR "PD-L1 block*" [Tiab] OR "anti-PDL1" [tiab] OR "anti-PD-L1" [tiab] OR "PDL1 inhibit*" [tiab] OR "PD-L1 inhibit*" [Tiab] OR "nivolumab" [MeSH] OR "nivolumab" [tiab] OR "Opdivo" [tiab] OR "pembrolizumab" [Supplementary concept] OR "pembrolizumab" [tiab] OR "Keytruda" [tiab] OR "ipilimumab" [MeSH] OR "ipilimumab" [tiab] OR "Yervoy" [tiab] OR "atezolizumab" [Supplementary concept] OR "atezolizumab" [tiab] OR "Tecentriq" [tiab] OR "durvalumab" [Supplementary concept] OR "durvalumab" [tiab] OR "Imfinzi" [tiab] OR "avelumab" [Supplementary Concept] OR "avelumab" [tiab] OR "Bavencio" [tiab]) AND ("Encephalitis" [MeSH] OR "Limbic Encephalitis" [MeSH] OR "Encephalomyelitis" [MeSH] OR "Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis" [MeSH] OR "meningoencephalitis" [MeSH] OR "encephalitis" [Tiab] OR "meningoencephalitis" [Tiab] OR "limbic encephalitis" [tiab] OR "encephalopathy" [tiab]))

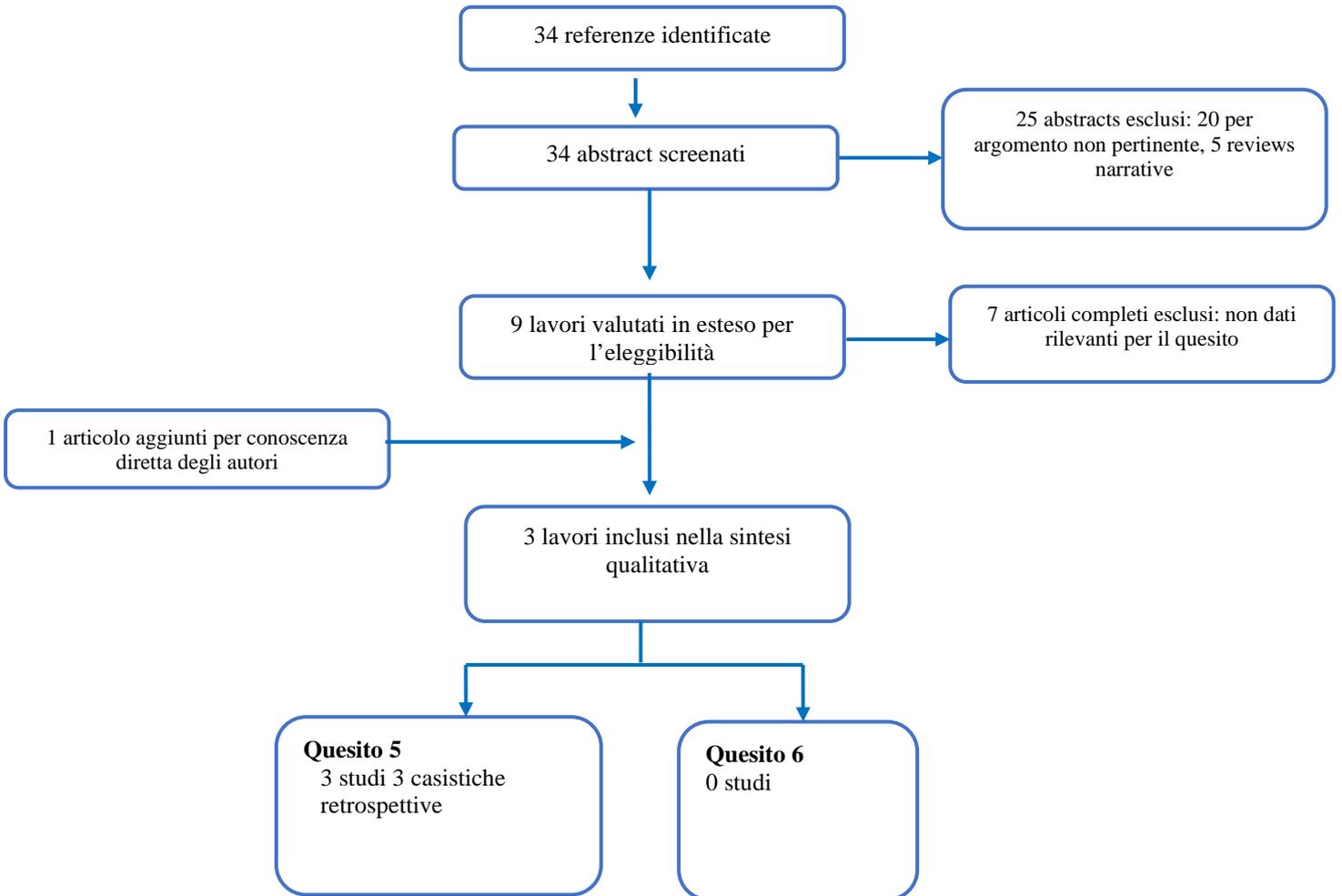
FLOW-CHART: Quesiti 3 e 4



STRINGA DI RICERCA: Quesiti 5 e 6

((("Neoplasms" [Mesh] OR "cancer*" [tiab] OR "tumor*" [tiab]) AND ("checkpoint inhibitor*" [tiab] OR "immune checkpoint inhibit*" [Tiab] OR "checkpoint block*" [tiab] OR "immune checkpoint block*" [Tiab] OR "anti-CTLA4" [tiab] OR "anti-CTLA-4" [tiab] OR "CTLA4 block*" [tiab] OR "CTLA-4 block*" [Tiab] OR "CTLA4 inhibit*" [tiab] OR "CTLA-4 inhibit*" [tiab] OR "anti-PD1" [tiab] OR "anti-PD-1" [tiab] OR "PD1 block*" [tiab] OR "PD-1 block*" [Tiab] OR "PD1 inhibit*" [tiab] OR "PD-1 inhibit*" [tiab] OR "PDL1 block*" [Tiab] OR "PD-L1 block*" [Tiab] OR "anti-PDL1" [tiab] OR "anti-PD-L1" [tiab] OR "PDL1 inhibit*" [tiab] OR "PD-L1 inhibit*" [Tiab] OR "nivolumab" [MeSH] OR "nivolumab" [tiab] OR "Opdivo" [tiab] OR "pembrolizumab" [Supplementary concept] OR "pembrolizumab" [tiab] OR "Keytruda" [tiab] OR "ipilimumab" [MeSH] OR "ipilimumab" [tiab] OR "Yervoy" [tiab] OR "atezolizumab" [Supplementary concept] OR "atezolizumab" [tiab] OR "Tecentriq" [tiab] OR "durvalumab" [Supplementary concept] OR "durvalumab" [tiab] OR "Imfinzi" [tiab] OR "avelumab" [Supplementary Concept] OR "avelumab" [tiab] OR "Bavencio" [tiab]) AND ("Myelitis" [MeSH] OR "Spinal Cord Diseases" [MeSH] OR "myelitis" [Tiab] OR "myelopath*" [Tiab] OR "spinal*" [tiab] OR "transverse myelitis" [tiab]))

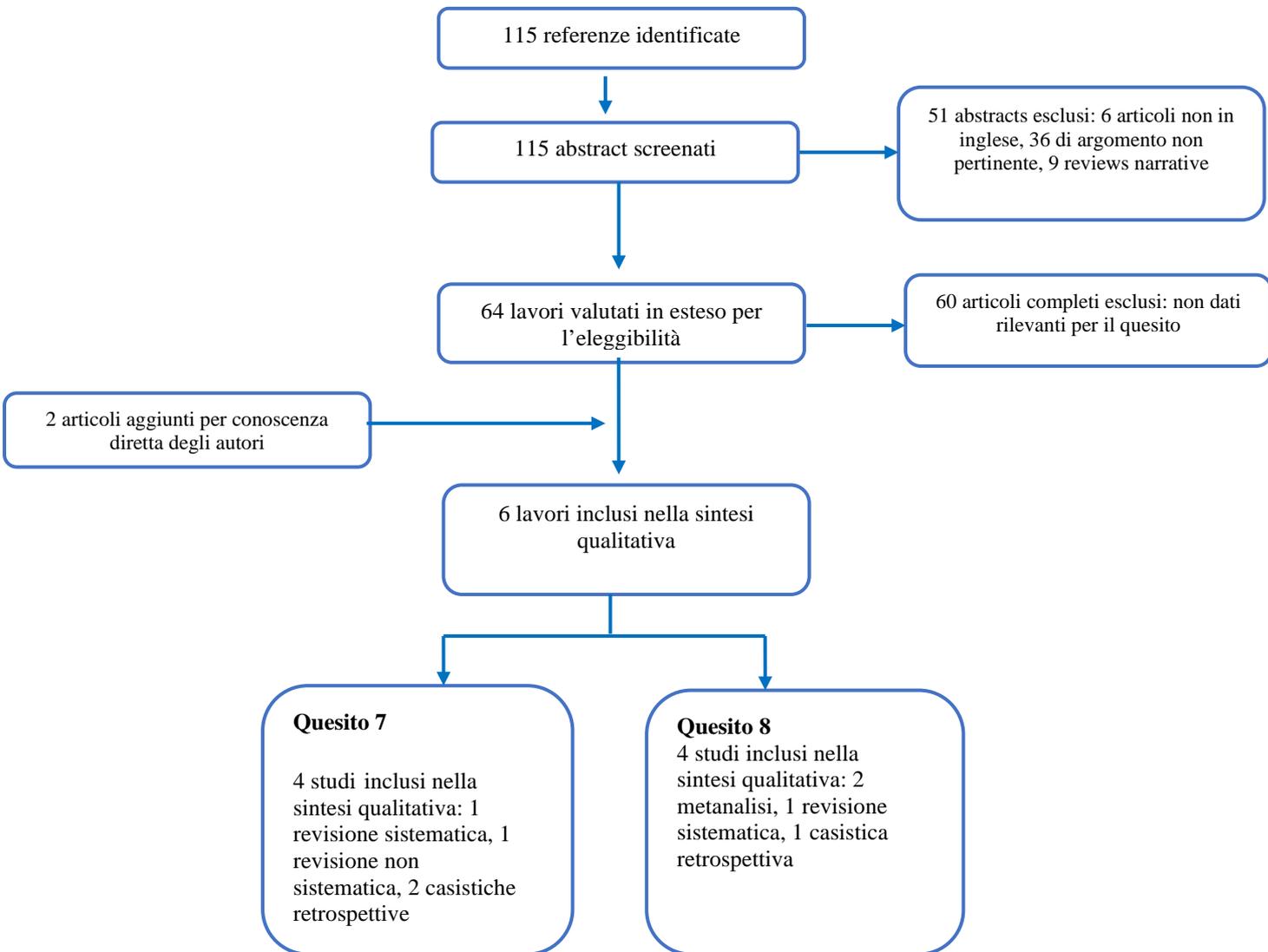
FLOW-CHART: Quesiti 5 e 6



STRINGA DI RICERCA: Quesiti 7 e 8

((("Neoplasms" [Mesh] OR "cancer*" [tiab] OR "tumor*" [tiab]) AND ("checkpoint inhibitor*" [tiab] OR "immune checkpoint inhibit*" [Tiab] OR "checkpoint block*" [tiab] OR "immune checkpoint block*" [Tiab] OR "anti-CTLA4" [tiab] OR "anti-CTLA-4" [tiab] OR "CTLA4 block*" [tiab] OR "CTLA-4 block*" [Tiab] OR "CTLA4 inhibit*" [tiab] OR "CTLA-4 inhibit*" [tiab] OR "anti-PD1" [tiab] OR "anti-PD-1" [tiab] OR "PD1 block*" [tiab] OR "PD-1 block*" [Tiab] OR "PD1 inhibit*" [tiab] OR "PD-1 inhibit*" [tiab] OR "PDL1 block*" [Tiab] OR "PD-L1 block*" [Tiab] OR "anti-PDL1" [tiab] OR "anti-PD-L1" [tiab] OR "PDL1 inhibit*" [tiab] OR "PD-L1 inhibit*" [Tiab] OR "nivolumab" [MeSH] OR "nivolumab" [tiab] OR "Opdivo" [tiab] OR "pembrolizumab" [Supplementary concept] OR "pembrolizumab" [tiab] OR "Keytruda" [tiab] OR "ipilimumab" [MeSH] OR "ipilimumab" [tiab] OR "Yervoy" [tiab] OR "atezolizumab" [Supplementary concept] OR "atezolizumab" [tiab] OR "Tecentriq" [tiab] OR "durvalumab" [Supplementary concept] OR "durvalumab" [tiab] OR "Imfinzi" [tiab] OR "avelumab" [Supplementary Concept] OR "avelumab" [tiab] OR "Bavencio" [tiab]) AND ("Guillain-Barre Syndrome" [MeSH] OR "Neuritis" [MeSH] OR "Polyneuropathies" [MeSH] OR "polyradiculitis" [Tiab] OR "polyradiculoneuropath*" [Tiab] OR "neuropath*" [tiab] OR "neuritis" [tiab] OR "polyneuropath*" [tiab] OR "polyneuritis" [tiab] OR "Acute Inflammatory Polyneuropathy" [tiab]))

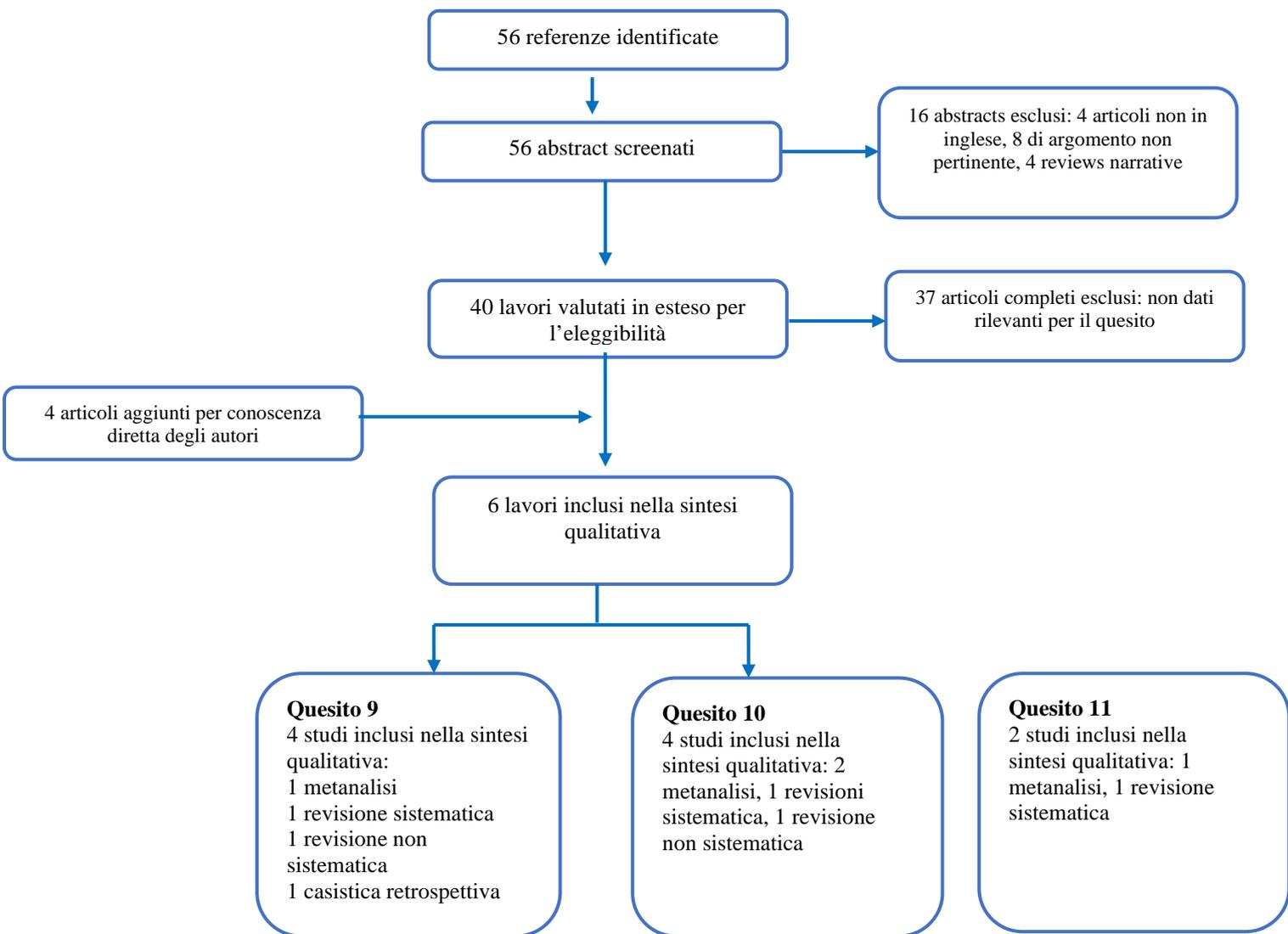
FLOW-CHART: Quesiti 7 e 8



STRINGA DI RICERCA: Quesiti 9, 10 e 11

((“Neoplasms” [Mesh] OR "cancer*" [tiab] OR "tumor*" [tiab]) AND ("checkpoint inhibitor*" [tiab] OR "immune checkpoint inhibit*" [Tiab] OR "checkpoint block*" [tiab] OR "immune checkpoint block*" [Tiab] OR "anti-CTLA4" [tiab] OR "anti-CTLA-4" [tiab] OR "CTLA4 block*" [tiab] OR "CTLA-4 block*" [Tiab] OR "CTLA4 inhibit*" [tiab] OR "CTLA-4 inhibit*" [tiab] OR "anti-PD1" [tiab] OR "anti-PD-1" [tiab] OR "PD1 block*" [tiab] OR "PD-1 block*" [Tiab] OR "PD1 inhibit*" [tiab] OR "PD-1 inhibit*" [tiab] OR "PDL1 block*" [Tiab] OR "PD-L1 block*" [Tiab] OR "anti-PDL1" [tiab] OR "anti-PD-L1" [tiab] OR "PDL1 inhibit*" [tiab] OR "PD-L1 inhibit*" [Tiab] OR “nivolumab” [MeSH] OR "nivolumab" [tiab] OR "Opdivo" [tiab] OR “pembrolizumab” [Supplementary concept] OR "pembrolizumab" [tiab] OR "Keytruda" [tiab] OR “ipilimumab” [MeSH] OR "ipilimumab" [tiab] OR "Yervoy" [tiab] OR “atezolizumab” [Supplementary concept] OR "atezolizumab" [tiab] OR "Tecentriq" [tiab] OR “durvalumab” [Supplementary concept] OR "durvalumab" [tiab] OR "Imfinzi" [tiab] OR “avelumab” [Supplementary Concept] OR "avelumab" [tiab] OR "Bavencio" [tiab]) AND (“Myashtenia gravis” [MeSH] OR “Neuromuscular Junction Diseases” [MeSH] OR “myashteni*” [Tiab] OR “neuromuscular” [Tiab]))

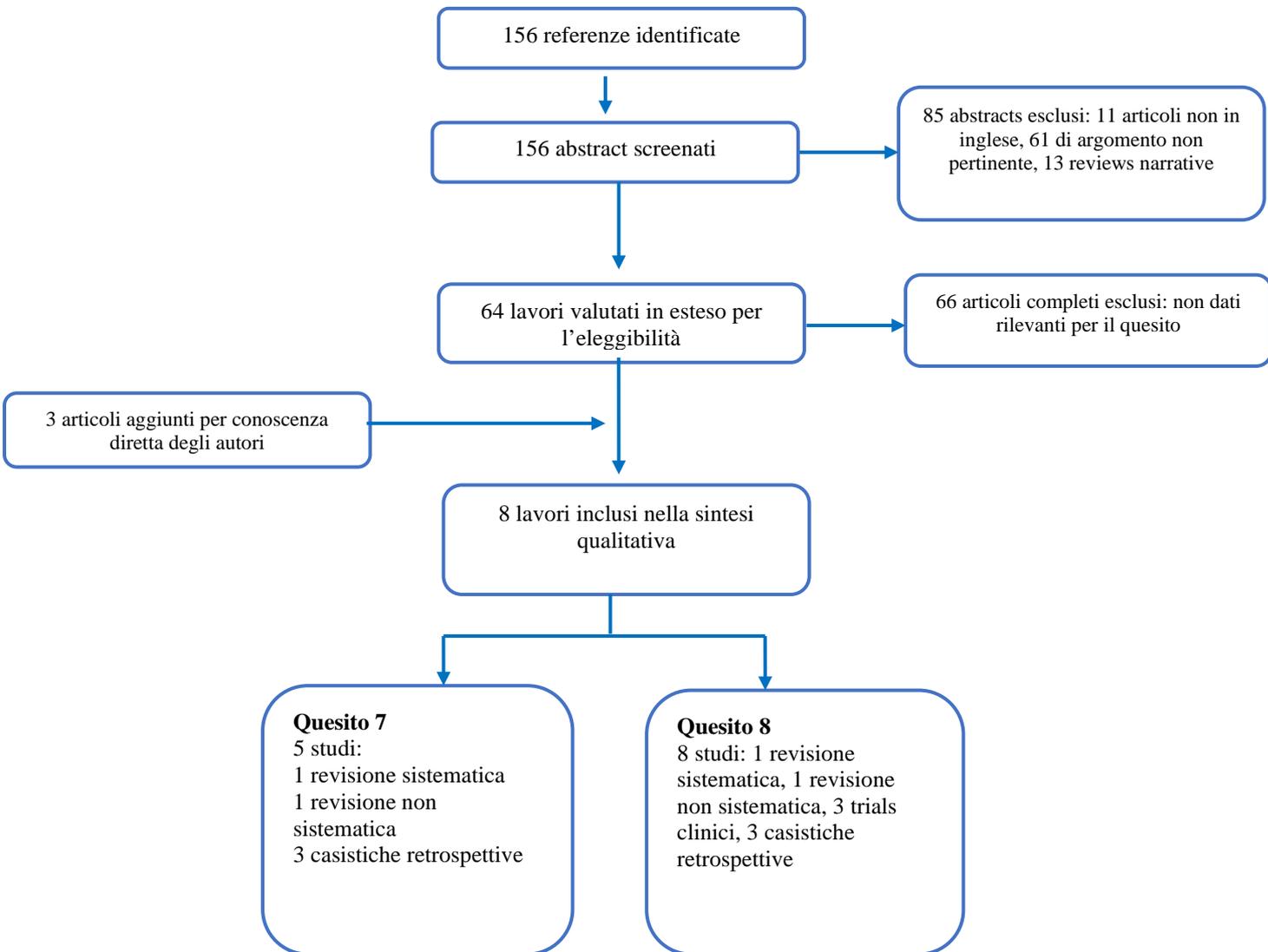
FLOW-CHART: Quesiti 9, 10 e 11



STRINGA DI RICERCA: Quesiti 12 e 13

((("Neoplasms" [Mesh] OR "cancer*" [tiab] OR "tumor*" [tiab]) AND ("checkpoint inhibitor*" [tiab] OR "immune checkpoint inhibit*" [Tiab] OR "checkpoint block*" [tiab] OR "immune checkpoint block*" [Tiab] OR "anti-CTLA4" [tiab] OR "anti-CTLA-4" [tiab] OR "CTLA4 block*" [tiab] OR "CTLA-4 block*" [Tiab] OR "CTLA4 inhibit*" [tiab] OR "CTLA-4 inhibit*" [tiab] OR "anti-PD1" [tiab] OR "anti-PD-1" [tiab] OR "PD1 block*" [tiab] OR "PD-1 block*" [Tiab] OR "PD1 inhibit*" [tiab] OR "PD-1 inhibit*" [tiab] OR "PDL1 block*" [Tiab] OR "PD-L1 block*" [Tiab] OR "anti-PDL1" [tiab] OR "anti-PD-L1" [tiab] OR "PDL1 inhibit*" [tiab] OR "PD-L1 inhibit*" [Tiab] OR "nivolumab" [MeSH] OR "nivolumab" [tiab] OR "Opdivo" [tiab] OR "pembrolizumab" [Supplementary concept] OR "pembrolizumab" [tiab] OR "Keytruda" [tiab] OR "ipilimumab" [MeSH] OR "ipilimumab" [tiab] OR "Yervoy" [tiab] OR "atezolizumab" [Supplementary concept] OR "atezolizumab" [tiab] OR "Tecentriq" [tiab] OR "durvalumab" [Supplementary concept] OR "durvalumab" [tiab] OR "Imfinzi" [tiab] OR "avelumab" [Supplementary Concept] OR "avelumab" [tiab] OR "Bavencio" [tiab]) AND ("Myositis" [MeSH] OR "Muscular Diseases" [MeSH] OR "Myalgia" [MeSH] OR "myosit*" [Tiab] OR "myopath*" [Tiab] OR "myalgia*" [Tiab] OR "neuromuscular*" [Tiab] OR "muscular*" [tiab]))

FLOW-CHART: Quesiti 12 e 13



11. Tossicità cardiovascolare

11.1 Epidemiologia

La tossicità cardiovascolare è una complicanza rara ma potenzialmente fatale della terapia con ICI.

La manifestazione più frequentemente riportata di tale tossicità è la miocardite. L'esatta incidenza di miocardite da ICI non è del tutto nota. In un'analisi di un database di farmacovigilanza della Bristol-Myers-Squibb, comprendente oltre 20.594 pazienti trattati con nivolumab e/o ipilimumab nell'ambito di studi clinici, veniva riportata un'incidenza di miocardite dello 0,09%, maggiore per i pazienti trattati con la combinazione rispetto al solo nivolumab (0,24% vs 0,06%, $p < 0,001$) [1]. Tali dati, tuttavia, potrebbero rappresentare una sottostima della reale incidenza di miocardite, in quanto generalmente nell'ambito degli studi clinici con tali farmaci non era previsto un programma specifico di monitoraggio di biomarcatori o imaging per la rilevazione degli eventi avversi cardiovascolari. Inoltre, l'impiego di ICI nella pratica clinica in pazienti meno rigorosamente selezionati di quelli arruolati negli studi clinici, insieme ad una maggiore consapevolezza da parte del personale sanitario riguardo la potenziale cardiotossicità di questi farmaci, ha determinato nel tempo un incremento delle segnalazioni di miocardite [2]. Dati più recenti, infatti, suggeriscono un'incidenza di miocardite più elevata rispetto a quanto inizialmente ritenuto. Ad esempio, in una serie di 964 pazienti trattati con ICI dal 2013 al 2017 presso il Massachusetts General Hospital, l'incidenza di miocardite è stata pari al 1,14%, mentre nella terapia di associazione anti-PD1/anti-CTLA-4 l'incidenza risultava essere 2,4% [3]. Quindi la terapia di associazione e la presenza di concomitanti fattori di rischio cardiovascolare quali diabete mellito, apnee del sonno ed elevato indice di massa corporea sembrano associati ad un maggiore rischio di sviluppare miocardite da ICI [3,4]. Anche una concomitante malattia autoimmune sembra essere un fattore di rischio.

Oltre alla miocardite, sono state riportate anche altre manifestazioni più rare di cardiotossicità quali pericardite, versamento pericardico, sindrome di Takotsubo, anomalie di conduzione fino al blocco atrioventricolare completo, sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco, arresto cardiaco e vasculite [4-11]. La vasculite è affrontata nel capitolo della tossicità reumatologica (Vedi capitolo 12).

La cardiotossicità si manifesta in genere precocemente in corso di trattamento con ICI. I primi due casi di miocardite fatale descritti in letteratura si sono verificati dopo un'unica somministrazione [1]. La maggior parte dei pazienti sviluppa cardiotossicità entro i primi 3-4 cicli di terapia, con un tempo mediano all'insorgenza della miocardite compreso tra i 17 e i 65 giorni dall'inizio del trattamento con ICI nelle diverse serie, sebbene siano stati descritti anche eventi insorti tardivamente, fino a 454 giorni dall'inizio del trattamento immunoterapico [1,3-5]. In circa il 50% dei casi, la cardiotossicità può associarsi ad altri eventi avversi immuno-correlati, principalmente miosite ed epatite [1,3,5]

La tossicità cardiovascolare ed in particolare la miocardite è gravata da una elevata mortalità. Una analisi retrospettiva di Vilgilyze, database di farmacovigilanza della Organizzazione Mondiale della Sanità, ha riportato per la miocardite immuno-correlata una mortalità del 39,7% (pari a 52 dei 131 casi riportati di miocardite).

11.2 Quadri clinici e iter diagnostico

La tossicità cardiovascolare da ICI può presentarsi clinicamente con aritmie, palpitazioni, dolore toracico, dispnea, segni e sintomi di scompenso cardiaco e, in casi più severi, shock cardiogeno e morte improvvisa [5]. Talora possono essere presenti sintomi aspecifici quali astenia, malessere, dolori muscolari ed ipostenia, anche in assenza di sintomi cardiovascolari. In corso di trattamento con ICI, il clinico dovrebbe mantenere una elevata attenzione al riscontro di eventuali sintomi di nuova insorgenza e, in caso di sintomi e/o segni di sospetto, iniziare l'appropriato iter diagnostico.

Per quanto riguarda l'iter diagnostico della tossicità cardiovascolare (miocardite, pericardite, aritmia, alterata funzione ventricolare con scompenso cardiaco, vasculite), tenuto conto delle linee guida ASCO di cui viene fatto l'endorsement (vedi capitolo 2.1) [12], il panel suggerisce di eseguire i seguenti accertamenti:

Al basale:

- ECG
- Considerare l'esecuzione di troponina basale, specialmente nei pazienti trattati con combinazioni di farmaci immunoterapici; in tal caso andrebbero eseguite troponina I, T/troponina hs

All'insorgenza di segni/sintomi (considerare consulenza cardiologica):

- ECG
- Troponina; in tal caso andrebbero eseguite troponina I, T/troponina hs
- BNP (possibilmente NTproBNP)
- Ecocardiogramma
- Rx torace

Ulteriori indagini diagnostiche da stabilire in accordo col cardiologo possono includere:

- Coronarografia
- RMN cardiaca
- Ecocolordoppler TSA, arti superiori e inferiori (nel caso in cui si sospetti una vasculite)

Nell'edizione di quest'anno delle linee guida, viene affrontato esclusivamente il trattamento della miocardite, riservando a successive edizioni il trattamento delle altre manifestazioni di tossicità cardiovascolare da ICI.

Classificazione della severità della miocardite

La classificazione della severità della miocardite secondo NCI-CTCAE è riportata in tabella 11.1 [13,14].

Tabella 12.1 – Classificazione della severità della miocardite secondo NCI-CTCAE [13,14]

	G1	G2	G3	G4
Miocardite CTCAE 4.03	Paziente asintomatico con incremento di biomarcatori (es. BNP) o alterazioni strumentali	Sintomi in caso di attività da lieve a moderata	Grave, con sintomi al minimo sforzo o a riposo; indicato trattamento	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato trattamento urgente (es. terapia ev continua o supporto emodinamico meccanico)
Miocardite CTCAE 5.0	-	Sintomi in caso di attività lieve o moderata	Sintomi al minimo sforzo o a riposo; indicato trattamento	Conseguenze pericolose per la vita; necessità di trattamento urgente

Dal momento che, in assenza di sintomi, il solo incremento dei biomarcatori o l'evidenza di alterazioni elettrocardiografiche non dovrebbero essere considerati sufficienti per una diagnosi di miocardite, a differenza della versione 4, nella versione 5.0 il grado 1 non è più contemplato [14].

11.3 Gestione della miocardite

Indipendentemente dal grading, il trattamento della miocardite da ICI si basa principalmente sulla sospensione dell'ICI e sull'impiego di steroidi e/o altri farmaci immunosoppressori. A questo va aggiunto il trattamento specifico dei sintomi cardiovascolari (scompenso cardiaco, aritmie) secondo quanto previsto dalle linee guida cardiologiche. Considerato l'elevato tasso di mortalità di questo evento, in caso di sospetta miocardite per un monitoraggio clinico e per il trattamento può essere utile l'ospedalizzazione e, nei casi più severi (G3-G4), la gestione in ambiente specialistico cardiologico (reparto o unità intensiva coronarica).

QUESITO CLINICO 1

Nei pazienti con miocardite da ICI, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Non esistono studi di confronto tra sospensione e prosecuzione del trattamento con ICI in caso di manifestazione della miocardite.

Sono stati selezionati due studi (una serie di casi e una revisione sistematica di case reports) che riportano dati sulla sospensione del trattamento in pazienti con miocardite [3,15]. Nella serie di casi, sia retrospettiva che prospettica, pubblicata da Mahmood *et al* nel 2018, che ha incluso 35 casi di miocardite da ICI registrati dal 2013 al 2016 in 8 diverse istituzioni, il trattamento con ICI è stato interrotto in tutti i pazienti [3]. Anche nella revisione sistematica pubblicata da Mir *et al* nel 2018, comprendente 99 casi di cardiotoxicità da ICI, di cui 42 miocarditi, tutti i casi di miocardite sono stati gestiti sospendendo il trattamento con ICI [15].

Nonostante la qualità molto bassa delle evidenze a sostegno della sospensione del trattamento con ICI in caso di miocardite, considerata l'elevata mortalità di tale irAE, il panel ritiene che vada privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, esprimendo una raccomandazione positiva forte riguardo la sospensione del trattamento.

Non vi sono al momento dati su rechallenge di ICI dopo risoluzione miocardite. Negli studi retrospettivi che hanno riportato dati di sicurezza del *rechallenge* dopo irAEs non sono stati inclusi pazienti con miocardite [16-18]. Considerata l'elevata mortalità della miocardite da ICI, pertanto, il *rechallenge* non andrebbe considerato.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	In pazienti con miocardite da ICI, la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte
*	In pazienti con miocardite da ICI che hanno ottenuto la risoluzione dell'evento avverso, il rechallenge con ICI non dovrebbe essere preso in considerazione	Negativa debole

* opinione espressa dal panel

QUESITO CLINICO 2

In pazienti con miocardite da ICI, un trattamento con corticosteroidi è raccomandato?

Non sono disponibili studi di confronto tra terapia corticosteroidica ed altri approcci terapeutici per il trattamento della miocardite da ICI. Per questo quesito, sono stati selezionati quattro studi che hanno riportato l'outcome di pazienti con miocardite o tossicità cardiovascolare severa trattati con steroidi [3,5,15,19].

La revisione sistematica di Atallah-Yunes *et al*, pubblicata nel 2019, ha incluso 42 casi di miocardite da ICI, di cui 38 (90%) trattati con steroide [19]. Dei pazienti che hanno ricevuto steroidi, 26 sono stati trattati

inizialmente con steroide da solo e 11 con steroide associato ad altri agenti immunosoppressivi (+/- eventuale terapia di supporto cardiologica). Dei 26 pazienti trattati inizialmente con il solo steroide, 12/26 (46%) hanno ottenuto un miglioramento della miocardite, mentre 8/26 (30%) sono deceduti. Dei pazienti trattati inizialmente con steroide in associazione ad altri agenti immunosoppressivi, 3 pazienti (27%) hanno ottenuto un miglioramento clinico, mentre 6 sono deceduti (54%). Dei 4 pazienti che non hanno ricevuto steroide, uno ha ottenuto un miglioramento clinico, due sono deceduti e di uno non è noto l'outcome.

La già citata revisione sistematica di Mir *et al* [15], pubblicata nel 2018, ha incluso 99 casi di cardiotoxicità da ICI, di cui 45 casi di miocardite (di questi, 19 erano stati inclusi anche nella revisione di Atalla-Yunes). Mir *et al* riportano differenze significative in termini di mortalità tra i pazienti trattati con steroidi (n=43, tasso di mortalità: 31%) rispetto ai pazienti non trattati con steroidi (n=20; tasso di mortalità: 32%)

Nella già citata serie di casi riportata da Mahmood *et al* nel 2018, che ha incluso 35 casi di miocardite da ICI, gli steroidi sono stati il trattamento iniziale per 31 pazienti (89% dei casi, con dose mediana di metilprednisolone pari a 120 mg/die) [3]. I pazienti che non hanno sviluppato un evento avverso cardiaco maggiore (evento composto definito come morte cardiovascolare, arresto cardiaco, shock cardiogeno o blocco cardiaco completo emodinamicamente significativo) erano stati trattati con una dose iniziale mediana più elevata di steroide (2,06 mg/kg, range 0-20,20) rispetto ai pazienti che hanno sviluppato un evento avverso cardiaco maggiore (0,84 mg/kg, range 0-14). Basandosi su questa osservazione, gli autori suggeriscono una posologia iniziale di steroide analoga a quella utilizzata in caso di rigetto di trapianto cardiaco (1000 mg/die di metilprednisolone), sebbene 2 pazienti trattati con tale posologia abbiano comunque avuto un outcome sfavorevole.

Lo studio retrospettivo di Escudier *et al*, pubblicato nel 2017 [5], ha incluso un totale di 30 pazienti con tossicità cardiovascolare da ICI, di cui 12 diagnosticati dal 2015 al 2017 in due diverse unità di cardio-oncologia e i restanti 18 derivanti da case report o case series (in parte inclusi anche nella già citata revisione di Atallah-Yunes). In questo studio, dei 18 pazienti di cui era disponibile il dato di LVEF, vi è stata una reversibilità completa della disfunzione ventricolare sinistra in una percentuale significativamente maggiore nei pazienti trattati con steroidi rispetto a quelli non trattati con steroidi (67%, pari a 8/12 vs. 17%, pari a 1/6; p=0.04).

Pur con tutti i limiti legati alla bassa qualità delle evidenze, non essendo disponibili valide alternative terapeutiche, il panel esprime una raccomandazione positiva forte riguardo il trattamento con corticosteroidi per le miocarditi da ICI. La posologia suggerita è quella utilizzata per altri irAEs (metilprednisolone 1-2 mg/kg/die), ma nei casi ad esordio severo o per quei pazienti che non rispondono in 24-48 ore al dosaggio convenzionale, può essere indicato il dosaggio da rigetto di trapianto (metilprednisolone 1000 mg/die).

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	In pazienti con miocardite da ICI, il trattamento con steroide ev ad alte dosi (metilprednisolone 1-2 mg/kg/die) dovrebbe essere preso in considerazione	Positiva forte
*	In pazienti con miocardite da ICI ad esordio severo (G4) un dosaggio da rigetto di trapianto dovrebbe essere preso in considerazione (metilprednisolone 1000 mg/die)	Positiva forte
Molto bassa	In pazienti con miocardite da ICI che non rispondono in 24-48 ore ad un trattamento con steroide ev convenzionale (metilprednisolone 1-2 mg/kg/die) un dosaggio da rigetto di trapianto dovrebbe essere preso in considerazione (metilprednisolone 1000 mg/die)	Positiva forte

* opinione espressa dal panel

Altri trattamenti della miocardite

Sono riportati in letteratura dati estremamente limitati su altri farmaci immunosoppressori e sulla plasmaferesi per il trattamento dei pazienti con miocardite da ICI. Tali trattamenti, tuttavia, non avendo una indicazione specifica in Italia per la miocardite da ICI, non possono essere oggetto di raccomandazione nella presente linea guida e il loro impiego in tal senso è da considerarsi off-label.

Nella già citata revisione sistematica di Atallah-Yunes *et al*, pubblicata nel 2019 [19], su 42 casi di miocardite da ICI, 15 pazienti hanno ricevuto trattamenti immunosoppressivi in aggiunta allo steroide (di cui 8 come trattamento iniziale, 7 per refrattarietà allo steroide). Di questi pazienti, 7 hanno ottenuto un miglioramento clinico, 7 sono deceduti e di 1 non è riportato l'outcome.

Nella già citata revisione sistematica pubblicata da Mir *et al*. nel 2018 [15], comprendente 99 casi di cardiotoxicità di cui 45 casi di miocardite da ICI, farmaci immunosoppressori (adalimumab, infliximab, micofenolato, immunoglobuline ev, timoglobulina) sono stati utilizzati in 6 pazienti con miocardite con miglioramento clinico in 5 pazienti, mentre la plasmaferesi è stata utilizzata in 4 pazienti con miocardite, con miglioramento clinico in 3 pazienti [15]. Nella serie di casi pubblicata da Mahmood *et al* nel 2018, farmaci immunosoppressivi sono stati utilizzati in 8 su 35 pazienti (rispettivamente: immunoglobuline ev in 2 pazienti, micofenolato in 2 pazienti, timoglobulina in 1 paziente, infliximab in 3 pazienti) ottenendo il miglioramento della miocardite in 4 pazienti (1 paziente per ciascun tipo di trattamento) [3].

È importante ricordare che infliximab da scheda tecnica è controindicato in pazienti con scompenso cardiaco (Classe III/IV sec. NYHA), in quanto in uno studio randomizzato di fase II che ha valutato l'impiego di infliximab a diverse posologie (5 mg/kg e 10 mg/kg) a diverse posologie rispetto a placebo in pazienti con insufficienza cardiaca moderata-severa vi è stato un peggioramento clinico nei pazienti trattati con infliximab ad alte dosi (10 mg/kg) rispetto al placebo [20].

Bibliografia

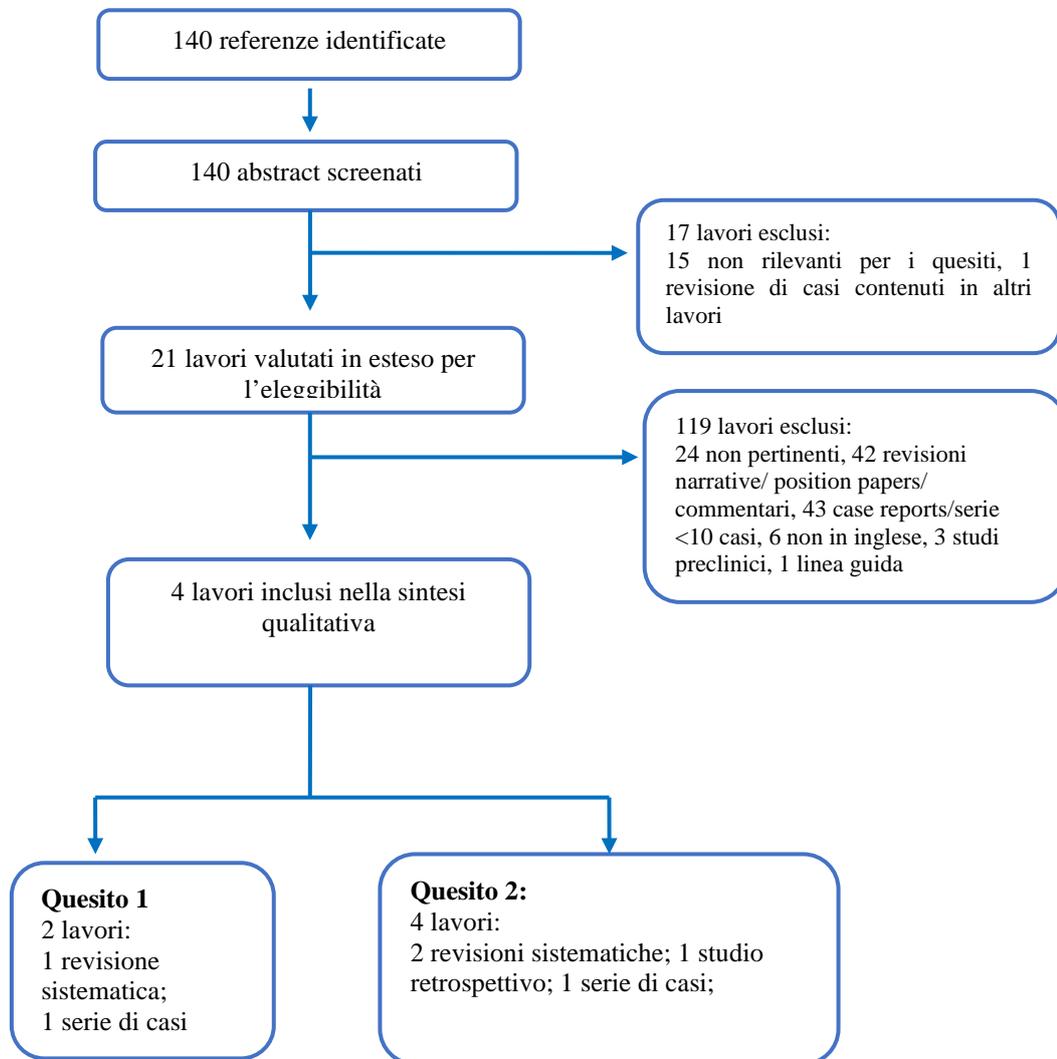
1. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker JR, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton MA, Craig-Owens L, Kola N, Plautz G, Reshef DS, Deutsch JS, Deering RP, Olenchock BA, Lichtman AH, Roden DM, Seidman CE, Koralknik IJ, Seidman JG, Hoffman RD, Taube JM, Diaz LA Jr, Anders RA, Sosman JA, Moslehi JJ. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1749-1755.
2. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018 Mar 10;391(10124):933.
3. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Damrongwatanasuk R, Chen CL, Gupta D, Kirchnerberger MC, Awadalla M, Hassan MZO, Moslehi JJ, Shah SP, Ganatra S, Thavendiranathan P, Lawrence DP, Groarke JD, Neilan TG. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1755-1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
4. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018 Sep;19(9):e447-e458.
5. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, Monestier S, Grob JJ, Scemama U, Jacquier A, Lalevee N, Barraud J, Peyrol M, Laine M, Bonello L, Paganelli F, Cohen A, Barlesi F, Ederhy S, Thuny F. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity. *Circulation*. 2017 Nov 21;136(21):2085-2087.
6. Yamaguchi S, Morimoto R, Okumura T, Yamashita Y, Haga T, Kuwayama T, Yokoi T, Hiraiwa H, Kondo T, Sugiura Y, Watanabe N, Kano N, Kohno K, Fukaya K, Sawamura A, Yokota K, Ishii H, Nakaguro M, Akiyama M, Murohara T. Late-Onset Fulminant Myocarditis With Immune Checkpoint Inhibitor Nivolumab. *Can J Cardiol*. 2018 Jun;34(6):812.e1-812.e3.

7. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Forschner A, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016 Jun;60:210-25.
8. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, Husain AN, Tajmir-Riahi A, Tawbi H, Pauschinger M, Gajewski TF, Lipson EJ, Luke JJ. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016 Aug 16;4:50.
9. Agrawal N, Khunger A, Vachhani P, Colvin TA, Hattoum A, Spangenthal E, Curtis AB, Dy GK, Ernstoff MS, Puzanov I. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Oncol*. 2019 Mar 21;12(1):260-276.
10. Ederhy S, Cautela J, Ancedy Y, Escudier M, Thuny F, Cohen A. Takotsubo-Like Syndrome in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug;11(8):1187-1190.
11. Tomita Y, Sueta D, Kakiuchi Y, Saeki S, Saruwatari K, Sakata S, Jodai T, Migiyama Y, Akaike K, Hirosako S, Fujisue K, Yamamura S, Miyazaki S, Takashio S, Izumiya Y, Nakamura K, Tsujita K, Ichiyasu H, Fujii K. Acute coronary syndrome as a possible immune-related adverse event in a lung cancer patient achieving a complete response to anti-PD-1 immune checkpoint antibody. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2893-2895.
12. 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, Leigh 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; National Comprehensive Cancer Network. 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.
13. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda: National Cancer Institute; 2010.
14. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.
15. Mir H, Alhussain M, Alrashidi S, Alzayer H, Alshatti A, Valettas N, Mukherjee SD, Nair V, Leong DP. Cardiac Complications Associated With Checkpoint Inhibition: A Systematic Review of the Literature in an Important Emerging Area. *Can J Cardiol*. 2018 Aug;34(8):1059-1068.
16. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Gambarin-Gelwan M, Wilkins O, Panora E, Halpenny DF, Long NM, Kris MG, Rudin CM, Chaft JE, Hellmann MD. Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2018 Sep;6(9):1093-1099. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0755. Epub 2018 Jul 10. PubMed PMID: 29991499; PubMed Central PMCID: PMC6125223.
17. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, Cengizalp G, Vozy A, Laparra A, Varga A, Hollebecque A, Champiat S, Marabelle A, Massard C, Lambotte O. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Jun 6. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1022. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31169866; PubMed Central PMCID: PMC6555478.
18. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, Ancell KK, Long GV, Menzies AM, Eroglu Z, Johnson DB, Shoushtari AN. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(1):250-255. doi: 10.1093/annonc/mdx642. PubMed PMID: 29045547; PubMed Central PMCID: PMC5834131.
19. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, Hernandez-Montfort J. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Jun;145(6):1527-1557.
20. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3133-40.

Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA**STRINGA DI RICERCA**

((“Neoplasms” [Mesh] OR cancer* [tiab] OR tumor* [tiab]) AND (checkpoint inhibitor* [tiab] OR immune checkpoint inhibitor* [Tiab] OR checkpoint blockade [tiab] OR immune checkpoint blockade [Tiab] OR checkpoint inhibition [tiab] OR immune checkpoint inhibition [tiab] OR anti-CTLA4 [tiab] OR anti-CTLA-4 [tiab] OR CTLA4 blocker* OR CTLA-4 blocker* [Tiab] OR CTLA4 blockade [tiab] OR CTLA-4 blockade [tiab] OR CTLA4 inhibition [tiab] OR CTLA-4 inhibition [tiab] OR anti-PD1 [tiab] OR anti-PD-1 [tiab] OR PD1 blocker* [tiab] OR PD-1 blocker* [Tiab] OR PD1 inhibition [tiab] OR PD-1 inhibition [tiab] OR PDL1 blockade [Tiab] OR PD-L1 blockade [Tiab] OR anti-PDL1 [tiab] OR anti-PD-L1 [tiab] OR PDL1 blocker* [tiab] OR PD-L1 blocker* [Tiab] OR “nivolumab” [MeSH] OR nivolumab [tiab] OR Opdivo [tiab] OR “pembrolizumab” [Supplementary concept] OR pembrolizumab [tiab] OR Keytruda [tiab] OR “ipilimumab” [MeSH] OR ipilimumab [tiab] OR Yervoy [tiab] OR “atezolizumab” [Supplementary concept] OR atezolizumab [tiab] OR Tecentriq [tiab] OR “durvalumab” [Supplementary concept] OR durvalumab [tiab] OR Imfinzi [tiab] OR “avelumab” [Supplementary Concept] OR avelumab [tiab] OR Bavencio [tiab]) AND (“Myocarditis” [MeSH] OR myocarditis [Tiab] OR immune-related myocarditis [Tiab] OR fatal myocarditis [Tiab] OR cardiotoxicity [Tiab] OR cardiac toxicity [Tiab] OR cardiac adverse event* [Tiab] OR cardiac irAE* [Tiab] OR cardiac immune-related adverse event* [Tiab] OR cardiac complications [Tiab] OR adverse cardiac event* [Tiab] OR cardiac side-effect* [Tiab]) AND (“management” [Tiab] OR “treatment” [Tiab] OR “therapy” [Tiab] OR “Steroids” [MeSH] OR steroids OR “prednisolone” [MeSH] OR prednisolone OR “methylprednisolone” [MeSH] OR methylprednisolone OR “Cortisone” [MeSH] OR cortisone OR “Prednisone” [MeSH] OR prednisone OR “Hydrocortisone” [MeSH] OR hydrocortisone OR “Dexamethasone” [MeSH] OR dexamethasone [Tiab] OR steroideal therapy [Tiab] OR steroideal treatment [Tiab] OR management [Tiab] OR treatment [Tiab] OR plasmapheresis [Tiab] OR mycophenolate [Tiab] OR immunosuppressive drug* [Tiab] OR immunosuppressive therapy [Tiab] OR “Steroids” [MeSH] OR steroids OR “prednisolone” [MeSH] OR prednisolone OR “methylprednisolone” [MeSH] OR methylprednisolone OR “Cortisone” [MeSH] OR cortisone OR “Prednisone” [MeSH] OR prednisone OR “Hydrocortisone” [MeSH] OR hydrocortisone OR “Dexamethasone” [MeSH] OR dexamethasone [Tiab] OR steroideal therapy [Tiab] OR steroideal treatment [Tiab] OR management [Tiab] OR treatment [Tiab] OR plasmapheresis [Tiab] OR mycophenolate [Tiab] OR immunosuppressive drug* [Tiab] OR immunosuppressive therapy [Tiab]))

FLOW-CHART PRISMA



12. Tossicità reumatologica

La tossicità reumatologica da ICI non è stata adeguatamente descritta nei trial clinici randomizzati controllati. Ciò ha condizionato l'acquisizione di dati epidemiologici precisi e la definizione di strategie terapeutiche specifiche. Tuttavia, il progressivo utilizzo degli ICI nella pratica clinica ha portato ad evidenziare come tale tossicità si presenti non infrequentemente, con gradi diversi di severità, e rappresenti spesso una sfida terapeutica nell'immediato e nel lungo termine.

12.1 Epidemiologia

La tossicità reumatologica in corso di immunoterapia presenta un'incidenza molto variabile a seconda delle casistiche considerate, risultando tuttavia non infrequente, e in generale viene osservata maggiormente con gli anti PD-1/PD-L1 e con la combinazione di anti PD-1 e anti CTLA-4 [1-6]. I principali quadri clinici descritti comprendono artralgie e mialgie non meglio specificate (comprese artralgie a carattere meccanico), artropatie infiammatorie/artriti, quadri simil-polimialgia reumatica ("polymyalgia-like"), sindrome "sicca" e miositi; più raramente, sono stati riportati casi di fascite eosinofila, vasculiti (incluse la arterite gigantocellulare e le vasculiti isolate di singoli organi) e casi sporadici di sclerosi sistemica, ischemia digitale, sarcoidosi e nefrite lupica [1,7]. Le sindromi descritte rispecchiano fenotipicamente le classiche malattie reumatiche, pur distinguendosi da esse per alcune caratteristiche, tra cui un maggior potenziale erosivo articolare e una minor sieropositività autoanticorpale [1, 6].

Il dato di incidenza di tossicità reumatologica ricavabile dai trials clinici ha una scarsa precisione a causa di numerosi bias, tra cui errori di codifica dei sintomi muscoloscheletrici, mancato report di eventi non severi e divergenze nella definizione di gravità dell'evento tra il sistema CTCAE utilizzato in oncologia e il sistema dei Rheumatology Common Toxicity Criteria (RCTC) utilizzato in reumatologia. Inoltre, gli eventi reumatologici possono insorgere fino a 2 anni dopo l'avvio di immunoterapia ed anche dopo la sospensione della terapia, e ciò può comportare la mancata segnalazione dell'evento [1]. Infine, l'incidenza è influenzata dal tipo di ICI, dall'utilizzo in combinazione o in monoterapia e dal dosaggio. Con i limiti suddetti, una revisione sistematica della letteratura pubblicata a febbraio 2016 riportava un'incidenza di artralgie dall'1 al 43%, sindrome sicca dal 3 al 24% e mialgie dal 2 al 21% [1]. Informazioni derivate da studi osservazionali e case series mostrano un'incidenza di eventi reumatologici variabile tra il 2,2% e il 7% [2-5, 8, 9].

Il tempo medio di insorgenza degli irAEs reumatologici è stimato complessivamente intorno alle 7-10 settimane, presentando un'ampia variabilità, che va da eventi comparsi dopo il primo ciclo di immunoterapia fino ad eventi insorti dopo 2 anni dall'avvio di terapia [1-5]. Alcuni eventi reumatologici sono comparsi dopo la sospensione del trattamento con ICI. Gli eventi reumatologici, ed in particolare le artriti, si distinguono dagli altri irAEs per il fatto di poter persistere a lungo anche dopo la sospensione dell'immunoterapia.

Ad oggi non sono disponibili dati di prevalenza di eventi immunomediati né stime di rischio di riattivazione in soggetti con pre-esistente malattia autoimmune, in quanto questi pazienti sono stati esclusi dai trial clinici e mancano studi prospettici osservazionali in questa popolazione di pazienti. Una revisione sistematica della letteratura ha identificato complessivamente 123 pazienti con cancro e malattia autoimmune pregressa trattati con ICI; di questi complessivamente il 50% presentava una riattivazione della sottostante malattia autoimmune e il 34% manifestava un irAE de novo [8]. Estrapolando i dati relativi a pazienti con pre-esistente malattia autoimmune reumatologica, tra i pazienti affetti da artropatia psoriasica (n=28) l'89% presentava complessivamente un evento avverso (riattivazione di malattia e/o de novo irAE) mentre tra i pazienti affetti da artrite reumatoide (n=20) il 75% presentava complessivamente un evento avverso (riattivazione di malattia e/o de novo irAE). Sebbene le evidenze disponibili non ne definiscano l'incidenza, esse dimostrano che irAEs e flare di malattia autoimmune non sono infrequenti in questa popolazione.

12.2 Quadri clinici e iter diagnostico

La tossicità reumatologica più comunemente osservata è rappresentata da tre quadri clinici: l'artropatia infiammatoria, la sindrome "polymyalgia-like" e la miosite [1]. La miosite è rara ma può essere severa e potenzialmente fatale, potendo esitare in rhabdmiolisi a carico di distretti muscolari striati tra cui il miocardio. Può presentarsi come riattivazione di una pregressa polimiosite o dermatomiosite paraneoplastica o come entità ex novo. La miosite è trattata nel capitolo della tossicità neurologica.

Accanto a questi quadri clinici vengono riportate frequentemente artralgie e mialgie non meglio specificate; tra le artralgie, alcuni autori includono un peggioramento di dolore articolare a carattere prettamente meccanico in sedi articolari già precedentemente interessate da un processo osteoartrosico, definendolo come "osteoartrite attivata" [2]. Nelle presenti linee guida non sono state considerate le artralgie a carattere meccanico.

Tra le sindromi riscontrate con minor frequenza è stata segnalata la sindrome "sicca" oro-oculare, che ricorda la sindrome di Sjögren ma da essa si discosta per una minor presenza di anticorpi specifici anti-SSA/Ro e anti-SSB/La e per l'assenza di tumefazione delle ghiandole salivari maggiori [1,10].

Nell'ambito della tossicità reumatologica vengono descritte inoltre diverse forme di vasculite, tra cui le vasculiti dei grossi vasi e le vasculiti isolate del sistema nervoso centrale e periferico [7].

Verranno analizzate più in dettaglio l'artropatia infiammatoria, la sindrome "polymyalgia-like" e le vasculiti.

Artropatia infiammatoria (AI)

I pazienti con AI presentano dolore infiammatorio e/o tumefazione a carico di grandi o piccole articolazioni, con un coinvolgimento sia mono-oligoarticolare che poliarticolare. Alcuni pazienti presentano una oligoartrite delle grosse articolazioni, più frequentemente ginocchia, caviglie o polsi; possono manifestare altre manifestazioni tipiche delle artriti reattive, quali congiuntivite o uretrite, oppure manifestazioni più tipiche delle spondiloartriti sieronegative, quali dolore lombare infiammatorio, sacroileite, entesite e dattilite. È infrequente la comparsa di psoriasi o l'associazione con l'allele HLA-B27.

In altri casi il quadro clinico è quello di una poliartrite simmetrica delle piccole articolazioni che ricorda l'artrite reumatoide (AR). Si può riscontrare una positività del fattore reumatoide (FR) e/o degli anticorpi anti-peptide citrullinato (ACPA), ma con minor frequenza rispetto alla classica AR e non vi è una dominanza del sesso femminile. Sia nelle forme spondiloartrite-like che AR-like gli indici di flogosi (VES e PCR) tendono ad essere elevati e vi possono essere all'imaging aspetti erosivi. Alcuni pazienti sviluppano sindrome sicca oro-oculare e raramente si riscontra positività degli anticorpi anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. La diagnosi differenziale include: artropatie degenerative; reumatismi extrarticolari; artropatie da microcristalli; artriti settiche; localizzazione metastatica articolare [1].

La gravità segue la definizione per gradi secondo i criteri del NCI-CTCAE versione 5.0 [11] (Tabella 12.1).

Tabella 12.1 – Classificazione della gravità dell’artropatia infiammatoria (secondo NCI-CTCAE 5.0 [11]) e della sindrome “polymyalgia-like” (secondo quanto riportato dalle linee guida ASCO del 2018 [12])

	G1	G2	G3	G4
Artrite	Dolore di intensità lieve con flogosi, eritema o edema articolare	Dolore di intensità moderata, con segni di flogosi, eritema o edema articolare; limitazione nelle ADL strumentali	Dolore di intensità severa, con segni di flogosi, eritema o edema articolare; danno articolare irreversibile; limitazione nelle ADL primarie	-
Sindrome “polymyalgia-like”	Rigidità e dolore lievi	Rigidità e dolore moderati; limitazione nelle ADL strumentali appropriate all’età	Rigidità e dolore severi; limitazione nelle ADL primarie	

ADL: activity of daily life; ADL strumentali: attività strumentali della vita quotidiana quali preparare da mangiare, fare la spesa o acquistare i vestiti, usare il telefono, gestire il danaro etc; ADL primarie: attività della vita quotidiana relative alla cura della persona, come lavarsi, vestirsi, alimentarsi autonomamente, andare in bagno, assumere i farmaci e non essere confinato nel letto

Per quanto riguarda l’iter diagnostico dell’artrite infiammatoria, tenuto conto delle linee guida ASCO di cui viene fatto l’endorsement (vedi capitolo 2.1) [12], il panel suggerisce di eseguire gli accertamenti schematizzati in Tabella 12.2.

Tabella 12.2 – Artrite infiammatoria: quadro clinico e percorso diagnostico

Definizione: disordine caratterizzato da infiammazione articolare	
Sintomi clinici: dolore articolare infiammatorio accompagnato da tumefazione articolare; rigidità articolare > 30 minuti dopo inattività o al mattino	
Grado 1	anamnesi ed esame obiettivo muscoloscheletrico completo (articolare periferico, assiale, muscolare) dosaggio indici di flogosi (VES e PCR), fattore reumatoide (FR), anticorpi anti-citrullina (ACPA), ANA. In presenza di coinvolgimento dello scheletro assiale (colonna vertebrale, bacino) considerare HLA-B27 radiografie mirate per escludere metastasi e valutare eventuali manifestazioni erosive (se indicato) valutazione reumatologica consigliata*
Grado 2	esami suddetti ecografia articolare e/o una RMN per sinoviti refrattarie al trattamento, per escludere metastasi o artriti settiche (se indicato) valutazione reumatologica consigliata
Grado 3	esami suddetti valutazione reumatologica urgente raccomandata

*A differenza delle linee guida ASCO, nelle presenti linee guida il panel suggerisce la valutazione reumatologica già al grado 1 per concordare con lo specialista reumatologo il successivo iter diagnostico e terapeutico.

Sindrome “Polymyalgia-like”

I pazienti con “polymyalgia-like syndrome” secondaria a ICI presentano severe artromialgie a carico del cingolo scapolare e pelvico e della porzione prossimale degli arti accompagnato ad una severa impotenza funzionale o fatigue. Questi pazienti possono sviluppare artralgie periferiche, ma tipicamente non presentano tumefazione articolare, anche se le indagini ecografiche o RMN possono mostrare una modesta quota di versamento a carico delle spalle. Il quadro clinico è dominato dal dolore (artromialgie infiammatorie) mentre non vi è una reale ipostenia muscolare. La diagnosi differenziale include le miositi infiammatorie, la fibromialgia, la miopatia indotta da statine ed altri reumatismi articolari o extra-articolari. Le analisi ematochimiche mostrano un significativo rialzo degli indici di flogosi e l’assenza di FR e ACPA; la creatinasi (CPK) è in range di normalità, elemento che differenzia questa condizione dalla miosite; analogamente indagini di RMN e EMG non mostrano alcuna alterazione muscolare [1,6,9,10].

Non esiste un grading specifico della sindrome “polymyalgia-like” nel NCI- CTCAE [11]. Pertanto, per tale evento avverso, in questa linea guida si fa riferimento alla definizione del grading riportata dalle linee guida ASCO [2] (Tabella 12.1):

Per quanto riguarda l’iter diagnostico della sindrome “polymyalgia-like”, tenuto conto delle linee guida ASCO di cui viene fatto l’endorsement (vedi capitolo 2.1) [12], il panel suggerisce di eseguire gli accertamenti schematizzati in Tabella 12.3.

Tabella 12.3 – Sindrome “polymyalgia-like”: quadro clinico e percorso diagnostico

Definizione e quadro clinico: dolore, rigidità e impotenza funzionale a carico dei cingoli scapolare e pelvico in assenza di segni di miosite (CPK normale, EMG senza segni di miosite)	
Grado 1	anamnesi (con diagnosi differenziale) ed esame obiettivo; cercare segni o sintomi dell’arterite temporale/gigantocellulare in presenza di sintomi sospetti per arterite temporale considerare ecografia dell’arteria temporale** e/o biopsia arteria temporale dosaggio indici di flogosi (VES e PCR), CPK (per diagnosi differenziale con miositi), fattore reumatoide (FR), anticorpi anti-citrullina (ACPA), ANA valutazione reumatologica consigliata*
Grado 2	esami suddetti perfezionare diagnostica differenziale valutazione reumatologica consigliata
Grado 3	esami suddetti valutazione reumatologica urgente raccomandata

* A differenza delle linee guida ASCO, nelle presenti linee guida il panel suggerisce la valutazione reumatologica già al grado 1 per concordare il successivo iter diagnostico e terapeutico.

** A differenza delle linee guida ASCO, nelle presenti linee guida il panel suggerisce l’esecuzione dell’ecografia dell’arteria temporale quale alternativa alla biopsia dell’arteria temporale, secondo le recenti raccomandazioni EULAR sull’uso dell’imaging nelle vasculiti dei grossi vasi [13].

Vasculiti

Le informazioni disponibili sulle vasculiti secondarie all’uso di ICI derivano principalmente da case reports e da due recenti revisioni sistematiche della letteratura [7,14]. Si tratta di manifestazioni rare, per le quali non è sempre dimostrabile un nesso causale con il trattamento con ICI. Le vasculiti osservate con maggior frequenza sono rappresentate dalle vasculiti dei grossi vasi (arterite giganto-cellulare e aortite isolata) e dalle

vasculiti del sistema nervoso (angioite primitiva del SNC e vasculite isolata del sistema nervoso periferico); sono state descritte tuttavia anche vasculiti dei piccoli e medi vasi e vasculiti ANCA-associate. Per la classificazione della gravità delle vasculiti si può far riferimento a NCI-CTCAE v. 5.0 [11] (Tabella 12.4)

Nella review sistematica di Daxini *et al* sono stati raccolti 20 case reports di vasculiti. Il numero esiguo non permetteva di dividerle per grado di severità. In tutti i casi descritti si è ottenuta una regressione della vasculite con la sospensione temporanea o permanente dell'ICI e con terapia steroidea ev (1 mg/kg o boli 500-1000 mg di metilprednisolone) [7].

Tabella 12.4 – Classificazione della gravità delle vasculiti secondo NCI-CTCAE 5.0 [11]

	G1	G2	G3	G4
Vasculite	Asintomatica, intervento non indicato	Sintomi moderati, intervento indicato medico	Sintomi severi, intervento indicato medico	Conseguenze pericolose per la vita; evidenza di ischemia periferica o viscerale; intervento indicato urgente

12.3 Gestione della tossicità reumatologica

I dati che abbiamo a disposizione riguardo la gestione della tossicità reumatologica derivano da revisioni non sistematiche della letteratura, raccolte retrospettive, “case series” e raccomandazioni di esperti, in assenza di studi prospettici randomizzati su specifici aspetti terapeutici. Di seguito verranno analizzati i lavori selezionati, focalizzando l'attenzione sui dati utili per rispondere al singolo quesito formulato.

QUESITO CLINICO 1

Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Pochi lavori si focalizzano sulla sospensione dell'immunoterapia alla comparsa di un irAE di natura reumatologica. Nei lavori analizzati, inoltre, le motivazioni che inducono a sospendere temporaneamente o persistentemente l'immunoterapia sono diverse e si fondano sia su considerazioni legate alla severità dell'irAE che alla risposta oncologica al momento dello sviluppo di tossicità.

Uno dei lavori che ha meglio caratterizzato la tossicità reumatologica secondaria a immunoterapia è la revisione sistematica di Cappelli *et al.* del 2017, che mediante ricerca Medline e su database Cochrane ha preso in considerazione 52 pubblicazioni che contenevano informazioni inerenti irAEs reumatologici o trattamento con ICI in soggetti con pre-esistenti malattie autoimmuni. Di questi, 33 erano trial clinici, 3 erano studi osservazionali e 16 erano “case report” e “case series” [1]. Un importante limite del lavoro è rappresentato dall'assenza delle informazioni cliniche dettagliate sulla gestione dei singoli casi, che non permette di conoscere l'atteggiamento nei confronti dell'immunoterapia (sospensione verso prosecuzione).

Belkhir *et al* hanno pubblicato nel 2017 uno studio retrospettivo eseguito su un registro nazionale francese di farmacovigilanza dell'immunoterapia oncologica e su un network della società francese di Reumatologia, in cui venivano inseriti pazienti oncologici in trattamento con ipilimumab o anti-PD-1/PD-L1, che sviluppavano sintomi reumatologici successivamente all'avvio dell'immunoterapia [9]. Gli autori hanno individuato 10 pazienti, di cui 6 presentavano artrite reumatoide e 4 polimialgia reumatica; non viene fatta menzione della numerosità del campione esaminato né del grading dell'evento avverso. Tutti i pazienti tranne uno hanno proseguito il trattamento con ICI consensualmente al trattamento per l'irAE; un unico paziente ha interrotto il trattamento per stabilità del cancro.

Nello studio retrospettivo condotto da Buder-Bakhaya *et al.* su 26 pazienti con tumori cutanei metastatici che sviluppavano tossicità reumatologica, 9 sospendevano la terapia, di cui 5 con neoplasia in risposta completa o parziale; in tutti tranne un paziente si è osservata regressione delle artralgie alla sospensione [2].

Nel lavoro retrospettivo di Calabrese *et al.* che ha identificato 13 pazienti oncologici senza pregressa malattia autoimmune afferiti ad un dipartimento reumatologico a causa di tossicità muscoloscheletrica ICI-relata, 10 su 13 pazienti hanno interrotto temporaneamente o definitivamente l'immunoterapia; questo dato è parzialmente in contrasto con altri dati riportati in letteratura e potrebbe dipendere da un diverso grado di severità dell'irAE, che tuttavia non viene chiaramente esplicitato nel testo [10].

Altri lavori riportano tassi di sospensione dell'immunoterapia variabili, a seconda della gravità dell'immunosensibilità [8, 15-18]. Nonostante il livello basso della qualità delle evidenze a sostegno della sospensione dell'ICI, il panel ritiene che vada privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, esprimendo una raccomandazione positiva forte riguardo la sospensione del trattamento in caso di tossicità di grado ≥ 2 .

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado 1, la prosecuzione dell'immunoterapia può essere presa in considerazione	Positiva debole
Bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado ≥ 2 la sospensione dell'immunoterapia dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte

QUESITO CLINICO 2

Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado 1, il trattamento con paracetamolo, FANS, infiltrazioni locali e/o fisioterapia è raccomandato?

Buder-Bakhaya *et al.* hanno svolto un'analisi retrospettiva sistematica su pazienti affetti da melanoma o altre neoplasie cutanee metastatiche trattati nel periodo 01/2013 – 09/2016 con nivolumab o pembrolizumab+ipilimumab [2]. Su 195 pazienti inclusi nell'analisi, 26 presentavano artralgie, rilevate tramite apposito questionario. Tale studio, per la modalità di selezione scelta, ha incluso numerosi pazienti con artralgie aspecifiche; solo il 38,5% presentava almeno una tumefazione articolare e solo 6 pazienti sono stati sottoposti a valutazione reumatologica o ortopedica. Complessivamente il 65,4% presentava una tossicità G1 e nessun paziente presentava una tossicità $> G2$. Il 73,1% è stato gestito adeguatamente con FANS (e.g. ibuprofene), mentre il 19,2% ha richiesto basse dosi di steroidi (5-10 mg/die); di questi la maggior parte erano pazienti che presentavano sinovite attiva. Un solo paziente ha richiesto dosi alte di steroide e un altro caso ha richiesto l'aggiunta di sulfasalazina e idrossiclorochina.

Nell'unico studio osservazionale prospettico finora pubblicato, in cui si è osservata la comparsa di tossicità reumatologica in 35/524 pazienti riceventi ICI (di cui 20 artropatie infiammatorie e 15 disturbi muscoloscheletrici non infiammatori), l'utilizzo dei FANS, degli analgesici e delle infiltrazioni intrarticolari di steroide hanno riguardato maggiormente i pazienti senza manifestazioni infiammatorie e solo due pazienti con artrite simil-psoriasica [5].

Nello studio retrospettivo di Mooradian MJ *et al.* la terapia con FANS non si è dimostrata efficace e nessun paziente ha avuto un buon controllo dei sintomi solo con essa [14]. Analogamente, nel lavoro di Lidar M. *et al.* su 40 pazienti con tossicità reumatologica la terapia con FANS si è dimostrata largamente inefficace, a differenza della terapia steroidea [3].

La scelta di utilizzare i FANS in prima linea è dettata da criteri clinici che tengano conto dei teorici benefici ma anche della prevedibile tossicità a livello gastrico, renale, ematologico.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	<p>Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado 1, un trattamento con paracetamolo o FANS (in particolare ibuprofene), infiltrazioni locali e fisioterapia può essere preso in considerazione, in particolare se non sono presenti manifestazioni infiammatorie.</p> <p><i>Il trattamento con FANS va proseguito per un periodo limitato e sospeso rapidamente se non efficace.</i></p>	Positiva debole

QUESITO CLINICO 3

Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado 2-3, la terapia corticosteroidica è raccomandata?

Sono disponibili pochi dati sull'efficacia della terapia corticosteroidica nel trattamento della tossicità reumatologica. Tali dati provengono da pochi studi, per lo più con casistica modesta e di natura retrospettiva. Il dosaggio utilizzato risulta variabile e guidato dall'evoluzione clinica, in quanto dai dati della letteratura non emerge un dosaggio standard per iniziare il trattamento. Si utilizzano dosi di prednisone o equivalente pari a 10-20 mg/die, o dosi più elevate (fino a 1-2 mg/kg/die), in relazione alla severità del quadro [2-6, 8-10, 15,16,19-25].

Nello studio di Belkhir *et al.*, su 6 pazienti che hanno sviluppato AR dopo ICI, 2 hanno risposto adeguatamente alla terapia steroidea, al dosaggio rispettivamente di 10 e 15 mg/die di prednisone orale; un paziente ha risposto ai FANS e 3 pazienti hanno richiesto l'introduzione di un Disease-Modifying Antirheumatic Drug (DMARD). Tutti e 4 i pazienti con un quadro di polimialgia reumatica hanno risposto allo steroide orale, in due casi al dosaggio di 20 mg/die e negli altri due casi a dosaggio rispettivamente di 40 e 60 mg/die [9].

Nello studio retrospettivo di Cappelli *et al.* sono segnalati 9 casi di artrite infiammatoria e 4 casi di "sindrome secca", 2 dei quali con associata un'altra tossicità immuno-correlata (polmonite in un caso, colite e nefrite interstiziale nell'altro), tutti trattati con prednisone da 60 mg/die totali a 1 mg/kg/die. Uno dei due pazienti con sola "sindrome secca" non ha avuto alcun beneficio dalla terapia [21].

Nella revisione di Pundole *et al.* sono stati identificati 90 casi con artrite infiammatoria o sindrome correlata, fra cui 10 casi di AR. La maggior parte di questi casi è stata trattata con corticosteroidi senza specificare le dosi, e i casi più lievi con soli FANS. Inoltre, 3 casi di AR e circa la metà di tutti gli altri pazienti sono stati trattati con corticosteroidi in associazione a idrossiclorochina o DMARD (metotrexato, sulfasalazina, o leflunomide), ottenendo il miglioramento o la risoluzione dei sintomi, generalmente mantenendo la terapia con ICI, che è stata sospesa in 3 soli casi [22].

In uno studio retrospettivo di coorte, su 16 pazienti che hanno sviluppato tossicità reumatologica, quelli che hanno sviluppato artralgie o monoartrite sono stati trattati con FANS e/o infiltrazioni intrarticolari di cortisone. La maggior parte dei pazienti che hanno manifestato un quadro di oligo/poliartrite infiammatoria sono stati trattati con corticosteroidi sistemici a dose non specificata, e in 6 casi di recrudescenza in corso di trattamento steroideo è stato usato con successo il metotrexato, anche in questi casi a dose non specificata [23].

Nella serie retrospettiva di Ornstein *et al.* sono stati valutati 21 pazienti che hanno interrotto l'immunoterapia somministrata per tumore genitourinario a causa della comparsa di mialgie e artralgie. Tutti i casi sono stati trattati con prednisone a una dose iniziale mediana di 40 mg/die e in un range di 10-90 mg/die per una durata mediana di 64 settimane. Cinque casi hanno richiesto la terapia con metotrexato, infliximab, tocilizumab o etanercept, anche in associazione, per mancata risposta allo steroide [24].

Mooradian *et al.* [14] hanno identificato retrospettivamente 18 pazienti con tossicità reumatologica, di cui 12 di nuova insorgenza. Due pazienti con polimialgia reumatica sono stati trattati con basse dosi di prednisone orale (6-15 mg/die) mentre i casi di artropatia infiammatoria sono stati trattati con dosi maggiori (6-60 mg/die, dose iniziale media 25 mg/die) e con l'aggiunta di idrossiclorochina o DMARD (sulfasalazina). In un solo caso è stato possibile sospendere la terapia con DMARD, mentre il prednisone è stato sospeso nel 59% dei casi. In 6 casi con precedente patologia reumatica la recrudescenza è stata trattata con l'incremento della dose di prednisone orale, comunque modesta (15-40 mg/die). L'immunoterapia è stata sospesa definitivamente in due casi e interrotta temporaneamente in 4 casi, mentre tutti gli altri pazienti hanno continuato il trattamento dopo l'inizio della terapia con DMARD e steroide. Due casi di mancata risposta sono stati trattati efficacemente con metotrexato e tocilizumab.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado ≥ 2 , la terapia con prednisone orale alla dose di almeno 10 mg dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte

QUESITO CLINICO 4

Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado 2-3 e che non rispondono alla terapia corticosteroidica, è indicato l'impiego di altri farmaci immunosoppressori?

Alcuni pazienti non rispondono alla terapia steroidea. In questi casi può essere associata la terapia con metotrexato o idrossiclorochina, utilizzabile nei casi che non rispondono al prednisone o al fine di ridurre il dosaggio dello steroide [2-6, 8-10,18,21,23-25]. Come documentato dallo studio di Roberts *et al.*, 10 su 11 pazienti con irAEs muscoloscheletrici hanno iniziato la terapia con idrossiclorochina 200-400 mg/die, ottenendo una risoluzione completa (7 casi) o il miglioramento dei sintomi (3 casi) [26].

Nello studio di Belkhir *et al.*, 3 dei 6 pazienti che hanno sviluppato AR hanno richiesto l'introduzione di idrossiclorochina 400 mg/die in 2 casi e in un caso di metotrexato 10 mg/settimana; quest'ultimo paziente ha sospeso consensualmente l'ICI per mancata risposta sull'irAE e per stabilità del cancro. In tutti e 3 i pazienti si è ottenuta una soddisfacente risposta clinica [9].

Come già riportato in precedenza, il metotrexato trova impiego sia in prima linea in associazione agli steroidi, sia qualora non si ottenesse risposta dalla terapia con prednisone dopo un adeguato incremento di dosaggio [5,18,23,24].

Nei casi di tossicità severa (grado 3-4) refrattaria alla terapia steroidea ad alte dosi sono stati utilizzati farmaci biotecnologici come gli inibitori del TNF-alfa (infliximab, anticorpo monoclonale chimerico anti-TNFalfa) o dell'IL-6 (tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato anti-recettore dell'IL-6); ne viene citato l'uso in alcuni case report e in studi retrospettivi in una piccola quota di pazienti [6,10,17,20,23,26]. In Italia questi farmaci sono approvati con altre indicazioni ma, al momento della stesura delle presenti linee guida, non sono approvati per il trattamento degli irAEs, pertanto non possono essere oggetto di raccomandazione nelle presenti linee guida e il loro impiego nell'ambito della tossicità da immunoterapia è da ritenersi off-label

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado ≥ 2 e che non rispondono alla terapia corticosteroidica, l'impiego di DMARD tradizionali (come ad es. il metotrexato) può essere preso in considerazione.	Positiva debole

QUESITO CLINICO 5

Nei pazienti che sospendono il trattamento con ICI per irAE muscoloscheletrico, il *rechallenge* con ICI dopo risoluzione dell'evento avverso è raccomandato?

Nello studio retrospettivo di Simonaggio *et al.* sono stati inclusi 93 pazienti che hanno avuto un irAE di grado 2 o superiore, al fine di valutare l'incidenza di recidiva dopo *rechallenge* con anti-PD-1/PD-L1 [28]. La scelta di riprendere o meno il trattamento immunoterapico era basata sulla decisione di un board multidisciplinare. Dopo un follow-up mediano di 14 mesi, nel complesso dei pazienti, un irAE (uguale a quello iniziale oppure di altro tipo) è stato registrato in 22 pazienti (pari al 55% del totale dei pazienti ritrattati). La gravità del secondo evento è stata sovrapponibile a quella del primo.

In 7 pazienti, l'irAE che aveva determinato l'interruzione del trattamento era di tipo artralgico (5 pazienti di grado 2, 2 pazienti di grado 3). Di questi, 6 pazienti sono stati sottoposti a *rechallenge*. Dei 6 pazienti con artralgie sottoposti a *rechallenge*, 5/6 hanno avuto lo stesso evento avverso (83%, di cui 2 hanno avuto anche un altro irAE oltre alle artralgie) e 1/6 ha avuto un altro irAE (18%).

Questi dati sembrano suggerire la possibilità di riprendere il trattamento alla risoluzione dell'irAE. Va tuttavia considerato che si tratta di uno studio retrospettivo, con importante bias di selezione dei pazienti sottoposti a *rechallenge*, e che ha incluso un numero limitato di pazienti con irAEs reumatologico di tipo muscolo-scheletrico. Va inoltre considerato che alcune evidenze suggeriscono che pazienti con malattia tumorale in risposta al momento dell'interruzione dell'ICI per tossicità, possono mantenere a lungo la risposta nonostante l'interruzione dell'ICI. Pertanto, l'opzione del *rechallenge* andrebbe discussa con il singolo paziente, tenendo in considerazione lo stato della malattia, le alternative terapeutiche disponibili e le preferenze del paziente [17].

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti che sospendono il trattamento con ICI per irAEs muscoloscheletrico, dopo risoluzione dell'evento un <i>rechallenge</i> con ICI può essere preso in considerazione in casi selezionati (previa rivalutazione multidisciplinare del caso e discussione con il paziente)	Positiva debole

QUESITO CLINICO 6

Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino vasculite, la sospensione dell'ICI e l'inizio del trattamento steroideo o con altri farmaci immunosoppressori sono raccomandati?

Nella già citata revisione sistematica di Daxini *et al.* sono stati valutati 20 casi con diagnosi confermata di vasculite, prevalentemente dei grandi vasi [7]. I farmaci che hanno determinato la complicanza vasculitica sono stati pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab, con una durata mediana dall'inizio dell'immunoterapia all'insorgenza dei sintomi di 3 mesi. In 15 casi è stato riportato il trattamento utilizzato. L'immunoterapia è

stata sospesa in 5 casi (unico provvedimento preso in un caso di neuropatia vasculitica dei vasi medi), mentre in 14 casi è stata utilizzata la terapia steroidea a dosaggi variabili, da 500 a 1000 mg/die di metilprednisolone ev per 3-5 giorni, con mantenimento orale e riduzione progressiva della dose, a 1 mg/kg o 60-80 mg totali di prednisone orale al dì con successiva riduzione della dose fino alla sospensione in 4-6 settimane.

La revisione di Crout *et al.* suggerisce una differente gestione a seconda del grado di severità della vasculite [29]: nel grado 1 viene suggerito il solo monitoraggio; nel grado 2 viene suggerita la sospensione temporanea dell'ICI fino al ritorno della tossicità a grado 1, e terapia steroidea con prednisone 0,5-1 mg/kg; nel grado 3 viene suggerita la sospensione dell'ICI e terapia steroidea con prednisone 1-2 mg/kg, da ridurre e sospendere in 4-6 settimane; nel grado 4 viene suggerita l'interruzione definitiva dell'ICI. In caso di persistenza dei sintomi è stato utilizzato infliximab. Al momento della stesura delle presenti linee guida, infliximab è approvato in Italia per altre indicazioni, ma non per il trattamento degli irAEs, pertanto non può essere oggetto di raccomandazione nelle presenti linee guida e il suo impiego nell'ambito della tossicità da immunoterapia è da ritenersi off-label.

Basandosi sul report di trattamento di altri irAEs reumatologici [2-6,8-10,18,21,23-25], nei casi di vasculite refrattaria allo steroide, possono essere presi in considerazione altri DMARD tradizionali

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino vasculite di grado G1, la prosecuzione dell'immunoterapia può essere presa in considerazione	Positiva debole
Bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino vasculite di grado ≥ 2 , la sospensione dell'immunoterapia ed il trattamento steroideo (orale o ev) dovrebbero essere presi in considerazione. <i>La terapia steroidea dovrebbe essere scalata e sospesa nell'arco di 4-6 settimane, in caso di risposta.</i>	Positiva forte
*	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino vasculite refrattaria alla terapia corticosteroidea, l'impiego di DMARD tradizionali (come ad es. il metotrexato) può essere preso in considerazione.	Positiva debole
*	Nei pazienti che hanno sospeso ICI per vasculite di grado ≤ 2 , il ripristino dell'ICI può essere preso in considerazione in casi selezionati, dopo regressione della tossicità ad un grado 1 o inferiore	Positiva debole

* opinione espressa dal panel

Bibliografia

1. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1751-1763.
2. Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, Anwar H, Dimitrakopoulou-Strauss A, Weber TF, Enk A, Lorenz HM, Hassel JC. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. *Cancer Immunol Immunother*. 2018 Feb;67(2):175-182.

3. Lidar M, Giat E, Garelick D, Horowitz Y, Amital H, Steinberg-Silman Y, Schachter J, Shapira-Frommer R, Markel G. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev*. 2018 Mar;17(3):284-289.
4. Le Burel S, Champiat S, Mateus C, Marabelle A, Michot JM, Robert C, Belkhir R, Soria JC, Laghouati S, Voisin AL, Fain O, Mékinian A, Coutte L, Szwebel TA, Dunogeant L, Lioger B, Luxembourger C, Mariette X, Lambotte O. 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 Sep;82:34-44.
5. Kostine M, Rouxel L, Barnette T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, Dousset L, Pham-Ledard A, Prey S, Beylot-Barry M, Daste A, Gross-Goupil M, Lallier J, Ravaud A, Forcade E, Bannwarth B, Truchetet ME, Richez C, Mehsen N, Schaeffer T; FHU ACRONIM. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;77(3):393-398.
6. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, Le DT, Lipson EJ, Naidoo J, Zheng L, Bingham CO 3rd, Shah AA. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Dec;48(3):553-557.
7. Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep;37(9):2579-2584.
8. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 16;168(2):121-130.
9. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, Leary A, Voisin AL, Pontoizeau C, Coutte L, Pertuiset E, Mouterde G, Fain O, Lambotte O, Mariette X. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis* 2017 Oct;76(10):1747-1750.
10. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias A, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017 Mar 20;3(1):e000412.
11. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.
12. 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; National Comprehensive Cancer Network. 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.
13. DeJaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):636-643.
14. Crout TM, Lennep DS, Kishore S, Majithia V. Systemic Vasculitis Associated With Immune Check Point Inhibition: Analysis and Review. *Curr Rheumatol Rep* 2019 May 21;21(6):28.
15. Mooradian MJ, Nasrallah M, Gainor JF, Reynolds KL, Cohen JV, Lawrence DP, Miloslavsky EM, Kohler MJ, Sullivan RJ, Schoenfeld SR. Musculoskeletal rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: A single center experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Jun;48(6):1127-1132.
16. Mitchell EL, Lau PKH, Khoo C, Liew D, Leung J, Liu B, Rischin A, Frauman AG, Kee D, Smith K, Brady B, Rischin D, Gibson A, Mileskin L, Klein O, Weickhardt A, Arulananda S, Shackleton M, McArthur G, Östör A, Cebon J, Solomon B, Buchanan RR, Wicks IP, Lo S, Hicks RJ, Sandhu S. Rheumatic immune-related adverse events secondary to anti-programmed death-1 antibodies and preliminary analysis on the impact of corticosteroids on anti-tumour response: A case series. *Eur J Cancer*. 2018 Dec;105:88-102.
17. Martini DJ, Hamieh L, McKay RR, Harshman LC, Brandao R, Norton CK, Steinharter JA, Krajewski KM, Gao X, Schutz FA, McGregor B, Bossé D, Lalani AA, De Velasco G, Michaelson MD, McDermott DF, Choueiri TK. Durable Clinical Benefit in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Who Discontinue PD-1/PD-L1 Therapy for Immune-Related Adverse Events. *Cancer Immunol Res*. 2018 Apr;6(4):402-408.
18. Gediz F, Kobak S. Immune checkpoint inhibitors-related rheumatic diseases: what rheumatologist should know? *Curr Rheumatol Rev* 2019 Jan 18.
19. Smith MH, Bass AR. Arthritis After Cancer Immunotherapy: Symptom Duration and Treatment Response. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019 Mar;71(3):362-366.

20. Lee J, Graham A, Sion A. Evaluation of arthralgias in adult oncology patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Jan 16.
21. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, Lipson EJ, Bleich KB, Shah AA, Naidoo J, Brahmer JR, Le D, Bingham CO 3rd. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017 Jan;76(1):43-50.
22. Pundole X, Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Arthritis risk with immune checkpoint inhibitor therapy for cancer. *Curr Opin Rheumatol* 2019 May;31(3):293-299
23. Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP, Mille E, Berger F, Heppt M, Goldscheider I, Kauffmann-Guerrero D, Huber RM, Dechant C, Berking C, Schulze-Koops H, Skapenko A. Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. *RMD Open.* 2018 Aug 17;4(2):e000714.
24. Ornstein MC, Calabrese C, Wood LS, Kirchner E, Profusek P, Allman KD, Martin A, Kontzias A, Grivas P, Garcia JA, Calabrese LH, Rini BI. Myalgia and Arthralgia Immune-related Adverse Events (irAEs) in Patients With Genitourinary Malignancies Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Genitourin Cancer.* 2019 Jun;17(3):177-182.
25. Moreira A, Loquai C, Pföhler C, Kähler KC, Knauss S, Heppt MV, Gutzmer R, Dimitriou F, Meier F, Mittel-Rink H, Schuler G, Terheyden P, Thoms KM, Türk M, Dummer R, Zimmer L, Schröder R, Heinzerling L. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* 2019 Jan;106:12-23.
26. Roberts J, Smylie M, Walker J, Basappa NS, Chu Q, Kolinsky M, Lyddell C, Ye C. Hydroxychloroquine is a safe and effective steroid-sparing agent for immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019 May;38(5):1513-1519.
27. Kim ST, Tayar J, Trinh VA, Suarez-Almazor M, Garcia S, Hwu P, Johnson DH, Uemura M, Diab A. Successful treatment of arthritis induced by checkpoint inhibitors with tocilizumab: a case series. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):2061-2064..
28. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, Cengizalp G, Vozy A, Laparra A, Varga A, Hollebecque A, Champiat S, Marabelle A, Massard C, Lambotte O. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2019 Jun 6.
29. Crout TM, Lennep DS, Kishore S, Majithia V. Systemic Vasculitis Associated With Immune Check Point Inhibition: Analysis and Review. *Curr Rheumatol Rep* 2019 May 21;21(6):28.

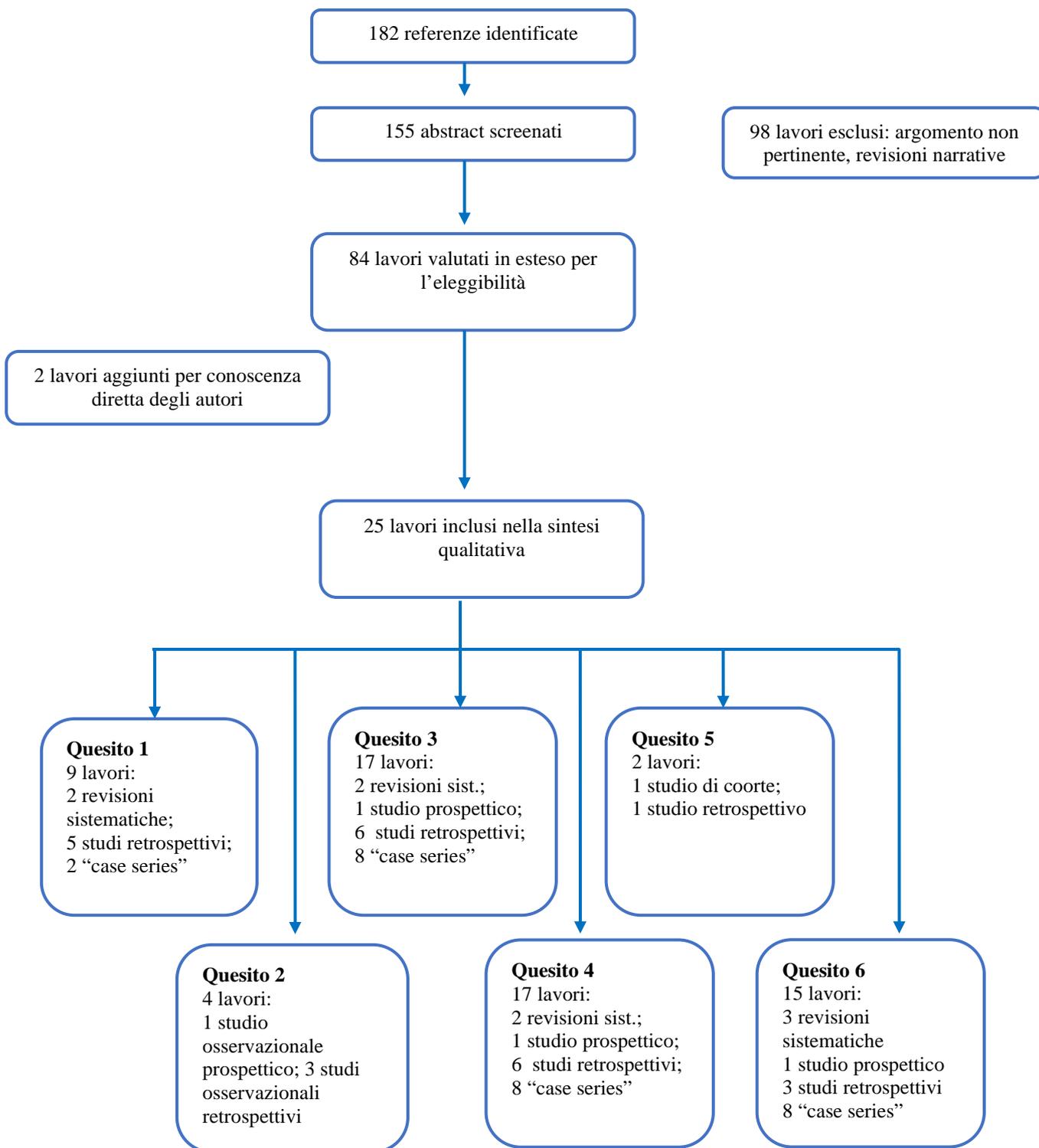
Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA

STRINGA DI RICERCA

(“Neoplasms” [Mesh] OR “cancer”* [tiab] OR “tumor”* [tiab]) OR carcinoma AND (“checkpoint inhibitor”* [tiab] OR “Immune checkpoint inhibitor”* [Tiab] OR “checkpoint blockade” [tiab] OR “immune checkpoint blockade” [Tiab] OR “checkpoint inhibition” [tiab] OR “immune checkpoint inhibition” [tiab] OR “anti-CTLA4” [tiab] OR “anti-CTLA-4” [tiab] OR CTLA4 blocker* OR “CTLA-4 blocker”* [Tiab] OR “CTLA4 blockade” [tiab] OR “CTLA-4 blockade” [tiab] OR “CTLA4 inhibition” [tiab] OR “CTLA-4 inhibition” [tiab] OR “anti-PD1” [tiab] OR “anti-PD-1” [tiab] OR “PD1 blocker”* [tiab] OR “PD-1 blocker”* [Tiab] OR “PD1 inhibition” [tiab] OR “PD-1 inhibition” [tiab] OR “PDL1 blockade” [Tiab] OR “PD-L1 blockade” [Tiab] OR “anti-PDL1” [tiab] OR “anti-PD-L1” [tiab] OR “PDL1 blocker”* [tiab] OR “PD-L1 blocker”* [Tiab] OR “nivolumab” [MeSH] OR “nivolumab” [tiab] OR “Opdivo” [tiab] OR “pembrolizumab” [Supplementary concept] OR “pembrolizumab” [tiab] OR “Keytruda” [tiab] OR “ipilimumab” [MeSH] OR “ipilimumab” [tiab] OR “Yervoy” [tiab] OR “atezolizumab” [Supplementary concept] OR “atezolizumab” [tiab] OR “Tecentriq” [tiab] OR “durvalumab” [Supplementary concept] OR “durvalumab” [tiab] OR “Imfinzi” [tiab] OR “avelumab” [Supplementary Concept] OR “avelumab” [tiab] OR “Bavencio” [tiab]) AND (“Arthritis” [Mesh] OR “arthritis” [Tiab] OR “Arthralgia” [Mesh] OR “Arthralgias” [Mesh] OR “arthralgia” [tiab] OR “rheumatologic toxicity” [tiab] OR “rheumatologic adverse event”* [tiab] OR rheumatologic complications OR “Vasculitis” [Mesh] OR “Myositis” [Mesh] OR “myositis” [tiab] OR “musculoskeletal toxicity” [tiab] OR “musculoskeletal adverse event”* [tiab] OR “inflammatory arthritis” [Tiab] OR “polymyalgia” [tiab] OR “Polymyalgia rheumatica” [Mesh]) AND (“Steroids” [MeSH] OR steroids OR corticosteroids OR corticosteroid [Mesh] OR “corticosteroid” [Tiab] OR “prednisolone” [MeSH] OR prednisolone OR “methylprednisolone” [MeSH] OR methylprednisolone OR “Cortisone” [MeSH] OR cortisone OR “Prednisone” [MeSH] OR prednisone OR “Hydrocortisone” [MeSH] OR hydrocortisone OR “Dexamethasone” [MeSH] OR “dexamethasone” [Tiab] OR “steroidal therapy” [Tiab] OR “steroidal

treatment" [Tiab] OR "management" [Tiab] OR "treatment" [Tiab] OR "plasmapheresis" [Tiab] OR "mycophenolate" [Tiab] OR "immunosuppressive drug"* [Tiab] OR "immunosuppressive therapy" [Tiab] OR "Steroids" [MeSH] OR steroids OR "prednisolone" [MeSH] OR prednisolone OR "methylprednisolone" [MeSH] OR methylprednisolone OR "Cortisone" [MeSH] OR cortisone OR "Prednisone" [MeSH] OR prednisone OR "Hydrocortisone" [MeSH] OR hydrocortisone OR "Dexamethasone" [MeSH] OR "dexamethasone" [Tiab] OR "steroidal therapy" [Tiab] OR "steroidal treatment" [Tiab] OR "management" [Tiab] OR "treatment" [Tiab] OR "plasmapheresis" [Tiab] OR "mycophenolate" [Tiab] OR "immunosuppressive drug"* [Tiab] OR "immunosuppressive therapy" [Tiab])

FLOW-CHART PRISMA



13. Tossicità oculare

13.1 Epidemiologia

La tossicità oculare in corso di immunoterapia è rara e si verifica in meno del 1% dei pazienti trattati [1-4]; in generale sembra essere più frequente con gli anti-CTLA-4 e con la combinazione di anti PD-1 e anti-CTLA-4, rispetto alla monoterapia con anti-PD-1/anti-PD-L1 [5].

Questo tipo di tossicità può essere essenzialmente suddivisa in due gruppi principali, cioè le alterazioni di tipo infiammatorio (uveiti, episcleriti, blefariti), più frequenti, e le malattie della coroide e retina (neovascolarizzazione coroideale e retinopatia), più rare. Gli eventi avversi oculari infiammatori più frequentemente segnalati comprendono le uveiti e la secchezza oculare [1], con un range di incidenza nei diversi lavori dal 0,3% al 6% per le uveiti e dal 1,2% al 24,2% per la secchezza oculare; si tratta quasi sempre di tossicità di grado 1-2 [1] e il tempo medio di insorgenza dall'inizio dell'immunoterapia è di circa 2 mesi [3].

A queste tossicità si aggiungono case reports di tossicità oculari più rare, come sindrome di Vogt-Kojanagi-Harada, retinopatia melanoma associata, corio-retinopatia, neovascolarizzazione coroidale [6-12]. Di recente sono stati pubblicati 3 casi di effusione uveale, che non erano mai stati descritti in precedenza [13].

13.2 Quadri clinici e iter diagnostico

I sintomi di presentazione sono in genere aspecifici e non differenti da alterazioni oculari che si possono verificare anche non in corso di immunoterapia; essi possono comprendere: vista offuscata, fotofobia, alterazioni nella visione dei colori, scotomi, gonfiore, dolore nei movimenti degli occhi. Alla comparsa di segni/sintomi oculari, è utile effettuare un primo esame dell'occhio, volto a rilevare segni di infiammazione, edema, alterazioni pupillari, alterazioni nel movimento e a valutare l'opportunità di eseguire un consulto specialistico oftalmologico, con la valutazione dell'acuità visiva, della percezione dei colori, della reattività pupillare, del fondo dell'occhio [1-4].

Per quanto riguarda la diagnosi della tossicità oculare, le linee guida ASCO suggeriscono di valutare, sotto guida specialistica oculistica, i seguenti accertamenti:

- Valutazione dell'acuità visiva in ciascun occhio separatamente
- Valutazione della visione dei colori
- Test del riflesso rosso
- Valutazione diametro, forma e reattività pupillare
- Esame del fundus
- Ispezione della camera anteriore

Nel presente capitolo verrà analizzata in dettaglio l'uveite, tossicità oculare tra le più frequentemente riportate in corso di immunoterapia a richiedere un trattamento.

Uveite

È l'infiammazione della tonaca media dell'occhio, di cui può essere interessata la parte anteriore (uveite anteriore o iridociclite), quella posteriore (uveite posteriore o coroidite), quella intermedia o tutta l'uvea (panuveite).

Il paziente può presentare dolore, fotofobia, lacrimazione e annebbiamento visivo. All'esame obiettivo si può osservare iperemia congiuntivale; all'esame mediante lampada a fessura si può rilevare iperemia congiuntivale per congestione vasale, edema corneale, fino a quadri più gravi di cheratopatia. Nelle uveiti posteriori il paziente può presentare anche miodesopsia, scotomi e all'esame obiettivo può essere presente un'essudazione vitreale, con alterazioni corioretiniche e un quadro di vasculite retinica [14-20].

La gravità segue la definizione per gradi secondo i criteri del CTCAE e in genere nelle case series pubblicate si segue la versione 4.03 [21]. La versione aggiornata nel 2017 dei criteri CTCAE [22] apporta diversi cambiamenti nel grading dell'uveite (Tabella 13.1).

Tabella 13.1 – Grading dell'uveite secondo NCI-CTCAE v. 4.03 e v. 5.0 [21,22]

	G1	G2	G3	G4
Uveite CTCAE 4.03	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica	Uveite anteriore; indicato intervento medico	uveite posteriore o pan-uveite;	Cecità (acuità visiva 20/200 piedi* o inferiore) nell'occhio affetto.
Uveite CTCAE 5.0	Uveite anteriore con tracce di cellule	uveite anteriore con cellule 1+ o 2+;	uveite anteriore con cellule 3+ o superiore; uveite intermedia, posteriore o pan-uveite;	Acuità visiva adeguata correzione nell'occhio affetto 20/200 piedi* o inferiore

* corrispondente a 1/10 secondo la scala decimale

13.2 Gestione dell'uveite

Riguardo al trattamento dell'uveite, diverse revisioni sul trattamento della tossicità da ICI hanno considerato anche la tossicità oculare, sottolineandone la rarità e suggerendo quindi un trattamento impostato seguendo le indicazioni generali in base al grado di tossicità, analogo agli altri tipi di tossicità da ICI [23-26]; alle stesse conclusioni sono giunte le revisioni che hanno valutato in maniera più specifica la tossicità oculare da ICI [3-5]. Si ricorre all'impiego di lacrime artificiali ed un monitoraggio stretto nel grado 1, introducendo la terapia steroidea (topica e/o sistemica) per i gradi superiori, in accordo con lo specialista oftalmologo.

Nei gradi 1-2 si assiste solitamente ad una rapida risoluzione del quadro clinico; nelle tossicità di grado più elevato sono segnalati casi di persistenza di disturbi oculari/deficit visivi.

Anche riguardo all'atteggiamento nei confronti della prosecuzione o sospensione dell'immunoterapia, le revisioni della letteratura suggeriscono un comportamento analogo a quello adottato per altri tipi di tossicità da ICI [3-5, 23-26], cioè la sospensione definitiva per le tossicità di grado 3-4 e per quelle di grado 2 che non migliorano dopo trattamento.

Per quanto riguarda l'impiego di altri farmaci immunosoppressori, nei casi di tossicità non responsive alla terapia steroidea, esistono solo sporadiche segnalazioni, principalmente con infliximab, nel trattamento di patologie oculari non necessariamente indotte da immunoterapia [27, 28]. Si sottolinea, peraltro, che tali farmaci non sono approvati e rimborsati in Italia per la specifica indicazione del trattamento della tossicità da ICI.

Di seguito verranno analizzati più in dettaglio il possibile trattamento dell'uveite da ICI e l'atteggiamento riguardo alla ripresa dell'immunoterapia, in base ai lavori specifici pubblicati in letteratura che hanno incluso i casi di uveite da ICI.

QUESITO CLINICO 1

In pazienti con uveite da ICI, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Di seguito verranno analizzati i lavori selezionati per rispondere al quesito, focalizzando l'attenzione sull'atteggiamento nei riguardi della sospensione dell'immunoterapia.

Uno dei lavori maggiori è la revisione sistematica di Abdel-Raman *et al.* del 2017, che ha preso in considerazione 11 studi prospettici (selezionati fino a giugno 2016) in cui veniva riportata la tossicità oculare a possibile genesi immuno-correlata secondo il giudizio degli investigatori [1].

Sono stati inclusi in totale 4.965 pazienti, trattati con ipilimumab (2 studi di fase III), nivolumab (2 studi di fase I e 1 studio di fase II), tremelimumab (1 studio di fase III) e pembrolizumab (3 studi di fase I e 2 studi di fase II). La tossicità riportata includeva: uveite (in 7 studi), secchezza oculare (in 3 studi) e tossicità oculare non specificata (in 1 studio). Nessuno di questi studi riportava specificatamente l'incidenza dell'infiammazione oculare. Il trattamento viene analizzato selezionando alcuni pazienti tratti dagli studi inclusi, per un totale di 10 pazienti, affetti da uveite ICI-relata: 4 uveiti anteriori, 3 uveiti anteriori ma bilaterali, 1 uveite posteriore, 1 uveite di grado 2, 1 panuveite. In 2 casi viene specificato che il trattamento con ICI è stato interrotto; per 1 di questi casi viene riportata la completa risoluzione della tossicità.

Nel 2018 Dalvin *et al.* hanno pubblicato una revisione [2] sui casi di tossicità oculare in corso di immunoterapia riportati in letteratura dal 1990 al 2017, compresa l'uveite; vengono riportati casi in corso di terapia con ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab e durvalumab. In tutto sono stati raccolti 24 casi di uveite (18 anteriore, 3 posteriore, 3 panuveite); alcuni di questi pazienti sono stati analizzati anche nei lavori di Abdel-Raman e Zimmer [1,4]. Non viene specificato per i singoli casi l'atteggiamento nei confronti dell'immunoterapia (sospensione verso prosecuzione), ma nella discussione finale viene affermato dagli autori che dovrebbe essere effettuata un'attenta valutazione caso per caso e che l'immunoterapia deve essere sospesa in caso di effetti collaterali gravi.

Nella revisione di Antoun *et al.* [3] sulla tossicità oculare e orbitaria da ICI, sono raccolti 13 casi di uveite, ma si tratta degli stessi casi presentati nei lavori di Abdel-Raman, Dalvin e Papavasileiou [1,2,15].

Nello studio di Zimmer *et al.* [4] sono stati raccolti retrospettivamente i casi dei pazienti che hanno presentato tossicità oculare (oltre a pazienti che abbiano presentato tossicità respiratoria, neurologica, muscoloscheletrica e cardiaca) in corso di ICI con nivolumab o pembrolizumab in 15 centri di Germania e Svizzera. Sono stati inclusi 426 pazienti affetti da melanoma, per un totale di 242 irAEs in 138 pazienti; di questi, 8 pazienti hanno presentato tossicità oculare, di cui 3 uveite (un grado 1 e due grado 2). Non viene specificato in dettaglio che cosa è stato deciso riguardo all'immunoterapia; nella discussione conclusiva viene riportato che l'immunoterapia è stata sospesa temporaneamente in tutti i casi di tossicità severa, ma che spesso è stato possibile riprenderla.

In una raccolta di 7 casi [15] di tossicità oculare in corso di terapia con ipilimumab (non inclusi nella revisione di Abdel-Raman), pubblicata da Papavasileiou *et al.* nel 2016, 4 pazienti hanno presentato infiammazione orbitale, 2 uveite, 1 cheratite ulcerativa periferica. L'ipilimumab è stato sospeso in 4 dei 7 casi; in 3 casi (2 con uveite e 1 con infiammazione orbitaria) ipilimumab è stato ripreso, ma i sintomi si sono ripresentati in 2 su 3 pazienti; il terzo paziente ha presentato una colite che ha richiesto la sospensione definitiva della terapia. In 6 pazienti su 7 si è avuta la completa risoluzione dei disturbi oculari.

Nel 2019 Sun *et al.* [16] hanno pubblicato una raccolta di 15 pazienti con uveite da ICI provenienti da 7 istituzioni americane, raccolti tramite una survey distribuita a specialisti membri dell'American Uveitis Society (AUS). Di tali pazienti, 13 erano affetti da melanoma, 1 da carcinoma dell'endometrio e 1 da linfoma non Hodgkin. Su 15 pazienti, 4 avevano ricevuto ipilimumab, 6 la combinazione ipilimumab+nivolumab, 2 nivolumab e 3 pembrolizumab. Tredici su 15 hanno presentato una uveite bilaterale e in 3 casi il dato viene riportato come non applicabile; come tipo di uveite, in 6 casi si è trattato di uveite anteriore, in 1 caso di uveite anteriore e intermedia, in 1 caso uveite posteriore, 6 casi avevano panuveite e in 1 caso si trattava in realtà di neurite ottica. La gravità viene riportata come lieve o moderata. Non viene specificato il comportamento relativo alla sospensione o meno dell'ICI, tranne in 1 caso in cui

viene specificato che aveva ripreso l'ICI e in cui si è avuta una recidiva dell'uveite. Nella discussione viene detto che lo sviluppo di un'uveite non è di per sé una controindicazione alla prosecuzione dell'ICI, perché la maggior parte dei casi regredisce velocemente con la terapia (in media dopo circa 20 giorni); la ripresa dell'ICI va valutata caso per caso, considerando che, in generale, le recidive di uveite sono rare e si verificano per lo più in pazienti sottoposti a ICI da lungo tempo.

Nel 2019, Whist *et al.* [17] hanno pubblicato uno studio retrospettivo multicentrico, che ha raccolto i casi di uveite valutati dagli oftalmologi, in pazienti australiani affetti da melanoma avanzato, trattati sia con terapia target (BRAF inibitori con/senza MEK inibitori), sia con immunoterapia (anti-PD-1, anti-CTLA-4). In totale sono stati raccolti 22 pazienti; di questi, 9 hanno ricevuto solo immunoterapia. Di questi 9 pazienti, 1 aveva ricevuto pembrolizumab (ed ha sviluppato una panuveite con effusione coroideale), 2 nivolumab (riportando una uveite anteriore), 1 ipilimumab (sviluppando una uveite anteriore), 4 nivolumab e ipilimumab (3 hanno presentato un'uveite anteriore; 1 un'uveite anteriore, poi intermedia, con edema maculare), 1 ipilimumab e pembrolizumab (riportando un'uveite anteriore). Uno solo di questi casi viene analizzato nel dettaglio in maniera descrittiva. Non viene riportato in dettaglio l'atteggiamento riguardo la sospensione dell'ICI; nel caso analizzato in maniera descrittiva, l'immunoterapia era già stata sospesa a causa di un'epatite. Nella discussione conclusiva, gli autori sottolineano che il lavoro non è sufficiente per arrivare ad una decisione univoca, che deve necessariamente prendere in considerazione molteplici fattori.

Nel 2017 Conrady *et al.* hanno pubblicato una case series di 7 pazienti affetti da uveite in corso di ICI, identificati tramite un'analisi retrospettiva in 3 centri di riferimento oftalmologici americani [18]. Tre pazienti avevano ricevuto pembrolizumab per melanoma, 2 nivolumab (2 per melanoma ed uno per adenocarcinoma del polmone), 1 nivolumab+ipilimumab per melanoma, 1 atezolizumab per adenocarcinoma del colon. Erano tutte uveiti diffuse con coinvolgimento retinico più o meno evidente. L'atteggiamento nei riguardi dell'immunoterapia viene riportato solo per 2 pazienti: in un caso è stata sospesa all'insorgenza dei sintomi oculari; nel secondo caso, dopo l'insorgenza dei primi sintomi, il paziente ha ricevuto altre 2 dosi di immunoterapia, con un peggioramento della tossicità oculare che poi non ha recuperato, nonostante sia stata effettuata terapia con steroidi sistemici (metilprednisolone).

Nel 2016, Fierz *et al.* hanno pubblicato una piccola serie di 3 casi [19] di infiammazione oculare in corso di terapia per melanoma, raccolti nel loro istituto di oftalmologia in Svizzera; in 2 casi si trattava di ICI (ipilimumab in un caso e nivolumab nell'altro). Nel primo paziente ipilimumab è stato sospeso; nel secondo caso nivolumab era stato appena sospeso per progressione della malattia quando è stata diagnosticata l'infiammazione uveale. In entrambi i casi si è avuta la completa risoluzione della tossicità.

Nel 2019, Venkat *et al.* [20] hanno pubblicato una piccola raccolta casi retrospettiva monocentrica di pazienti affetti da melanoma, che hanno sviluppato uveite in corso di terapie oncologiche (terapia target o ICI); sono stati identificati 5 pazienti dal 2017 al 2019, di cui 3 avevano ricevuto la sola ICI (1 paziente nivolumab+ipilimumab, sviluppando una panuveite; 1 paziente nivolumab seguito da pembrolizumab e ipilimumab+nivolumab, riportando una uveite anteriore; 1 paziente atezolizumab, con una uveite posteriore e cheratite). Riguardo all'atteggiamento nei riguardi dell'ICI, nei primi 2 pazienti l'immunoterapia è stata proseguita, mentre la terza paziente ha scelto la sospensione definitiva.

Nonostante il livello molto basso della qualità delle evidenze a sostegno della sospensione del trattamento con ICI in caso di uveite di grado ≥ 2 , il panel ritiene che vada privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, esprimendo una raccomandazione positiva forte riguardo la sospensione del trattamento.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	In pazienti con uveite da ICI di grado 1, la prosecuzione del trattamento con ICI può essere presa in considerazione.	Positiva debole
Molto bassa	In pazienti con uveite da ICI di grado ≥ 2 , la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione.	Positiva forte
*	In pazienti con uveite da ICI che hanno ottenuto la risoluzione dell'evento avverso, il rechallenge con ICI può essere preso in considerazione, solo in casi selezionati di tossicità di grado 1-2.	Positiva debole

* opinione espressa dal panel

QUESITO CLINICO 2

In pazienti con uveite da ICI, un trattamento con steroidi è raccomandato

Per questo quesito verranno presi in considerazione gli stessi lavori già utilizzati per il quesito precedente, focalizzando l'attenzione sul trattamento effettuato in caso di uveite.

Nella revisione sistematica di Abdel-Raman *et al.* del 2017 [1], nei 10 pazienti con uveite, è stato utilizzato un trattamento con steroidi topici in 6 casi (in 4 casi viene specificato che si tratta di prednisolone acetato; in 2 casi è stato associato a midriatici); in 2 casi sono stati impiegati steroidi intraoculari; in 2 casi steroidi per via sistemica (uno dei due pazienti aveva anche un'ipofisite). L'esito del trattamento viene riportato solo per 2 pazienti e in entrambi i casi vi è stata una completa risoluzione dell'uveite.

Nella revisione di Dalvin *et al.* [2] viene riportato l'impiego di steroidi topici (in genere prednisolone acetato, più raramente desametasone), in alcuni casi intraoculari o per via sistemica (prednisone, metilprednisolone). Non viene riportato l'esito del trattamento.

Come già detto, nel lavoro di Antoun *et al* [3], vengono raccolti gli stessi casi presentati nei lavori di Abdel-Raman, Dalvin e Papavasileiou, trattati con steroidi topici o sistemici, con risoluzione del quadro clinico [1,2,15].

Nel lavoro di Zimmer *et al* [4] tutti e 3 i pazienti sono stati trattati con steroidi topici con completa risoluzione del quadro.

Nella raccolta di 7 casi [15] pubblicata da Papavasileiou *et al.* sono stati utilizzati steroidi topici (in genere prednisolone acetato) e, in caso di non beneficio o nei casi giudicati più gravi, sono stati impiegati steroidi per via sistemica (prednisone per os, metilprednisolone ev). In 6 pazienti su 7 si è avuta la completa risoluzione dei disturbi oculari.

Nel lavoro di Sun *et al.* [16] il trattamento ha previsto steroidi topici (difluprednato, triamcinolone, prednisolone acetato) e in 3 casi sono stati necessari steroidi per os (prednisone). Nella maggioranza dei casi si è avuta una rapida e completa risoluzione dei sintomi (in massimo 20 giorni); in 1 caso (in cui viene specificato che l'ICI era stato ripreso) si è avuta una recidiva dell'uveite; 1 paziente si è rivelato non responsivo agli steroidi topici; 1 paziente ha avuto un miglioramento ma non una risoluzione completa dopo 3 mesi di steroidi topici; 1 paziente ha presentato il glaucoma come complicanza della terapia steroidea.

Nel lavoro di Whist *et al.* [17] il trattamento steroideo ha previsto l'utilizzo di steroidi topici in 5 casi; topici e sistemici (per os o ev) in 4 casi, di cui in 2 casi anche intravitreali e in 1 caso sono stati usati anche infliximab e micofenolato. In 6 casi il paziente ha presentato solo il singolo episodio motivo del consulto oftalmologico; in 3 casi il disturbo è diventato cronico o recidivante.

Nelle serie di 7 casi pubblicata da Conrady *et al.* [18], tutti con tossicità di grado elevato, 1 paziente è stato trattato con steroidi topici, 1 con steroidi topici e intravitreali, 2 con steroidi per os, 1 con steroidi ev e per os, 2 con steroidi topici e sistemici. La tossicità si è risolta in 6 casi su 7.

Nei casi pubblicati da Fierz *et al.* [19], il primo paziente è stato trattato con prednisolone acetato topico 1% e prednisone per os (1 mg/kg); il secondo caso è stato trattato con steroidi topici. In entrambi i casi si è avuta la completa risoluzione della tossicità.

Nella casistica di Venkat *et al.* [20] in tutti e 3 i casi è stata utilizzata solamente terapia steroidea topica: prednisolone acetato 1% in tutti e 3 i casi; nel primo caso anche difluprednato (anche come mantenimento) e nel terzo caso è stata usata anche terapia antibiotica locale e steroidi intravitreali. In tutti e 3 i casi si è avuta la risoluzione della tossicità.

Nonostante il livello molto basso della qualità delle evidenze disponibili a sostegno della terapia steroidea per il trattamento dell'uveite da ICI, il panel ritiene che la facile reperibilità degli steroidi, la loro maneggevolezza e l'assenza di valide alternative terapeutiche giustifichino la raccomandazione positiva forte al loro impiego.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	<p>In pazienti con uveite da ICI, il trattamento steroideo dovrebbe essere preso in considerazione.</p> <p><i>La terapia steroidea dovrebbe essere cominciata previa consulenza oculistica, e può prevedere steroidi per via topica nei casi di grado 1-2, e steroidi per via sistemica nei casi di grado 3-4.</i></p>	Positiva forte

Bibliografia

1. Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrusch U, et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17: 387-94.
2. Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, et al. Checkpoint inhibitor immune therapy: systemic indications and ophthalmic side effects. *Retina* 2018; 38: 1063-78.
3. Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side effect of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol* 2016; 28: 288-94.
4. Zimmer L, Goldinger SM, Hoffman L, et al. Neurologic, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side effects of anti PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60: 210-25.
5. Ji hh, Tang X-W, Dong Z, et al. Adverse events profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD1 monoclonal antibodies alone or in combination: analysis of spontaneous reports submitted to FAERS..
6. Emens LA, Davis SL, Olivier SCN, et al. Association of cancer immunotherapy with acute macular neuroretinopathy and diffuse retinal venulitis. *Jama Ophtalmol* 2019; 137: 96-100.
7. Tamura T, Akimoto E, Matsumoto C, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome induced by pembrolizumab in a patient with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13:1606-1607.
8. Witmer MT, Treatment of ipilimumab-induced Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome with oral dexamethasone. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017; 48: 928-931.
9. Moantopulos D, Kendra KL, Letson AD, et al. Bilateral choroidopathy and serous retinal detachments during ipilimumab treatment for cutaneous melanoma. *JAMA Ophtalmol* 2015; 133: 965-67.
10. Abu Samra K, Valdes-Navarro M, Lee S, et al. A case of bilateral uveitis and papillitis in a patient treated with pembrolizumab. *Eur J Ophthalmol* 2016; 26: e46-e48.

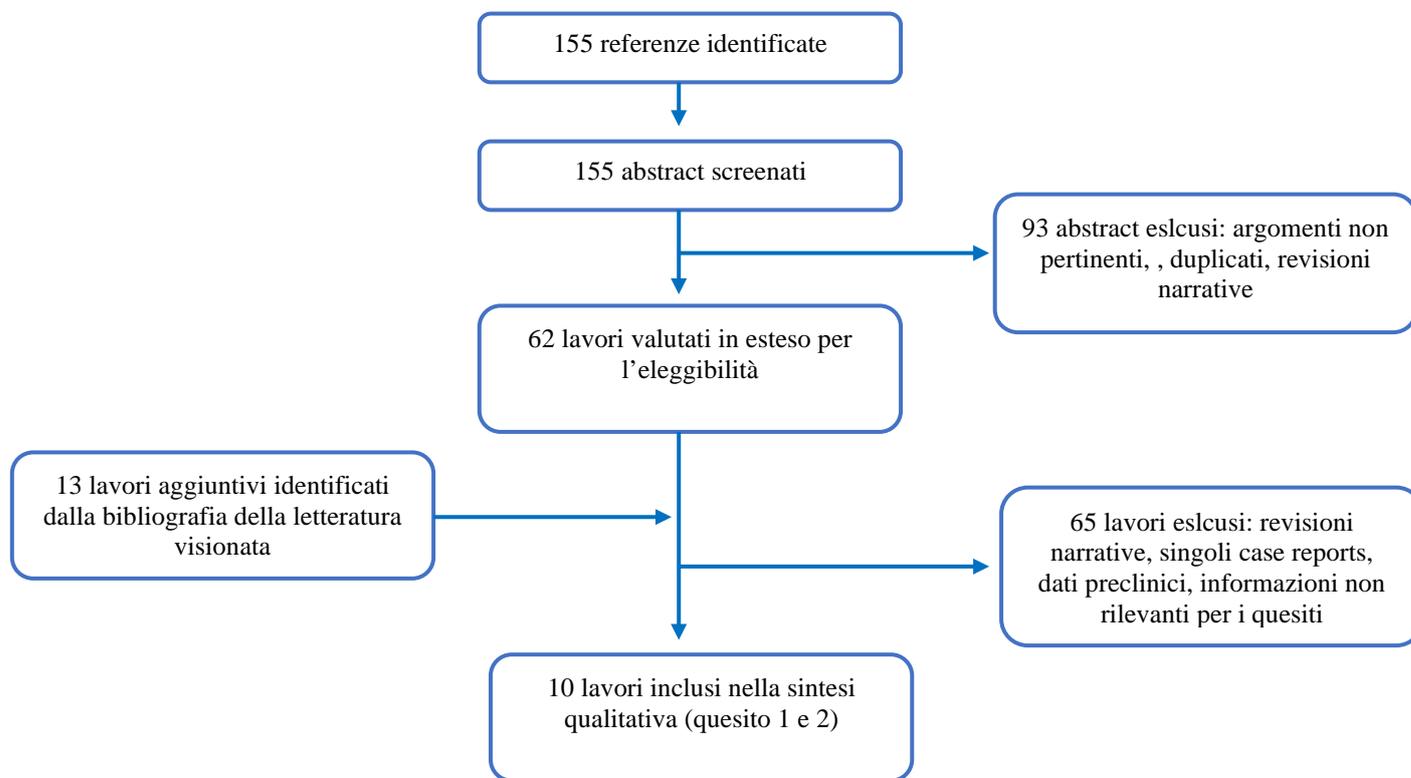
11. Bricout M, Petre A, Amini-Adle M, et al. Vogt-Koyanagi-Harada-like Syndrome Complicating Pembrolizumab Treatment for Metastatic Melanoma. *J Immunother* 2017; 40: 77-8.
12. Modjtahedi BS, Maibach H, Park S, et al. Multifocal bilateral choroidal neovascularization in a patient on ipilimumab for metastatic melanoma. *Cutan Ocul Toxicol* 2013; 32: 341-43.
13. Thomas M, Armenti ST, Ayres MB, and Demirci H. Uveal Effusion After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Jama Ophthalmol* 2018; 136: 553-56.
14. Baraibar I, Melero I, Ponz-Sarvisé M, et al. Safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and PD-L1) in Cancer. *Drug Saf* 2019; 42: 281-94.
15. 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: 140-46.
16. Sun MM, Levinson RD, Filipowicz A, et al. Uveitis in patients treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint blockade inhibition. *Ocular Immunol Inflamm* 2019; 0: 1-11.
17. Whist E, Symes RJ, Chang Jh, et al. Uveitis caused by treatment for malignant melanoma: a case series. *Retin Cases Brief Rep* 2019; doi: 10.1097/ICB.0000000000000876. [Epub ahead of print].
18. Conrady CD, Laroche M, Pecun P, et al. Checkpoint inhibitor-induced uveitis: a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256: 187-91.
19. Fierz FC, Meier F, Chaloupka K, Böni C. Intraocular inflammation associated with new therapies for Cutaneous Melanoma – Case Series and Review. *Klin Monatsbl Augenheilkd*.2016;233(04):540-4.
20. Venkat AG, Arepalli S, Sharma S, et al. Local therapy for cancer therapy-associated uveitis: a case series and review of the literature. *Br J Ophthalmol* 2019; doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314403. [Epub ahead of print].
21. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda: National Cancer Institute; 2010.
22. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.
23. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27: 559-574.
24. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune check-point inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51-60.
25. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54: 139-48.
26. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:49. doi: 10.3389/fphar.2017.00049.
27. Doctor P, Sultan A, Syed S, et al. Infliximab for the treatment of refractory scleritis. *Br J Ophthalmol* 2008; 94: 579-83.
28. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics* 2014; 8: 67-81.

Stringa di ricerca e flow-chart PRISMA

STRINGA DI RICERCA

(("uveitis"[MeSH Terms] OR "uveitis"[All Fields]) AND immunotherapy[Title/Abstract]) OR (((((ocular[All Fields] AND side[All Fields] AND effect[All Fields] AND immune[All Fields] AND ("cell cycle checkpoints"[MeSH Terms] OR "cell"[All Fields] AND "cycle"[All Fields] AND "checkpoints"[All Fields]) OR "cell cycle checkpoints"[All Fields] OR "checkpoint"[All Fields]) AND ("antagonists and inhibitors"[Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields])) OR (ocular[All Fields] AND side[All Fields] AND effect[All Fields] AND ("immunotherapy"[MeSH Terms] OR "immunotherapy"[All Fields]))) OR ((("uveitis"[MeSH Terms] OR "uveitis"[All Fields]) AND ("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields])) OR ((("uveitis"[MeSH Terms] OR "uveitis"[All Fields]) AND ("nivolumab"[MeSH Terms] OR "nivolumab"[All Fields]))) OR ((("uveitis"[MeSH Terms] OR "uveitis"[All Fields]) AND ("ipilimumab"[MeSH Terms] OR "ipilimumab"[All Fields])))

FLOW-CHART PRISMA





Appendice: Tabelle GRADE evidence profile



QUESITO GRADE 1***CAPITOLO 4, QUESITO CLINICO 1*****QUESTION**

La sospensione del trattamento vs. nessuna sospensione in pazienti affetti da tumori solidi, trattati con immunocheckpoint inibitori e che manifestano un evento avverso immunocorrelato di grado \geq G2, è raccomandata?

POPULATION:	pazienti affetti da tumori solidi, trattati con immunocheckpoint inibitori e che manifestano un evento avverso immunocorrelato di grado \geq G2
INTERVENTION:	la sospensione del trattamento
COMPARISON:	nessuna sospensione
MAIN OUTCOMES:	Tasso di risoluzione completa dell'evento; tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore; tempo alla risoluzione dell'evento; Progression free survival; overall survival; Tasso di ricaduta dell'evento avverso; tasso di mortalità correlata all'evento avverso; tasso di ospedalizzazione;
SETTING:	inpatients e outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem IS THE PROBLEM A PRIORITY?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Il panel ha considerato il quesito sulla sospensione vs prosecuzione del trattamento con ICI in pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che manifestano un evento avverso immunocorrelato di grado ≥ 2.</p>	<p>Sospensione o prosecuzione del trattamento con ICI potrebbero influenzare gli outcomes dei pazienti (da un lato la risoluzione o il peggioramento della tossicità, dall'altra la risposta del tumore al trattamento immunoterapico). È quindi prioritario formulare raccomandazioni in merito alla gestione dell'immunoterapico (sospensione vs. prosecuzione) in caso di comparsa di tossicità.</p>
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
	<p>Huffman (tossicità epatica)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tempo alla risoluzione dell'evento → 31 giorni <p>Mamlouk (tossicità renale)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tasso di risoluzione completa dell'evento: → 4/16 (25%, tossicità renale) - tasso di miglioramento della severità dell'evento → 4/16 (25%) <p>Moreira (tossicità neuromuscolare)</p> <p>Tasso di risoluzione completa dell'evento: → 19/38 (50%, neurologica)</p>	<p>Il panel giudica variabile l'entità del beneficio in quanto, negli studi selezionati, non sono riportati gli outcomes in relazione al grado di tossicità (nonostante >75% della casistica siano pz >G1). Inoltre, lo stesso grado di tossicità può avere un impatto clinico differente a seconda della tipologia di irAEs. Infine, lo studio di Huffman contiene una casistica di pazienti in parte già sottoposti a precedenti trattamenti che non permette di produrre un preciso giudizio dei causa effetto sull'ICI. Inoltre, negli studi non è specificato se la risoluzione della tossicità sia da attribuire alla sospensione del trattamento con ICI o all'utilizzo di terapia farmacologica (es. steroide) per la gestione degli eventi avversi.</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ● Varies ○ Don't know 	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)	
	Tasso di risoluzione completa dell'evento	CRITICAL	-	
	tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore	CRITICAL	-	
	tempo alla risoluzione dell'evento	CRITICAL	-	
	Progression free survival	CRITICAL	-	
	overall survival	CRITICAL	-	
	Tasso di ricaduta dell'evento avverso	CRITICAL	-	
	tasso di mortalità correlata all'evento avverso	CRITICAL	-	
	tasso di ospedalizzazione	CRITICAL	-	
	<p>Sono stati trovati tre studi osservazionali (Huffman 2018, Moreira 2019 e Mamlouk 2019).</p> <p>In Huffman 2018, in un periodo di 5 anni, 218 pazienti affetti da melanoma sono stati trattati con ipilimumab, pembrolizumab e / o terapia con ipilimumab / nivolumab presso la Mayo Clinic. Sono stati identificati diciassette pazienti con qualsiasi grado di epatotossicità (grado da 1 a 4) (Tabella 1). Dodici su 17 sono stati diagnosticati dopo ipilimumab (3 mg / kg di infusioni), 3 su 17 sono stati diagnosticati dopo pembrolizumab (2 mg / kg di infusioni) e 2 su 17 dopo ipilimumab in associazione con nivolumab (1 paziente è stato diagnosticato durante il mantenimento con nivolumab e 1 paziente è stato diagnosticato durante la fase di induzione di ipilimumab / nivolumab). L'età media era di 57 anni. Dodici dei 17 pazienti erano maschi. All'ultimo follow-up, la terapia con inibitori del checkpoint immunitario era stata interrotta in 14 su 17 pazienti. Un paziente (epatotossicità di grado 3) ha avuto una risposta completa all'immunoterapia, pertanto il trattamento è stato sospeso. Nove pazienti avevano registrato una progressione di malattia. Dei 4 pazienti che hanno interrotto la terapia a causa della tossicità, 2 hanno avuto epatotossicità di grado 4, un paziente aveva registrato una tossicità di grado 1 mentre i valori di laboratorio che indicano il grado di epatotossicità non erano disponibili per il quarto paziente. I restanti 3 pazienti sul totale dei 17 hanno continuato l'immunoterapia dopo un'iniziale diagnosi di epatotossicità di grado 1 (1 paziente) e di grado 3 (2 pazienti).</p>			

TABLE 3. Hepatotoxicity Patients

Grade	Immune Checkpoint Therapy	No. Cycles of Immunotherapy Before Hepatotoxicity	Disease Evaluation at Diagnosis of Hepatotoxicity*	Overall Survival After Development of Hepatotoxicity (d)	Vital Status at Last Follow-up	Sex	Age	Initial LDH	Liver Metastasis (Number Present)	Symptoms	AST	ALT	Bilirubin	Alkaline Phosphatase
1	Ipilimumab	3	PD	254	Dead	M	54	147	No	Fatigue	135	91	0.6	NA
1	Ipilimumab	3	SD	471	Alive	M	51	190	No	Asymptomatic	92	95	0.6	61
1	Ipilimumab/ nivolumab	3 6	PD	50	Alive	F	63	187	No	Fatigue, nausea, vomiting	97	59	0.7	449
2	Ipilimumab	2	PR	339	Dead	M	60	330	Yes (4)	Dyspnea, cough, fatigue	122	110	1.5	182
3	Pembrolicumab/ indoximod	3	PR	59	Alive	M	78	198	No	Asymptomatic	189	808	4.4	142
3	Pembrolicumab	1	PD	63	Alive	F	52	191	No	Confusion, nausea, vomiting, fatigue	230	230	0.3	408
3	Ipilimumab	3	PR	971	Dead	M	42	172	Yes (3)	Fatigue, abdominal pain	146	129	0.5	148
3	Ipilimumab/ vemurafenib	6	PR	1028	Alive	F	57	71	No	Asymptomatic	344	615	1.1	121
3	Ipilimumab	4	CR	1010	Alive	M	45	NA	No	Fatigue	117	158	2.5	127
3	Ipilimumab/ nivolumab	2 4	PR	10	Alive	M	55	193	No	Myalgias, headache	208	261	0.4	156
3	Ipilimumab	4	PR	804	Alive	M	35	190	Yes (TNTC)	Asymptomatic	137	392	0.9	88
3	Pembrolicumab/ indoximod/ dabrafenib	1	PD	13	Dead	M	82	200	No	Fatigue, abdominal pain	380	786	4.3	786
4	Ipilimumab	2	PD	28	Dead	M	59	950	Yes (TNTC)	Rash	217	308	13.2	528
4	Ipilimumab/ vemurafenib	4	SD	49	Alive	M	32	NA	Yes (3)	Jaundice, dark urine	248	306	15.7	1728
4	Ipilimumab	2	PD	180	Dead	M	63	NA	Yes (4)	Asymptomatic	1213	2355	5.5	336
NA	Ipilimumab	3	PD	1246	Alive	M	70	NA	No	Altered mental status, diarrhea	NA	NA	NA	NA
NA	Ipilimumab	4	PD	75	Alive	F	64	NA	Yes (NA)	Rash	NA	NA	NA	NA

*RECIST 1.1 criteria were used in determining disease evaluation.
ALT indicates alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; CR, complete response; LDH, lactate dehydrogenase; NA, not available; PD, progression of disease; PR, partial response; SD, stable disease; TNTC, too numerous to count.

Mamlouk 2019 ha preso in esame 16 pazienti sottoposti a biopsia per sospetta nefrotossicità indotta da utilizzo di inibitori dei checkpoint immunitari(CPI). Sedici pazienti hanno sviluppato insufficienza renale acuta(AKI) durante CPI e hanno richiesto biopsie renali.

La maggior parte dei casi identificati erano uomini caucasici (1 caso era un uomo ispanico e 4 casi erano donne), con un'età media di 64 anni (intervallo, 38-77 anni). Carcinoma a cellule renali, carcinoma della vescica uroteliale e melanoma sono stati i tumori più comuni (3 casi di RCC e 3 carcinoma della vescica uroteliale e 4 casi di melanoma), seguiti da mieloma multiplo (2 casi) e 1 caso ciascuno di condroma, carcinoma a cellule squamose del polmone, adenocarcinoma del polmone e linfoma di Hodgkin. La maggior parte dei casi è stata registrata in coloro che impiegavano nivolumab (anti-PD-1) e pembrolizumab (anti-PD-1) (6 casi ciascuno), ma anche in coloro che erano stati sottoposti alla combinazione di nivolumab e ipilimumab (anti-CTLA-4) (2 casi), tremelimumab (anti-CTLA-4) (1 caso) e atezolizumab (anti-PD-L1) (1 caso). 7 pazienti avevano una malattia renale cronica (CKD) al basale: 5 pazienti di grado 3 e 2 pazienti di grado 4

Table 2

Information on the treatment and adverse event.

Patient	Side-effect	Grade	CK levels	Type of CXP-therapy	Treatment of side-effect	Outcome of side-effect	Action regarding CXP	Antibodies
1	Asymptomatic CK elevation	2	CK was elevated until a maximum of 680 U/l	Nivolumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
2	Asymptomatic CK elevation	2	CK was elevated until a maximum of 493 U/l	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
3	Dermatomyositis	3	CK normal during side-effect but troponin was elevated until a maximum of 23 ng/l	Ipilimumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Resolved	Stopped	Negative
4	Myalgia	1	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
5	Myalgia	1	CK normal during side-effect	Nivolumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
6	Myalgia	1	CK was elevated until a maximum of 195 U/l	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
7	Myalgia	1	N/A	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	ANA borderline positive
8	Myalgia	2	CK was slightly elevated until a maximum of 222 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Interrupted	Negative
9	Myalgia and arthralgia	3	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Continued	Negative
10	Myalgia and enthesopathy	3	CK normal during side-effect	Ipilimumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
11	Myasthenia gravis	3	CK was elevated until a maximum of 1959 U/l	Pembrolizumab	Steroids and pyridostigmine	Sequelae	Stopped	Negative
12	Myocarditis	2	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Ongoing	Stopped	Not measured
13	Myocarditis	4	Three months before diagnosis of side-effect CK 501 U/l, during side-effect normal levels	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Sequelae	Interrupted	Not measured
14	Myocarditis	4	One week before diagnosis of side-effect CK 288 U/l, during side-effect normal levels	Ipilimumab + pembrolizumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
15	Myocarditis	4	N/A	Nivolumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
16	Myositis	1	CK 2235 U/l at presentation; during side-effect, elevated until a maximum of 7697 U/l	Pembrolizumab	None	Sequelae	Interrupted	Negative
17	Myositis	1	CK at presentation 1716 U/l; troponin at presentation 164 ng/l	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Stopped	Negative
18	Myositis	1	CK at presentation 1075 U/l; troponin at presentation 54 ng/l	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
19	Myositis	2	N/A	Pembrolizumab	Steroids	Sequelae	Stopped	Anti-TIF1-gamma positive
20	Myositis	2	CK was elevated until a maximum of 263 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Interrupted	Anti-SRP positive
21	Myositis	2	CK was elevated until a maximum of 500 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Continued	Negative

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Patient	Side-effect	Grade	CK levels	Type of CXP-therapy	Treatment of side-effect	Outcome of side-effect	Action regarding CXP	Antibodies
22	Myositis	3	CK was elevated until a maximum of 1836 U/l and troponin to a maximum of 199.1 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids	Sequelae	Stopped	Negative
23	Myositis	3	Normal	Nivolumab	Steroids	Resolved	Interrupted	ANA borderline positive
24	Myositis	4	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Sequelae	Stopped	Negative
25	Myositis	4	CK already elevated before side-effect as myositis has known medical condition, which worsened with CXP	Pembrolizumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Resolved	Stopped	Negative
26	Myositis	4	CK elevated until 3051 U/l; CK-MB elevated until 66 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Stopped	Not measured
27	Myositis and myasthenia gravis	5	CK was elevated until a maximum of 5800 U/l and troponin to a maximum of 743 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids and pyridostigmine	Death	Stopped	Negative
28	Myositis and polyneuropathy	3	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Interrupted	Negative
29	Myositis and myocarditis	1	CK at presentation 1626 U/l; troponin at presentation 332 ng/l	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Stopped	Negative
30	Myositis and myocarditis	2	CK was elevated until a maximum of 2505 U/l and troponin to a maximum of 170 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids	Death (suicide)	Stopped	Negative
31	Myositis and myocarditis	3	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	Steroids	Ongoing	Stopped	Negative
32	Myositis and myocarditis	3	CK was elevated until a maximum of 6000 U/l	Pembrolizumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Ongoing	Stopped	Negative
33	Myositis and myocarditis	4	CK was elevated until a maximum of 6991 U/l and troponin to a maximum of 547 pg/ml	Ipilimumab + nivolumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Resolved	Stopped	Ro52-B positive, EJ-B borderline positive
34	Myositis and myocarditis	5	CK was elevated until a maximum of 5618 U/l and troponin to a maximum of 10,000 pg/ml	Nivolumab	Steroids	Death	Stopped	PL-7-B borderline positive, PL-12B positive, SRP-B positive
35	Polymyalgia rheumatica	3	CK normal during side-effect but troponin was elevated until a maximum of 670 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Interrupted	PL-7-B borderline positive
36	Polymyalgia rheumatica	3	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	Steroids and tocilizumab	Ongoing	Continued	SRP-B positive
37	Polymyalgia rheumatica	N/A	Normal	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Interrupted	Not measured
38	Radiculoneuropathy	3	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Continued	Not measured

CK, creatine kinase; CXP, checkpoint inhibitors; ANA, antinuclear antibody; MB, muscle/brain.

Table 1 Characteristics of the patients who developed CPI-related renal manifestations and their laboratory and microscopic findings associated with the CPI-related renal manifestations, initial therapies and the outcomes (Continued)

No	Age, year	Sex	Race	Cancer type	CPI duration	Comorbidities	Potentially nephrotoxic home medication (dose, mg/day)	Baseline Cr mg/dL Prior UA	Peak Cr mg/dL Severity of AKI	Urine Sediment Cells/HPF Proteinuria	Kidney biopsy	Initial Management	Renal outcome	PFS Cancer status
12	61	F	W	Smoldering myeloma	Pembrolizumab 2 cycles (8 weeks)	Hypothyroidism, HTN, dyslipidemia, GERD	Lansoprazole, 30	0.6 N/A	2.86 G3	32 WBC, 1 RBC, UPC 0.3	<ul style="list-style-type: none"> cells positive for CD3, CD4, CD8 Granulomatous TIN C3 deposition (possible early GN) Rare subepithelial deposits 5-10% IFTA + Arterial and arteriolar sclerosis 	CPI discontinued, Prednisone (1 mg/kg)	Partial recovery	12 months with no progression under observation
13	74	M	W	RCC, CML	Nivolumab with Atezolizumab (for 14 months) and Imatinib (for 20 months)	HTN, CKD stage 3, GERD	Omeprazole, 40	1.6 N/A	2.73 G2	1 WBC, 0 RBC, UPC 0.38	<ul style="list-style-type: none"> Acute tubulointerstitial nephritis with eosinophils FSGS (separation of foot process likely secondary (HTN and post-nephrectomy)) Arterial and arteriolar sclerosis (moderate) IFTA 20% and global sclerosis 9% 	CPI discontinued, Prednisone (0.8 mg/kg)	Partial recovery	12 months with evidence of progression
14	63	M	W	Chondroma	Pembrolizumab 6 cycles (18 weeks)	Coronary artery disease, hypothyroidism, neurogenic bladder	-	0.5 N/A	2.25 G3	21 WBC, 11 RBC, UPC 31	<ul style="list-style-type: none"> AA type amyloidosis Acute tubular epithelial injury 28% global glomerular sclerosis 5% IFTA 	CPI discontinued, Methylprednisolone (1 mg/kg), Infliximab 440 mg one dose	Partial recovery followed by AKI (sepsis)	26 weeks. Patient deceased owing to bowel perforation
Cases with suspected CPI toxicity														
15	38	M	W	Hodgkin Lymphoma	Nivolumab and LAG-3 antibody 2 cycles (10 weeks)	Cardiomyopathy sp. SCT (9 months ago)	Sulfamethoxazole and trimethoprim (800/160 mg) 3 times per week, Valacyclovir, 500, Pantoprazole, 40	0.8-0.9 N/A	1.68 G1	11 WBC, 1 RBC, UPC 0.05	<ul style="list-style-type: none"> Done 4 weeks after AKI (first biopsy was inadequate) No evidence of acute glomerular or tubular injury or inflammation IFTA 5% and global sclerosis 5% 	CPI was held then resumed after 6 weeks along with proton pump inhibitor without recurrence of AKI	Complete recovery	13 months remains with complete response then patient declined further therapy
16	58	M	W	Non-small cell lung cancer	Carboplatin and Pembrolizumab for 3 cycles (7 weeks added to Pembrolizumab (13 weeks))	HTN, COPD	Amoxicillin and Clavulanate, 875+125 mg BID, Lisinopril 20	0.5 Protein G3	7.1 G3	No pyuria or hematuria, UPC 0.6	ATN, No Glomerulosclerosis, 15% IFTA	CPI discontinued, Prednisone 1 mg/kg	Persistent AKI dialysis dependent	9 months with no recurrence (withdraw from further therapy)

PFS progression-free survival, M male, F female, W white, B black, LAG-3 lymphocyte activation gene 3, HTN hypertension, GERD gastroesophageal reflux disease, MM multiple myeloma, RA rheumatoid arthritis, DM diabetes mellitus, COPD chronic obstructive pulmonary disease, SCT stem cell transplant, CKD chronic kidney disease, WBC white blood cells, RBC red blood cells, UA urinalysis, UPC urine protein to creatinine ratio, WNL within normal limit, ANA anti-nuclear antibody, ANCA anti-neutrophil cytoplasmic antibody, RF rheumatoid factor, CCP cyclic citrullinated peptide, MPO myeloperoxidase, CK creatine kinase, N/A not available, dsDNA double-stranded DNA, GN glomerulonephritis, TIN tubulointerstitial nephritis, IFTA interstitial fibrosis/tubular atrophy, AA amyloid A, UA/Cr urine albumin to creatinine ratio, PET positron emission tomography, FSGS focal segmental glomerulosclerosis, CPI immune checkpoint inhibitor, BID twice daily, G creatinine, RRT renal replacement therapy

Moreira 2019 ha valutato 38 pazienti con carcinoma metastatico a cellule di Merkel o melanoma con tossicità neuromuscolare indotta dalla terapia con inibitori del checkpoint.

I pazienti hanno ricevuto anticorpi antiPD-1, ed antiCTLA-4 o in monoterapia o in combinazione tra loro. I pazienti avevano un'età media di 68 anni (range 21-88); Il 71% era di sesso maschile e l'insorgenza mediana dei sintomi era di 19 settimane dopo l'inizio della terapia (intervallo 1-115 settimane). La miosite (19 casi) è stata l'evento più frequente ed è stata complicata nel 32% dei casi (n. 6) da miocardite concomitante. Vi sono stati quattro casi di miocardite senza segni

clinici di miosite. Sono stati segnalati anche mialgia (sette casi), polimialgia reumatica (tre casi), creatinichinasi sierica elevata asintomatica (CK; due casi), radicoloneuropatia (un caso), DM (un caso) e MG (un caso). La maggior parte dei casi era grave (grado 3-4 secondo i criteri CTCAE) ed inoltre sono stati registrati due decessi (5%) dovuti a miosite e miosite con miocardite concomitante. Solo la metà dei casi (50%) si è risolta completamente, mentre la restante parte dei pazienti riportava ancora la tossicità o alcune sequele. Gli steroidi sono stati somministrati nell'80% dei casi risolti e nel 40% dei casi non risolti.

Table 2

Information on the treatment and adverse event.

Patient	Side-effect	Grade	CK levels	Type of CXP-therapy	Treatment of side-effect	Outcome of side-effect	Action regarding CXP	Antibodies
1	Asymptomatic CK elevation	2	CK was elevated until a maximum of 680 U/l	Nivolumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
2	Asymptomatic CK elevation	2	CK was elevated until a maximum of 493 U/l	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
3	Dermatomyositis	3	CK normal during side-effect but troponin was elevated until a maximum of 23 ng/l	Ipilimumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Resolved	Stopped	Negative
4	Myalgia	1	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
5	Myalgia	1	CK normal during side-effect	Nivolumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
6	Myalgia	1	CK was elevated until a maximum of 195 U/l	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
7	Myalgia	1	N/A	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	ANA borderline positive
8	Myalgia	2	CK was slightly elevated until a maximum of 222 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Interrupted	Negative
9	Myalgia and arthralgia	3	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Continued	Negative
10	Myalgia and enthesopathy	3	CK normal during side-effect	Ipilimumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
11	Myasthenia gravis	3	CK was elevated until a maximum of 1959 U/l	Pembrolizumab	Steroids and pyridostigmine	Sequelae	Stopped	Negative
12	Myocarditis	2	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Ongoing	Stopped	Not measured
13	Myocarditis	4	Three months before diagnosis of side-effect CK 501 U/l, during side-effect normal levels	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Sequelae	Interrupted	Not measured
14	Myocarditis	4	One week before diagnosis of side-effect CK 288 U/l, during side-effect normal levels	Ipilimumab + pembrolizumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
15	Myocarditis	4	N/A	Nivolumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
16	Myositis	1	CK 2235 U/l at presentation; during side-effect, elevated until a maximum of 7697 U/l	Pembrolizumab	None	Sequelae	Interrupted	Negative
17	Myositis	1	CK at presentation 1716 U/l; troponin at presentation 164 ng/l	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Stopped	Negative
18	Myositis	1	CK at presentation 1075 U/l; troponin at presentation 54 ng/l	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
19	Myositis	2	N/A	Pembrolizumab	Steroids	Sequelae	Stopped	Anti-TIF1-gamma positive
20	Myositis	2	CK was elevated until a maximum of 263 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Interrupted	Anti-SRP positive
21	Myositis	2	CK was elevated until a maximum of 500 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Continued	Negative

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Patient	Side-effect	Grade	CK levels	Type of CXP-therapy	Treatment of side-effect	Outcome of side-effect	Action regarding CXP	Antibodies
22	Myositis	3	CK was elevated until a maximum of 1836 U/l and troponin to a maximum of 199.1 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids	Sequelae	Stopped	Negative
23	Myositis	3	Normal	Nivolumab	Steroids	Resolved	Interrupted	ANA borderline positive
24	Myositis	4	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Sequelae	Stopped	Negative
25	Myositis	4	CK already elevated before side-effect as myositis has known medical condition, which worsened with CXP	Pembrolizumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Resolved	Stopped	Negative
26	Myositis	4	CK elevated until 3051 U/l; CK-MB elevated until 66 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Stopped	Not measured
27	Myositis and myasthenia gravis	5	CK was elevated until a maximum of 5800 U/l and troponin to a maximum of 743 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids and pyridostigmine	Death	Stopped	Negative
28	Myositis and polyneuropathy	3	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Interrupted	Negative
29	Myositis and myocarditis	1	CK at presentation 1626 U/l; troponin at presentation 332 ng/l	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Stopped	Negative
30	Myositis and myocarditis	2	CK was elevated until a maximum of 2505 U/l and troponin to a maximum of 170 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids	Death (suicide)	Stopped	Negative
31	Myositis and myocarditis	3	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	Steroids	Ongoing	Stopped	Negative
32	Myositis and myocarditis	3	CK was elevated until a maximum of 6000 U/l	Pembrolizumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Ongoing	Stopped	Negative
33	Myositis and myocarditis	4	CK was elevated until a maximum of 6991 U/l and troponin to a maximum of 547 pg/ml	Ipilimumab + nivolumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Resolved	Stopped	Ro52-B positive, EJ-B borderline positive
34	Myositis and myocarditis	5	CK was elevated until a maximum of 5618 U/l and troponin to a maximum of 10.000 pg/ml	Nivolumab	Steroids	Death	Stopped	PL-7-B borderline positive, PL-12B positive, SRP-B positive
35	Polymyalgia rheumatica	3	CK normal during side-effect but troponin was elevated until a maximum of 670 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Interrupted	PL-7-B borderline positive
36	Polymyalgia rheumatica	3	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	Steroids and tocilizumab	Ongoing	Continued	SRP-B positive
37	Polymyalgia rheumatica	N/A	Normal	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Interrupted	Not measured
38	Radiculoneuropathy	3	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Continued	Not measured

CK, creatine kinase; CXP, checkpoint inhibitors; ANA, antinuclear antibody; MB, muscle/brain.

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	<table border="1" data-bbox="517 639 1574 1125"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Importance</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tasso di risoluzione completa dell'evento</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>tempo alla risoluzione dell'evento</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Progression free survival</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>overall survival</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Tasso di ricaduta dell'evento avverso</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>tasso di mortalità correlata all'evento avverso</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>tasso di ospedalizzazione</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="517 1217 1344 1238">La ricerca ha prodotto tre studi osservazionali (Huffman 2018, Moreira 2019 e Mamlouk 2019).</p> <p data-bbox="517 1305 1568 1356">In Huffman 2018, in un periodo di 5 anni, 218 pazienti affetti da melanoma sono stati trattati con ipilimumab, pembrolizumab e / o terapia con ipilimumab / nivolumab presso la Mayo Clinic. Sono stati identificati diciassette pazienti</p>	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)	Tasso di risoluzione completa dell'evento	CRITICAL	-	tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore	CRITICAL	-	tempo alla risoluzione dell'evento	CRITICAL	-	Progression free survival	CRITICAL	-	overall survival	CRITICAL	-	Tasso di ricaduta dell'evento avverso	CRITICAL	-	tasso di mortalità correlata all'evento avverso	CRITICAL	-	tasso di ospedalizzazione	CRITICAL	-	<p data-bbox="1597 643 2067 726">Il panel ritiene outcomes critici ed essenziali PFS e OS. L'assenza di tali outcomes nei lavori selezionati non consente di esprimere un giudizio sui potenziali danni.</p>
Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)																											
Tasso di risoluzione completa dell'evento	CRITICAL	-																											
tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore	CRITICAL	-																											
tempo alla risoluzione dell'evento	CRITICAL	-																											
Progression free survival	CRITICAL	-																											
overall survival	CRITICAL	-																											
Tasso di ricaduta dell'evento avverso	CRITICAL	-																											
tasso di mortalità correlata all'evento avverso	CRITICAL	-																											
tasso di ospedalizzazione	CRITICAL	-																											

	<p>con qualsiasi grado di epatotossicità (grado da 1 a 4) (Tabella 1). Dodici su 17 sono stati diagnosticati dopo ipilimumab (3 mg / kg di infusioni), 3 su 17 sono stati diagnosticati dopo pembrolizumab (2 mg / kg di infusioni) e 2 su 17 dopo ipilimumab in associazione con nivolumab (1 paziente è stato diagnosticato durante il mantenimento con nivolumab e 1 paziente è stato diagnosticato durante la fase di induzione di ipilimumab / nivolumab). L'età media era di 57 anni. Dodici dei 17 pazienti erano maschi. All'ultimo follow-up, la terapia con inibitori del checkpoint immunitario era stata interrotta in 14 su 17 pazienti. Un paziente (epatotossicità di grado 3) ha avuto una risposta completa all'immunoterapia, pertanto il trattamento è stato sospeso. Nove pazienti avevano registrato una progression di malattia. Dei 4 pazienti che hanno interrotto la terapia a causa della tossicità, 2 hanno avuto epatotossicità di grado 4, un paziente aveva registrato una tossicità di grado 1 mentre i valori di laboratorio che indicano il grado di epatotossicità non erano disponibili per il quarto paziente. I restanti 3 pazienti sul totale dei 17 hanno continuato l'immunoterapia dopo un'iniziale diagnosi di epatotossicità di grado 1 (1 paziente) e di grado 3 (2 pazienti).</p>	
--	--	--

TABLE 3. Hepatotoxicity Patients

Grade	Immune Checkpoint Therapy	No. Cycles of Immunotherapy Before Hepatotoxicity	Disease Evaluation at Diagnosis of Hepatotoxicity*	Overall Survival After Development of Hepatotoxicity (d)	Vital Status at Last Follow-up	Sex	Age	Initial LDH	Liver Metastasis (Number Present)	Symptoms	AST	ALT	Bilirubin	Alkaline Phosphatase
1	Ipilimumab	3	PD	254	Dead	M	54	147	No	Fatigue	135	91	0.6	NA
1	Ipilimumab	3	SD	471	Alive	M	51	190	No	Asymptomatic	92	95	0.6	61
1	Ipilimumab/ nivolumab	3 6	PD	50	Alive	F	63	187	No	Fatigue, nausea, vomiting	97	59	0.7	449
2	Ipilimumab	2	PR	339	Dead	M	60	330	Yes (4)	Dyspnea, cough, fatigue	122	110	1.5	182
3	Pembrolizumab/ indoximod	3	PR	59	Alive	M	78	198	No	Asymptomatic	189	808	4.4	142
3	Pembrolizumab	1	PD	63	Alive	F	52	191	No	Confusion, nausea, vomiting, fatigue	230	230	0.3	408
3	Ipilimumab	3	PR	971	Dead	M	42	172	Yes (3)	Fatigue, abdominal pain	146	129	0.5	148
3	Ipilimumab/ vemurafenib	6	PR	1028	Alive	F	57	71	No	Asymptomatic	344	615	1.1	121
3	Ipilimumab	4	CR	1010	Alive	M	45	NA	No	Fatigue	117	158	2.5	127
3	Ipilimumab/ nivolumab	2 4	PR	10	Alive	M	55	193	No	Myalgias, headache	208	261	0.4	156
3	Ipilimumab	4	PR	804	Alive	M	35	190	Yes (TNTC)	Asymptomatic	137	392	0.9	88
3	Pembrolizumab/ indoximod/ dabrafenib	1	PD	13	Dead	M	82	200	No	Fatigue, abdominal pain	380	786	4.3	786
4	Ipilimumab	2	PD	28	Dead	M	59	950	Yes (TNTC)	Rash	217	308	13.2	528
4	Ipilimumab/ vemurafenib	4	SD	49	Alive	M	32	NA	Yes (3)	Jaundice, dark urine	248	306	15.7	1728
4	Ipilimumab	2	PD	180	Dead	M	63	NA	Yes (4)	Asymptomatic	1213	2355	5.5	336
NA	Ipilimumab	3	PD	1246	Alive	M	70	NA	No	Altered mental status, diarrhea	NA	NA	NA	NA
NA	Ipilimumab	4	PD	75	Alive	F	64	NA	Yes (NA)	Rash	NA	NA	NA	NA

*RECIST 1.1 criteria were used in determining disease evaluation.

ALT indicates alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; CR, complete response; LDH, lactate dehydrogenase; NA, not available; PD, progression of disease; PR, partial response; SD, stable disease; TNTC, too numerous to count.

Mamlouk 2019 ha preso in esame 15 pazienti sottoposti a biopsia per sospetta nefrotossicità indotta da utilizzo di inibitori dei checkpoint immunitari(CPI). Sedici pazienti hanno sviluppato insufficienza renale acuta(AKI) durante CPI e hanno richiesto biopsie renali.

La maggior parte dei casi identificati erano uomini bianchi (1 caso era un uomo ispanico e 4 casi erano donne), con un'età media di 64 anni (intervallo, 38-77 anni). Carcinoma a cellule renali, carcinoma della vescica uroteliale e melanoma sono stati i tumori più comuni (3 casi di RCC e 3 carcinoma della vescica uroteliale e 4 casi di melanoma), seguiti da mieloma multiplo (2 casi) e 1 caso ciascuno di condroma, carcinoma a cellule squamose di il polmone, l'adenocarcinoma del polmone e il linfoma di Hodgkin. La maggior parte dei casi è stata registrata in coloro che impiegavano nivolumab (anti-PD-1) e pembrolizumab (anti-PD-1) (6 casi ciascuno), ma anche in coloro che erano stati sottoposti alla combinazione di

nivolumab e ipilimumab (anti-CTLA-4) (2 casi), tremelimumab (anti-CTLA-4) (1 caso) e atezolizumab (anti-PD-L1) (1 caso).
7 pazienti avevano una malattia renale cronica (CKD) al basale: 5 pazienti di grado 3 e 2 pazienti di grado 4

Table 2

Information on the treatment and adverse event.

Patient	Side-effect	Grade	CK levels	Type of CXP-therapy	Treatment of side-effect	Outcome of side-effect	Action regarding CXP	Antibodies
1	Asymptomatic CK elevation	2	CK was elevated until a maximum of 680 U/l	Nivolumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
2	Asymptomatic CK elevation	2	CK was elevated until a maximum of 493 U/l	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
3	Dermatomyositis	3	CK normal during side-effect but troponin was elevated until a maximum of 23 ng/l	Ipilimumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Resolved	Stopped	Negative
4	Myalgia	1	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
5	Myalgia	1	CK normal during side-effect	Nivolumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
6	Myalgia	1	CK was elevated until a maximum of 195 U/l	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
7	Myalgia	1	N/A	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	ANA borderline positive
8	Myalgia	2	CK was slightly elevated until a maximum of 222 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Interrupted	Negative
9	Myalgia and arthralgia	3	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Continued	Negative
10	Myalgia and enthesopathy	3	CK normal during side-effect	Ipilimumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
11	Myasthenia gravis	3	CK was elevated until a maximum of 1959 U/l	Pembrolizumab	Steroids and pyridostigmine	Sequelae	Stopped	Negative
12	Myocarditis	2	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Ongoing	Stopped	Not measured
13	Myocarditis	4	Three months before diagnosis of side-effect CK 501 U/l, during side-effect normal levels	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Sequelae	Interrupted	Not measured
14	Myocarditis	4	One week before diagnosis of side-effect CK 288 U/l, during side-effect normal levels	Ipilimumab + pembrolizumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
15	Myocarditis	4	N/A	Nivolumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
16	Myositis	1	CK 2235 U/l at presentation; during side-effect, elevated until a maximum of 7697 U/l	Pembrolizumab	None	Sequelae	Interrupted	Negative
17	Myositis	1	CK at presentation 1716 U/l; troponin at presentation 164 ng/l	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Stopped	Negative
18	Myositis	1	CK at presentation 1075 U/l; troponin at presentation 54 ng/l	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
19	Myositis	2	N/A	Pembrolizumab	Steroids	Sequelae	Stopped	Anti-TIF1-gamma positive
20	Myositis	2	CK was elevated until a maximum of 263 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Interrupted	Anti-SRP positive
21	Myositis	2	CK was elevated until a maximum of 500 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Continued	Negative

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Patient	Side-effect	Grade	CK levels	Type of CXP-therapy	Treatment of side-effect	Outcome of side-effect	Action regarding CXP	Antibodies
22	Myositis	3	CK was elevated until a maximum of 1836 U/l and troponin to a maximum of 199.1 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids	Sequelae	Stopped	Negative
23	Myositis	3	Normal	Nivolumab	Steroids	Resolved	Interrupted	ANA borderline positive
24	Myositis	4	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Sequelae	Stopped	Negative
25	Myositis	4	CK already elevated before side-effect as myositis has known medical condition, which worsened with CXP	Pembrolizumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Resolved	Stopped	Negative
26	Myositis	4	CK elevated until 3051 U/l; CK-MB elevated until 66 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Stopped	Not measured
27	Myositis and myasthenia gravis	5	CK was elevated until a maximum of 5800 U/l and troponin to a maximum of 743 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids and pyridostigmine	Death	Stopped	Negative
28	Myositis and polyneuropathy	3	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Interrupted	Negative
29	Myositis and myocarditis	1	CK at presentation 1626 U/l; troponin at presentation 332 ng/l	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Stopped	Negative
30	Myositis and myocarditis	2	CK was elevated until a maximum of 2505 U/l and troponin to a maximum of 170 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids	Death (suicide)	Stopped	Negative
31	Myositis and myocarditis	3	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	Steroids	Ongoing	Stopped	Negative
32	Myositis and myocarditis	3	CK was elevated until a maximum of 6000 U/l	Pembrolizumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Ongoing	Stopped	Negative
33	Myositis and myocarditis	4	CK was elevated until a maximum of 6991 U/l and troponin to a maximum of 547 pg/ml	Ipilimumab + nivolumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Resolved	Stopped	Ro52-B positive, EJ-B borderline positive
34	Myositis and myocarditis	5	CK was elevated until a maximum of 5618 U/l and troponin to a maximum of 10.000 pg/ml	Nivolumab	Steroids	Death	Stopped	PL-7-B borderline positive, PL-12B positive, SRP-B positive
35	Polymyalgia rheumatica	3	CK normal during side-effect but troponin was elevated until a maximum of 670 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Interrupted	PL-7-B borderline positive
36	Polymyalgia rheumatica	3	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	Steroids and tocilizumab	Ongoing	Continued	SRP-B positive
37	Polymyalgia rheumatica	N/A	Normal	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Interrupted	Not measured
38	Radiculoneuropathy	3	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Continued	Not measured

CK, creatine kinase; CXP, checkpoint inhibitors; ANA, antinuclear antibody; MB, muscle/brain.

Table 1 Characteristics of the patients who developed CPI-related renal manifestations and their laboratory and microscopic findings associated with the CPI-related renal manifestations, initial therapies and the outcomes (Continued)

No	Age, year	Sex	Race	Cancer type	CPI duration	Comorbidities	Potentially nephrotoxic home medication (dose, mg/day)	Baseline Cr mg/dL Prior UA	Peak Cr mg/dL Severity of AKI	Urine Sediment Cells/HPF Proteinuria	Kidney biopsy	Initial Management	Renal outcome	PFS Cancer status
12	61	F	W	Smoldering myeloma	Pembrolizumab 2 cycles (8 weeks)	Hypothyroidism, HTN, dyslipidemia, GERD	Lansoprazole, 30	0.6 N/A	2.86 G3	32 WBC, 1 RBC, UPC 0.3	<ul style="list-style-type: none"> cells positive for CD3, CD4, CD8 Granulomatous TIN C3 deposition (possible early GN) Rare subepithelial deposits 5-10% IFTA + Arterial and arteriolar sclerosis 	CPI discontinued, Prednisone (1 mg/kg)	Partial recovery	12 months with no progression under observation
13	74	M	W	RCC, CML	Nivolumab with Atezolizumab (for 14 months) and Imatinib (for 20 months)	HTN, CKD stage 3, GERD	Omeprazole, 40	1.6 N/A	2.73 G2	1 WBC, 0 RBC, UPC 0.38	<ul style="list-style-type: none"> Acute tubulointerstitial injury Acute tubulointerstitial nephritis with eosinophils FSGS (separation of foot process likely secondary (HTN and post-nephrectomy)) Arterial and arteriolar sclerosis (moderate) IFTA 20% and global sclerosis 9% 	CPI discontinued, Prednisone (0.8 mg/kg)	Partial recovery	12 months with evidence of progression
14	63	M	W	Chondroma	Pembrolizumab 6 cycles (18 weeks)	Coronary artery disease, hypothyroidism, neurogenic bladder	-	0.5 N/A	2.25 G3	21 WBC, 11 RBC, UPC 31	<ul style="list-style-type: none"> AA type amyloidosis Acute tubular epithelial injury 28% global glomerular sclerosis 5% IFTA 	CPI discontinued, Methylprednisolone (1 mg/kg), Infliximab 440 mg one dose	Partial recovery followed by AKI (sepsis)	26 weeks, Patient deceased owing to bowel perforation
Cases with suspected CPI toxicity														
15	38	M	W	Hodgkin Lymphoma	Nivolumab and LAG-3 antibody 2 cycles (10 weeks)	Cardiomyopathy sp. SCT (9 months ago)	Sulfamethoxazole and trimethoprim (800/160 mg) 3 times per week, Valacyclovir, 500, Pantoprazole, 40	0.8-0.9 N/A	1.68 G1	11 WBC, 1 RBC, UPC 0.05	<ul style="list-style-type: none"> Done 4 weeks after AKI (first biopsy was inadequate) No evidence of acute glomerular or tubular injury or inflammation IFTA 5% and global sclerosis 5% 	CPI was held then resumed after 6 weeks along with proton pump inhibitor without recurrence of AKI	Complete recovery	13 months remains with complete response then patient declined further therapy
16	58	M	W	Non-small cell lung cancer	Carboplatin and Pembrolizumab for 3 cycles (7 weeks added to Pembrolizumab (13 weeks))	HTN, COPD	Amoxicillin and Clavulanate, 875+125 mg BID, Lisinopril 20	0.5 Protein G3	7.1 G3	No pyuria or hematuria, UPC 0.6	ATN, No Glomerulosclerosis, 15% IFTA	CPI discontinued, Prednisone 1 mg/kg	Persistent AKI dialysis dependent	9 months with no recurrence (withdraw from further therapy)

PFS progression-free survival, M male, F female, W white, B black, LAG-3 lymphocyte activation gene 3, HTN hypertension, GERD gastroesophageal reflux disease, MM multiple myeloma, RA rheumatoid arthritis, DM diabetes mellitus, COPD chronic obstructive pulmonary disease, SCT stem cell transplant, CKD chronic kidney disease, WBC white blood cells, RBC red blood cells, UA urinalysis, UPC urine protein to creatinine ratio, WNL within normal limit, ANA anti-nuclear antibody, ANCA anti-neutrophil cytoplasmic antibody, RF rheumatoid factor, CCP cyclic citrullinated peptide, MPO myeloperoxidase, CK creatine kinase, N/A not available, dsDNA double-stranded DNA, GN glomerulonephritis, TIN tubulointerstitial nephritis, IFTA interstitial fibrosis/tubular atrophy, AA amyloid A, UAOR urine albumin to creatinine ratio, PET positron emission tomography, FSGS focal segmental glomerulosclerosis, CPI immune checkpoint inhibitor, BID twice daily, G creatinine, RRT renal replacement therapy

Moreira 2019 ha valutato 38 pazienti con carcinoma metastatico a cellule di Merkel o melanoma con tossicità neuromuscolare indotta dalla terapia con inibitori del checkpoint.

I pazienti hanno ricevuto anticorpi antiPD-1, ed antiCTLA-4 o in monoterapia o in combinazione tra loro. I pazienti avevano un'età media di 68 anni (range 21-88); Il 71% era di sesso maschile e l'insorgenza mediana dei sintomi era di 19 settimane dopo l'inizio della terapia (intervallo 1-115 settimane). La miosite (19 casi) è stata l'evento più frequente ed è stata complicata nel 32% dei casi (n. 6) da miocardite concomitante. Vi sono stati quattro casi di miocardite senza segni

	<p>clinici di miosite. Sono stati segnalati anche mialgia (sette casi), polimialgia reumatica (tre casi), creatinichinasi sierica elevata asintomatica (CK; due casi), radicoloneuropatia (un caso), DM (un caso) e MG (un caso). La maggior parte dei casi era grave (grado 3-4 secondo i criteri CTCAE) ed inoltre sono stati registrati due decessi (5%) dovuti a miosite e miosite con miocardite concomitante. Solo la metà dei casi (50%) si è risolta completamente, mentre la restante parte dei pazienti riportava ancora la tossicità o alcune sequele. Gli steroidi sono stati somministrati nell'80% dei casi risolti e nel 40% dei casi non risolti.</p>	
--	---	--

Table 2
Information on the treatment and adverse event.

Patient	Side-effect	Grade	CK levels	Type of CXP-therapy	Treatment of side-effect	Outcome of side-effect	Action regarding CXP	Antibodies
1	Asymptomatic CK elevation	2	CK was elevated until a maximum of 680 U/l	Nivolumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
2	Asymptomatic CK elevation	2	CK was elevated until a maximum of 493 U/l	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
3	Dermatomyositis	3	CK normal during side-effect but troponin was elevated until a maximum of 23 ng/l	Ipilimumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Resolved	Stopped	Negative
4	Myalgia	1	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
5	Myalgia	1	CK normal during side-effect	Nivolumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
6	Myalgia	1	CK was elevated until a maximum of 195 U/l	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	Not measured
7	Myalgia	1	N/A	Pembrolizumab	None	Ongoing	Continued	ANA borderline positive
8	Myalgia	2	CK was slightly elevated until a maximum of 222 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Interrupted	Negative
9	Myalgia and arthralgia	3	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Continued	Negative
10	Myalgia and enthesopathy	3	CK normal during side-effect	Ipilimumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
11	Myasthenia gravis	3	CK was elevated until a maximum of 1959 U/l	Pembrolizumab	Steroids and pyridostigmine	Sequelae	Stopped	Negative
12	Myocarditis	2	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Ongoing	Stopped	Not measured
13	Myocarditis	4	Three months before diagnosis of side-effect CK 501 U/l; during side-effect normal levels	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Sequelae	Interrupted	Not measured
14	Myocarditis	4	One week before diagnosis of side-effect CK 288 U/l; during side-effect normal levels	Ipilimumab + pembrolizumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
15	Myocarditis	4	N/A	Nivolumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
16	Myositis	1	CK 2235 U/l at presentation; during side-effect, elevated until a maximum of 7697 U/l	Pembrolizumab	None	Sequelae	Interrupted	Negative
17	Myositis	1	CK at presentation 1716 U/l; troponin at presentation 164 ng/l	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Stopped	Negative
18	Myositis	1	CK at presentation 1075 U/l; troponin at presentation 54 ng/l	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Stopped	Not measured
19	Myositis	2	N/A	Pembrolizumab	Steroids	Sequelae	Stopped	Anti-TIF1-gamma positive
20	Myositis	2	CK was elevated until a maximum of 263 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Interrupted	Anti-SRP positive
21	Myositis	2	CK was elevated until a maximum of 500 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Continued	Negative

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Patient	Side-effect	Grade	CK levels	Type of CXP-therapy	Treatment of side-effect	Outcome of side-effect	Action regarding CXP	Antibodies
22	Myositis	3	CK was elevated until a maximum of 1836 U/l and troponin to a maximum of 199.1 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids	Sequelae	Stopped	Negative
23	Myositis	3	Normal	Nivolumab	Steroids	Resolved	Interrupted	ANA borderline positive
24	Myositis	4	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Sequelae	Stopped	Negative
25	Myositis	4	CK already elevated before side-effect as myositis has known medical condition, which worsened with CXP	Pembrolizumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Resolved	Stopped	Negative
26	Myositis	4	CK elevated until 3051 U/l; CK-MB elevated until 66 U/l	Pembrolizumab	None	Resolved	Stopped	Not measured
27	Myositis and myasthenia gravis	5	CK was elevated until a maximum of 5800 U/l and troponin to a maximum of 743 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids and pyridostigmine	Death	Stopped	Negative
28	Myositis and polyneuropathy	3	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Interrupted	Negative
29	Myositis and myocarditis	1	CK at presentation 1626 U/l; troponin at presentation 332 ng/l	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Stopped	Negative
30	Myositis and myocarditis	2	CK was elevated until a maximum of 2505 U/l and troponin to a maximum of 170 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids	Death (suicide)	Stopped	Negative
31	Myositis and myocarditis	3	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	Steroids	Ongoing	Stopped	Negative
32	Myositis and myocarditis	3	CK was elevated until a maximum of 6000 U/l	Pembrolizumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Ongoing	Stopped	Negative
33	Myositis and myocarditis	4	CK was elevated until a maximum of 6991 U/l and troponin to a maximum of 547 pg/ml	Ipilimumab + nivolumab	Steroids and immunoglobulin therapy	Resolved	Stopped	Ro52-B positive, EJ-B borderline positive
34	Myositis and myocarditis	5	CK was elevated until a maximum of 5618 U/l and troponin to a maximum of 10,000 pg/ml	Nivolumab	Steroids	Death	Stopped	PL-7-B borderline positive, PL-12B positive, SRP-B positive
35	Polymyalgia rheumatica	3	CK normal during side-effect but troponin was elevated until a maximum of 670 pg/ml	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Interrupted	PL-7-B borderline positive
36	Polymyalgia rheumatica	3	CK normal during side-effect	Pembrolizumab	Steroids and tocilizumab	Ongoing	Continued	SRP-B positive
37	Polymyalgia rheumatica	N/A	Normal	Pembrolizumab	Steroids	Resolved	Interrupted	Not measured
38	Radiculoneuropathy	3	CK normal during side-effect	Ipilimumab + nivolumab	Steroids	Resolved	Continued	Not measured

CK, creatine kinase; CXP, checkpoint inhibitors; ANA, antinuclear antibody; MB, muscle/brain.

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT

RESEARCH EVIDENCE

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Overall certainty of evidence was judged as VERY LOW due to the observational nature of included studies and imprecision of results (very small sample size), possible indirectness (high percentage of male patients) and heterogeneity possibly due to different toxicity grades and clinical impact</p>	<p>I tre studi hanno una casistica prevalentemente costituita da individui di sesso maschile (Huffman 76%; Mamlouk 87%, Moreira 71%).</p>
--	---	---

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No evidence found</p>	<p>In assenza di evidenze provenienti dagli studi clinici selezionati, in base all'esperienza individuale il panel ritiene che ci possa essere una importante incertezza o variabilità nelle preferenze del paziente. Queste potrebbero variare a seconda del grading di tossicità: (nel G2 i pazienti potrebbero dare priorità agli outcomes di efficacia della terapia antitumorale, nel caso di tossicità G3-4 il paziente potrebbe dare priorità alla risoluzione della tossicità). Inoltre, la variabilità può essere correlata al tipo di evento avverso manifestato dal paziente</p>

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
-----------	-------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ● Varies ○ Don't know 	<p>Effetti desiderabili→ Varies</p> <p>Effetti indesiderabili→ Don't know</p> <p>Qualità delle evidenze→ Very low</p> <p>Valori→ Probably important uncertainty or variability</p>	<p>La variabilità del bilancio beneficio/danno è correlata ad un differente impatto clinico in caso di tossicità di grado G2 vs G3-G4, a seconda dell'organo interessato dalla stessa. Per questi motivi il panel esprime due differenti raccomandazioni, in base al grading (rispettivamente per G2 e per G3-G4)</p>
--	--	---

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>No evidence found</p>	<p>Il panel non identifica problematiche di equità rispetto all'intervento (sospensione dell'immunoterapia)</p>

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes 	<p>No evidence found</p>	<p>Gli stakeholders coinvolti (principalmente il paziente, ma anche il personale medico) potrebbero manifestare una differente accettabilità della sospensione del trattamento, a seconda che ci si trovi a gestire una tossicità di grado G2</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● Varies ○ Don't know 		vs G3-G4, e a seconda dell'organo interessato dalla stessa.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	No evidence found	Il panel non identifica significative criticità nell'implementazione dell'intervento (sospensione dell'immunoterapia).

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---

CONCLUSIONS

Recommendation

La sospensione del trattamento con immunocheckpoint inhibitors può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (rispetto alla non sospensione) in pazienti affetti da tumori solidi, trattati con immunocheckpoint inibitori e che manifestano un evento avverso immunocorrelato di grado G2 (Positiva debole)

La sospensione del trattamento con immunocheckpoint inhibitors dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (rispetto alla non sospensione) in pazienti affetti da tumori solidi, trattati con immunocheckpoint inibitori e che manifestano un evento avverso immunocorrelato di grado G3-G4. (Positiva forte)

Justification

Nonostante l'assenza di sufficienti evidenze, il panel ritiene che debba prevalere un atteggiamento precauzionale, volto a tutelare la sicurezza del paziente.

Il panel ritiene di raccomandare la sospensione del trattamento con con raccomandazione positiva forte nel caso di tossicità digrado G3-G4 e con raccomandazione positiva debole nel caso di tossicità G2, in considerazione della variabilità di comportamento derivante essenzialmente dal tipo di distretto interessato dalla tossicità, dallo stato della malattia al momento della tossicità, dalle preferenze del paziente

Subgroup considerations

Possibile indirectness dovuta alla maggiore prevalenza di individui di sesso maschile nella letteratura esaminata.

E' inoltre necessario sottolineare che le singole tossicità d'organo possono avere gestioni differenti rispetto a questa raccomandazione di carattere generale, e la forza delle raccomandazioni sulla sospensione del trattamento tra tossicità G2 e tossicità G3-G4 può essere differente a seconda del tipo di tossicità considerata.

La sospensione del trattamento in caso di tossicità G2 non è raccomandata in caso di ipo/pertiroidismo G2, ma può essere presa in considerazione per tossicità G3-G4.

Inoltre, per tossicità neurologiche e miocarditi, la sospensione del trattamento immunoterapico andrebbe considerata già in caso di tossicità di grado 1.

Implementation considerations

Nessuna

Monitoring and evaluation

Si invitano gli operatori sanitari a segnalare alla farmacovigilanza gli eventi avversi attribuibili al trattamento con ICI. Sarebbe auspicabile la creazione di specifici database per la raccolta di informazioni cliniche riguardo le caratteristiche dei pazienti che sviluppano eventi avversi immuno-correlati, la tipologia di evento avverso, il trattamento (in particolare riguardo la decisione sulla sospensione o prosecuzione dell'immunoterapia), e l'outcome al fine di incrementare le evidenze a supporto. .

Research priorities

Sarebbe utile condurre studi specifici sulle singole tipologie di eventi avversi immuno-correlati al fine di valutare il trattamento ottimale di questi eventi. In mancanza di dati da studi randomizzati (difficili da condurre in questo ambito specifico), ampi studi osservazionali prospettici potrebbero fornire ulteriori informazioni sulla gestione ottimale degli eventi avversi immuno-correlati.

QUESITO GRADE 2**CAPITOLO 4, QUESITO CLINICO 2**

La terapia steroidea (prednisone almeno 1 mg/kg o equivalente) vs. nessuna terapia in pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori e che manifestano un evento avverso immunocorrelato di grado G3-G4, è raccomandata?

POPULATION:	pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori e che manifestano un evento avverso immunocorrelato di grado G3-G4
INTERVENTION:	terapia steroidea (prednisone almeno 1 mg/kg o equivalente)
COMPARISON:	nessuna terapia
MAIN OUTCOMES:	Tasso di risoluzione completa dell'evento; tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore; tempo alla risoluzione dell'evento; Progression free survival; overall survival; Tasso di ricaduta dell'evento avverso; tasso di mortalità correlata all'evento avverso; tasso di ospedalizzazione;
SETTING:	inpatients e outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Il panel ha considerato prioritario il quesito sull'uso della terapia steroidea nella gestione della tossicità immunocorrelata di grado G3-G4.	La maggior parte degli irAEs, anche di grado moderato-severo, è reversibile se adeguatamente trattata. È quindi prioritario formulare raccomandazioni in merito al trattamento degli irAEs G3-G4.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS						
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Sono state selezionate tre revisioni sistematiche (Cuzzubbo 2017, Mir 2018 and Bajwa 2019) che, per quanto includano un buon numero di casi, si caratterizzano per una significativa eterogeneità in termini di tipologia di tossicità immunocorrelata (Cuzzubbo: tossicità neurologica; Mir: tossicità cardiovascolare; Bajwa: soprattutto tossicità gastroenterica).</p> <p>Di seguito una sintesi degli outcome di beneficio:</p> <p>Cuzzubbo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore → 20/27 (73%, neurologica) - tempo alla risoluzione dell'evento → 4 settimane <p>Mir: non riportati outcomes di interesse</p> <p>Bajwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore: 2/17 (12%, renale) <p>Min:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tasso di risoluzione completa dell'evento: 21/49 (43%, endocrina) - tempo alla risoluzione dell'evento: 10,25 settimane <p>Shen: non riportati outcome di interesse</p> <table border="1" data-bbox="472 1257 1637 1377"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Importance</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tasso di risoluzione completa dell'evento</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)	Tasso di risoluzione completa dell'evento	CRITICAL	-	Sono stati inoltre identificati due studi osservazionali (Min 2015; Shen, 2018)
Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)						
Tasso di risoluzione completa dell'evento	CRITICAL	-						

tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore	CRITICAL	-
tempo alla risoluzione dell'evento	CRITICAL	-
Progression free survival	CRITICAL	-
overall survival	CRITICAL	-
Tasso di ricaduta dell'evento avverso	CRITICAL	-
tasso di mortalità correlata all'evento avverso	CRITICAL	-
tasso di ospedalizzazione	CRITICAL	-

Sono state selezionate tre revisioni sistematiche (Cazzubbo 2017, Mir 2018 e Bajwa 2019) incentrate sugli effetti collaterali avversi associati all'immunoterapia, sulla loro gestione

Le revisioni sistematiche sono incentrate sugli effetti collaterali gastrointestinali, neurologici e cardiologici correlati all'immunoterapia.

Bajwa 2019 ha registrato un totale di 46 casi che coinvolgono il tratto gastrointestinale. Ci sono stati 21 casi che coinvolgono il tubo digerente, 13 che coinvolgono il fegato, sei che coinvolgono il tratto biliare e sei che coinvolgono il pancreas. Ci sono stati un totale di 54 casi di effetti negativi sul sistema endocrino. Ci sono stati 14 casi che coinvolgono la ghiandola surrenale, 17 casi che coinvolgono la tiroide, 22 casi che coinvolgono il pancreas e un caso che coinvolge la paratiroide. Sono stati segnalati diciassette casi di tossicità cardiaca da inibitori del checkpoint immunitario. Sono stati trovati in totale cinque casi di immunomodulatori che colpiscono negativamente il sistema polmonare e un totale di 17 casi renali. I risultati relativi al trattamento e all'esito di questi eventi avversi sono riportati di seguito.

. In particolare, sui 17 pazienti con tossicità cardiovascolare, sei pazienti sono deceduti principalmente per arresto cardiaco dovuto a tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare. L'uso di corticosteroidi per la gestione non ha dimostrato una completa efficacia in quanto quattro pazienti su 10 che hanno avuto un effetto avverso fatale hanno ricevuto corticosteroidi all'inizio del trattamento

Table 1. Summary of Reported IrAEs Involving Gastrointestinal System: UDCA, ENBD

References	Presentation	Number of cases	Age (mean)	Immune checkpoint inhibitors (number of cases)	Doses (mean)	Treatment (outcome)
Tubular gastrointestinal tract						
[14-27]	Enterocolitis/enteritis/colitis	14	32 - 85 (65)	Pembrolizumab-3, nivolumab-11	1 - 19 (13)	Prednisone/infliximab/mesalazine/budesonide, improved
[28, 29]	Intestinal perforation	2	73, 65	Nivolumab-2	3, 3	Surgical intervention, improved
[30]	Intestinal pseudo-obstruction	1	62	Nivolumab	14	Prednisone, improved
[31]	Esophagitis and gastritis	1	93	Nivolumab	6 mo.	Prednisone, improved
[32]	Hemorrhagic gastritis	1	77	Nivolumab	10	Prednisolone, improved
[33]	Oral mucositis, esophagitis	1	69	Pembrolizumab	14	Methylprednisolone, prednisone, improved
[34]	Intra-abdominal abscess	1	49	Pembrolizumab	5	Abscess drainage, antibiotics, adalimumab, improved
Liver						
[35-42]	Hepatitis	11	42 - 80 (61)	Pembrolizumab-5, nivolumab-6	1 - 17 (5)	Methylprednisolone/corticosteroids/prednisone/UDCA/mycophenolate, improved
[40]	Vanishing bile duct syndrome	1	49	Pembrolizumab	1	Prednisolone, UDCA, mycophenolate
[43]	Acute liver failure	1	60	Pembrolizumab	1	Prednisone/deceased
Biliary tract						
[44-46]	Cholangitis	5	64 - 82 (75)	Nivolumab-5	4 - 12 (8)	Methylprednisolone/UDCA/stent/prednisone, improved
[47]	Cholecystitis	1	63	Nivolumab	5	stent, ENBD, antibiotics, steroids
Pancreas						
[48-52]	Pancreatitis	6	43 - 76 (57)	Pembrolizumab-2, nivolumab-4	2 - 19 (7)	Prednisone/duodenal stent/pancreaticoduodenectomy/pancreatic enzymes/dexamethasone, improved

UDCA: ursodeoxycholic acid; ENBD: endoscopic naso-biliary drainage.

Table 2. Summary of Reported IrAEs Involving Endocrine System: TSH, TPO Antibodies, TgAb, N/A, GAD, ACTH, DM, and DKA

References	Presentation	Number of cases	Age (mean)	Immune checkpoint inhibitors (number of cases)	Doses (mean)	Labs (number of cases)			Treatments (outcome)
Adrenal									
[53-63]	ACTH insufficiency	12	39 - 83 (60)	Nivolumab-8, nivolumab/ipilimumab-4	2 - 13 (9)	Cortisol Low-11 High-1	ACTH Low-11 High-1	Hydrocortisone, life long	
[64, 65]	Primary adrenal insufficiency	2	43, 55	Pembrolizumab-1, nivolumab-1	4, 10	Low-2	High-2	Hydrocortisone with fludrocortisone, life long	
Thyroid									
[61, 65-69]	Thyroiditis followed by hypothyroidism	7	46 - 73 (59)	Pembrolizumab-1, nivolumab-1, nivolumab/ipilimumab-5	1 - 8 (3)	Free T4 Low-7	TSH High-7	Antibodies Negative-2, TPO/TgAb-2, TgAb-1, N/A-2	Levothyroxine, life long
[70]	Hypophysitis with central hypothyroidism	1	77	Nivolumab/ipilimumab	5	Low	Low	N/A	Levothyroxine/steroids, life long
[53, 58, 59]	Hypophysitis with primary hypothyroidism	3	54 - 83 (66)	Nivolumab-3	5 - 11 (7)	Low-3	High-3	TPO/TgAb-1, TPO-1, N/A-1	Levothyroxine, life long
[71]	Myxedema crisis	1	53	Nivolumab	N/A	Low	High	N/A	Levothyroxine, life long
[72, 73]	Primary hypothyroidism	2	62, 63	Nivolumab-2	2, 1	Low-1, N/A-1	High-1, WNL-1	TPO/TgAb-1, TPO-1	Levothyroxine, life long
[74]	Thyroid storm	1	24	Nivolumab/ipilimumab	2	High	Low	Negative	Symptomatic treatment and hydrocortisone followed by prednisone
[62]	Thyroiditis followed by central hypothyroidism from hypophysitis	1	53	Nivolumab/ipilimumab	3	Low	Low	Negative	Levothyroxine, life long
[75]	Thyrotoxicosis from thyroiditis	1	55	Nivolumab	2	High	Low	TgAb	Symptomatic treatment
Pancreas									
[66, 76-80]	Acute type 1 DM	6	58 - 73 (79)	Pembrolizumab-2, pembrolizumab/ipilimumab-1, nivolumab-3	1 - 17 (8)	HbA1c (mean) 6.3 - 9.7 (6.6)		Anti-GAD antibodies Negative-3, positive-3	Insulin injections, insulin dependent
[69, 73, 81-94]	DKA	16	34 - 80 (61)	Pembrolizumab-2, pembrolizumab/ipilimumab-2, nivolumab-8, nivolumab/ipilimumab-4	1 - 20 (6)	6.5 - 10.7 (7.9)		Positive-8, negative-8	Insulin drip followed by multiple insulin injections, insulin dependent
Parathyroid									
[67]	Primary hypoparathyroidism	1	73	Nivolumab/ipilimumab	2	Low	Calcium	Parathyroid hormone Undetectable	Calcium and vitamin D, long-term calcium and vitamin D supplement

TSH: thyroid-stimulating hormone; TPO: thyroid peroxidase; TgAb: thyroglobulin antibodies; N/A: not available; GAD: glutamic acid decarboxylase; ACTH: adrenocorticotropic hormone; DM: diabetes mellitus; DKA: diabetic ketoacidosis.

Table 3. Summary of Reported IrAEs Involving Cardiovascular System: EF

References	Presentation	Number of cases	Age (mean)	Immune checkpoint inhibitors (number of cases)	Doses (mean)	Labs		Treatments (outcome)
						Cardiac enzyme elevation	EF reduction	
[95-99]	Myocarditis	10	49 - 80 (62)	Nivolumab-2, ipilimumab-5, nivolumab/ipilimumab-4	1 - 10 (3)	Yes-6, no-2, N/A-2	Yes-6, no-2, N/A-2	Cardioversion/steroids/infliximab/pacemaker/beta blockers/diuretics, death-6, EF improved-4
[98, 100]	Cardiac arrest	2	63, 88	Pembrolizumab-1, nivolumab-1	4, 3	Yes-2	Yes-1, N/A-1	Steroids/pacemaker, death-1, clinically improved-1
[98]	Heart failure	1	81	Ipilimumab	3	No	Yes	Diuretics, EF did not improve
[101]	Temponade	1	64	Nivolumab	9	No	N/A	Pericardiocentesis, improved
[98]	Myocardial fibrosis	1	61	Ipilimumab	2	N/A	N/A	Steroids, death
[102]	Cardiac allograft rejection	1	49	Nivolumab	1	Yes	Yes	Steroids/dobutamine, EF improved
[98]	Cardiomyopathy	1	68	Ipilimumab	4	N/A	Yes	Diuretics/ACE inhibitors/beta blocker, EF, improved

EF: ejection fraction.

Table 4. Summary of Reported IrAEs Involving Pulmonary System

References	Presentation	Number of cases	Age (mean)	Immune checkpoint inhibitors (number of cases)	Doses (mean)	Treatments (outcome)
[103, 103]	Pneumonitis	3	72 - 83 (76)	Nivolumab-3	1 - 8 (4)	Methylprednisolone
[104]	Infusion reaction	1	68	Nivolumab	2	Methylprednisolone
[105]	Acute fibrinous and organizing pneumonia	1	68	Nivolumab	10	Methylprednisolone

Table 5. Summary of Reported IrAEs Involving Renal System: AKI

References	Presentation	Number of cases	Age (mean)	Immune checkpoint inhibitors (number of cases)	Doses (mean)	Labs		Treatments (outcome)
						Urine studies	Biopsy	
[106-113]	AKI	16	43 - 78 (67)	Pembrolizumab-5, nivolumab-6, ipilimumab-1, nivolumab/ipilimumab-3, pembrolizumab/nivolumab-1	2 - 5 (3)	Proteinuria-6, hematuria-3, WBC casts-3, granular casts-2, eosinophils-2, normal-1, N/A-2	Interstitial nephritis-10, tubular-interstitial injury-3, IgA nephropathy-1, minimal change disease-1, acute post-infectious glomerulonephritis-1	Steroids, improved AKI-15, hemodialysis-1
[111]	Nephrotic syndrome	1	45	Ipilimumab	4	Proteinuria	Minimal change disease	Corticosteroids, proteinuria improved

AKI: acute kidney injury.

Cazzubbo 2017 ha identificato 82 pubblicazioni rilevanti per rispondere al quesito della revisione: 59 studi clinici (per un totale di 9208 pazienti esposti a anticorpi anti-CTLA4 o anti-PD1) e 23 case reports che riportavano 26 casi. Tra i 59 studi clinici, 37 hanno studiato anticorpi anti-CTLA4, 22 anticorpi anti-PD1 e 4 una combinazione di entrambe le classi. I principali tumori presi in esame erano melanoma (5518 pazienti trattati), carcinoma polmonare non a piccole cellule (1847 pazienti trattati) e carcinoma a cellule renali (678 pazienti trattati). Lo spettro clinico dei disturbi neurologici era altamente eterogeneo. La maggior parte di questi EA era di grado 1e2 e consisteva in sintomi non specifici come mal di testa (55%). L'incidenza di eventi avversi neurologici (nAE) di grado elevato era

inferiore all' 1% per tutti i tipi di trattamento. Mal di testa, encefalopatie e meningite erano i più comunemente riportati (rispettivamente 21%, 19% e 15%). Tra i 27 casi, gli nAE più comuni erano encefalopatie, meningoradiculoneurite, sindromi da Guillain-Barre e sindromi miasteniche. Il tempo mediano di insorgenza di nAE è stato di 6 settimane. Nella maggior parte i casi, l'interruzione del farmaco e gli steroidi hanno portato al recupero neurologico, anche in condizioni in cui gli steroidi di solito non sono raccomandati come la sindrome di Guillain-Barre.

Table 2
Clinical pictures of neurological AEs (nAEs) reported in case reports (n = 27).

AEs	Drug	Time to nAE onset median, days	Abnormal CSF analysis	Treatment	Outcome
Encephalitis (n = 6)	Anti-CTLA4: n = 2 Anti-PD1: n = 4	51 (10–518)	3/4 (pleocytosis in 2/4)	Drug discontinuation only n = 2 Steroids n = 3 Steroids + PE/IV Ig n = 1 Steroids n = 1 Steroids + PE/IV Ig n = 1	Full recovery n = 4 Partial recovery n = 1 Death n = 1 Partial recovery n = 2
Myelitis (n = 2)	Anti-CTLA4: n = 2	8 (45–150)	2/2 (pleocytosis in 2/2)	Steroids n = 1 Steroids + PE/IV Ig n = 1	Partial recovery n = 2
Meningitis (n = 1)	Anti-CTLA4: n = 1	42	1/1 (pleocytosis in 1/1)	Steroids n = 1	Full recovery n = 1
Meningoradiculitis (n = 6)	Anti-CTLA4: n = 5 Anti-CTLA4 + anti-PD1: n = 1	36 (7–72)	5/5 (pleocytosis in 5/5)	Steroids n = 3 Steroids + PE/IV Ig n = 3	Full recovery n = 2 Partial recovery n = 4
Guillain-Barré like syndrome (n = 4)	Anti-CTLA4: n = 4	42 (35–84)	3/3 (pleocytosis in 0/3)	Steroids n = 2 IV Ig only n = 1 Steroids + immunosuppr + PE n = 1	Full recovery n = 1 Partial recovery n = 1 Death n = 2
Peripheral neuropathy (n = 3)	Anti-CTLA4: n = 3	84 (35–91)	NA	Drug discontinuation only n = 1 Steroids n = 1 Steroids + immunosuppr n = 1	Full recovery n = 1 Stable n = 1 Death n = 1
Myasthenic syndrome (n = 5)	Anti-CTLA4: n = 3 Anti-PD1: n = 1 Both: n = 1	28 (12–30)	NA	Drug discontinuation only n = 1 Steroids n = 1 Steroids + PE/IV Ig n = 3	Full recovery n = 1 Partial recovery n = 2 Worsening n = 1 Death n = 1

Mir 2018 ha riscontrato 99 casi di cardiotoxicità nei pazienti affetti da inibitori del checkpoint immunitario. L'età media era di 65 (intervallo, 23-88) anni nei 56 pazienti di cui era riportata l'età in cartella. Dei casi segnalati per sesso (n 56), 19 (34%) erano donne. I tumori maligni più comuni nella casistica erano melanoma (41 casi; 41%), carcinoma polmonare non a piccole cellule (26 casi; 26%) e mieloma multiplo (9 casi; 9%). C'erano 4 classi principali di immunoterapia: (1) inibitori della PD-1 (nivolumab, n 30 [30%] e pembrolizumab, n 25 [25%]); (2) inibitori CTLA-4 (ipilimumab, n 24 [24%] e tremelimumab, n 2 [2%]); (3) terapia di combinazione che utilizza un inibitore PD-1 e un inibitore CTLA-4 (nivolumab e ipilimumab, n 12 [12%]); e (4) anticorpi PD-L1 (atezolizumab, n 3 [3%]; avelumab, n 1 [1%]; durvalumab, n 2 [2%]). La malattia più comunemente riportata era la miocardite con 45 casi (45%). Questa era riportata con alter tossicità in 20 casi. Altre presentazioni includevano insufficienza cardiaca congestizia o cardiomiopatia senza diagnosi di miocardite (27 casi [27%]), malattia pericardica in 15 casi (15%) e malattia da conduzione in 12 casi (12%). Tutti i casi di miocardite che sono stati identificati ante-mortem sono stati trattati con l'interruzione dell'inibitore del checkpoint e con l'inizio di

	<p>corticosteroidi per via orale o endovenosa (prednisolone 1-2 mg / kg o metilprednisolone 1-2 mg / kg / giorno). Però, non vi era alcuna differenza sostanziale nei risultati in questi che hanno ricevuto steroidi (mortalità per caso 31%) rispetto a quelli che non lo ha fatto (mortalità per caso 32%). Altri agenti immunomodulatori come adalimumab, infliximab, micofenolato, immunoglobuline per via endovenosa e globulina antitrombotica sono stati utilizzati in 8 pazienti, 6 dei quali presentati miocardite. C'è stato un miglioramento clinico in 6 di questi casi (5 su 6 miocardite). La plasmaferesi è stata utilizzata in 4 pazienti, tutti con miocardite. C'è stato miglioramento clinico in 3 di questi pazienti. Nel complesso, il tasso di mortalità è stato del 35%. Questo è stato in particolare maggiore nei pazienti con miocardite, blocco cardiaco completo o anomalie della conduzione e aritmie ventricolari.</p>	
--	---	--

Table 1. Patient characteristics and cardiotoxic events with checkpoint inhibitors

Class	Drug	Cardiotoxic events, n	Mean age (range) ²	Female sex ³	Malignancy ¹	Toxicity (> 10%) ²	Biomarker elevation ⁴	Treatment with steroids ⁵	Fatality ⁶
Anti PD-1	Nivolumab	30	67 (46-87)	35%	NSCLC (68%), melanoma (14%), RCC (11%)	53% myocarditis, 20% pericardial disease or tamponade, 17% CM or CHF	Trop 93% (n = 14), CK-MB 100% (n = 3), BNP 100% (n = 4)	83%	26%
	Pembrolizumab	25	68 (53-88)	33%	Multiple myeloma (36%), melanoma (24%), thymic (20%), Melanoma (83%)	64% myocarditis, 21% CM or CHF	Trop 100% (n = 4), CK 100% (n = 2), BNP 100% (n = 1)	70%	20%
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	24	65 (23-83)	27%	Melanoma (83%)	30% myocarditis, 26% AF, 17% pericardial disease, 17% CM or CHF	Trop 80% (n = 5), CK 100% (n = 2), CK-MB 100% (n = 2)	54%	53%
	Tremelimumab	2	67 (not stated)	100%	RCC (50%), melanoma (50%)	100% sudden cardiac death	Not stated	No steroids	100%
Anti PD-1 and anti-CTLA-4	Nivolumab and Ipilimumab	12	61 (35-74)	40%	Melanoma (83%)	75% myocarditis	Trop 100% (n = 5), CK 100% (n = 1), CK-MB 100% (n = 1)	90%	58%
Anti-PD-L1	Durvalumab (2), atezolizumab (1), avelumab (1)	6	Not stated	Not stated	NSCLC (67%), RCC (17%), breast (17%)	4 pericardial effusion (of 155 trial patients), 2 myocarditis (of 72 trial patients)	Not stated	Not stated	100%

Table 2. Rate of survival according to subgroups

		Death	Survival	Not known	Fatality rate
Total sample	99 cardiotoxicity events	32	59	8	35%
Immunotherapy					
Anti PD-1	Nivolumab (n = 30)	7	21	2	25%
	Pembrolizumab (n = 25)	4	20	1	16%
Anti CTLA-4	Ipilimumab (n = 24)	10	9	5	53%
	Tremelimumab (n = 2)	2	0	0	100%
Combination	Nivolumab and ipilimumab (n = 12)	7	5	0	58%
Anti PD-L1	Combined anti-PD-L1 (n = 6)	2	4	0	33%
Toxicity					
	Myocarditis (n = 45)	19	23	3	42%
	• Alone (n = 25)	10	13	2	43%
	• With other toxicity (n = 20)	9	10	1	47%
	CHF or CM (n = 27)	6	17	4	26%
	Pericardial disease (n = 15)	2	13	0	13%
	Complete heart block or conduction diagnosis (n = 12)	6	5	1	55%
	• Alone (n = 3)	1	1	1	50%
	• With other toxicity (n = 9)	5	4	0	56%
	Ventricular arrhythmia (n = 6)	2	3	1	40%
Biomarkers					
	Positive (n = 31)	12	18	1	40%
	Negative (n = 2)	0	2	0	0%
	Not stated (n = 66)	20	39	7	34%
Treatment					
	Steroids (n = 43)	13	29	1	31%
	No steroids (n = 20)	6	13	1	32%
	Uncertain/not stated (36)	13	17	6	43%

CHF, congestive heart failure; CM, cardiomyopathy; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; PD-1, programmed cell death-1; PD-L1, programmed cell death ligand-1.

Sono stati inoltre identificati due ulteriori studi osservazionali (Min 2015 e Shen 2018). Min 2015 arruolava 45 pazienti che hanno sviluppato endocrinopatie correlate a ipilimumab. 15 pazienti hanno ricevuto un trattamento con steroidi ad alte dosi (HDS) per ipofisite correlata a ipilimumab (n = 5), altri eventi avversi immuno-correlati (IrAEs) (n = 8) o metastasi cerebrali (n = 2). I pazienti nel gruppo HDS hanno ricevuto desametasone (n = 4, dose: 4–24 mg al giorno; durata: 3–12 settimane), prednisone (n = 9, dose: 40–100 mg al giorno; durata: 2–14 settimane), idrocortisone (n = 1; dose: 60 mg al giorno; durata: 3 settimane) o desametasone seguito da prednisone (n = 1, dosi: desametasone 8 mg al giorno; durata: 1 settimana, prednisone 40 mg al giorno; durata: 5 settimane). Gli altri 10 pazienti non hanno ricevuto HDS durante il periodo di studio. Nel corso dello studio, quattro su 15 (27%) pazienti nel gruppo di

trattamento HDS sono deceduti, mentre uno su 10 (10%) pazienti nel gruppo che non ha ricevuto HDS è deceduto. La Kaplan-Meier evidenziava una sopravvivenza a 12 mesi dell'83% (7,7%) per l'intera coorte e dell'80% (10,8%) e dell'89% (10,5%) in pazienti che hanno ricevuto o non hanno ricevuto HDS, rispettivamente (Figura 2 dello studio). Tutti i decessi sono stati attribuiti alla malattia metastatica sottostante.

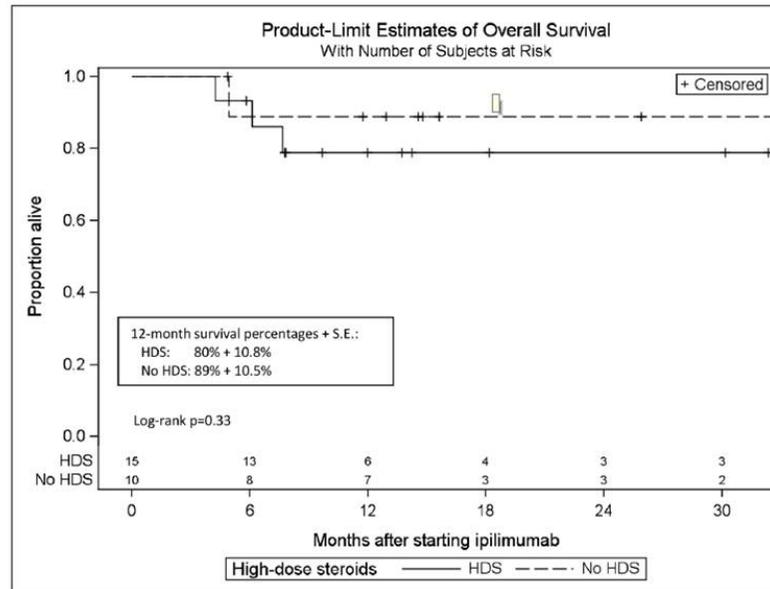


Figure 2. The effects of high dose corticosteroids on survival rate
Kaplan-Meier estimates of overall survival with the numbers of patients at risk. The X axis was extended to 32 months (median follow-up + 18 months), the time at which there was 20% or less of the sample remaining. HDS: high dose corticosteroids.

Shen 2018 ha invece arruolato un totale di 16 pazienti (11 uomini e 5 donne). Di questi, cinque sono stati trattati con solo pembrolizumab, due con solo avelumab (uno di questi pazienti è stato successivamente trattato con un altro inibitore della PD-1, REGN2810 con recidiva di eruzione cutanea), otto con nivolumab più ipilimumab e uno con nivolumab più T-Vec . Di questi pazienti, otto avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per il loro cancro e sei avevano ricevuto la radioterapia. Uno aveva ricevuto un precedente inibitore del checkpoint immunitario (tremelimumab). Eruzioni cutanee si sono verificate in momenti variabili, dalla settimana 1 all'88, con una mediana di 11,5 settimane; le morfologie includevano lesione lichenoide, bolloso, psoriasiforme, maculare, tipo morbilliforme ed alopecia che sono state confermate istopatologicamente in molti casi. Tutti gli eventi avversi immuno-correlati cutanei erano di grado 1 o 2. Dieci pazienti erano trattati con corticosteroidi topici e uno ha anche ricevuto terapia banda stretta ultravioletta B (NB-UVB). Alla fine quattro pazienti hanno richiesto l'impiego di steroidi per via sistemica. Tre hanno richiesto l'interruzione della terapia anti-PD-1 / PD-L1 a causa delle eruzioni cutanee.

Table 1. Clinical and histopathological information of 16 patients with cutaneous adverse eruptions while receiving anti-PD-1 or anti-PD-L1 treatment.

No./Sex	Age	Cancer type	Oncologic agent	Prior therapy	Time to rash (week)	Morphology	Grade of cutaneous IRAE	Anatomic distribution	Pruritus	Treatment held for rash	Treatment of rash	Other IRAE	Histologic pattern	Tumor Response	Progression-free survival (day)
1/M	54	Metastatic papillary renal cell carcinoma	Avelumab PD-L1 inhibitor	Left nephrectomy and resection of the periaortic mass (12/2011), SBR17-40 Gy in five fractions, (6 March 2015)	21	Lichenoid (photodistributed)	2	Bilateral forearms, upper arms, and neck	Yes	No	Hydrocortisone OTC, tramcinolone 0.1% cream TID, fluocinonide 0.05% cream bid, HC 2.5% for face	None	Basket weave stratum corneum, overlying a thinned epidermis, superficial perivascular lymphocyte predominant infiltrate, characteristic of a drug hypersensitivity reaction	PD	350
2/F	47	Metastatic adrenocortical carcinoma	Avelumab, Regeneron 2810 (later)	Mistane, cisplatin, etoposide, carboplatin, adriamycin, PLK4 inhibitor clinical trial	13	First eruption: urticarial papules; second eruption: erythematous papules and plaques, some bullae	2	Lower back, buttocks, lower extremities	Yes	No	Clotrimazole cream, hydrocortisone, TAC ointment, prednisone 10 mg Qday, dexamethasone 4 mg TID	None	First biopsy: epidermal spongiosis and intraepidermal neutrophilic and eosinophilic pustules, consistent with a dermal hypersensitivity reaction; second biopsy: eosinophilic spongiosis with focal subepidermal clefting, DIF with 2+ focal C3 staining [non-specific]	PD for avelumab; PD for regeneron	Avelumab: 121; Regeneron: 112
3/M	41	Metastatic lung adenocarcinoma	Nivolumab and ipilimumab	None	35	Urticarial	1	Inner arms	Yes	No	Loratadine, cetirizine	Transaminitis	N/A	SD	696
4/M	72	Squamous cell carcinoma of the lung	Nivolumab and ipilimumab	Resection of left upper lobe	2	Macular	1	Bilateral ankles, R inner thigh	Yes	No	Lotion, diphenhydramine cream, hydrocortisone PRN	Colitis, thyroiditis	N/A	PR	837
5/F	92	Metastatic adenocarcinoma of the lung	Nivolumab and ipilimumab	Erlotinib, radiation	4	Poisoniform	2	Extremities with lesion on trunk, face or scalp. IBSA: 10-20%	Yes	No	Tramcinolone cream, lotion	Colitis	Spongiosis psoriasiform and interface dermatitis with necrotic keratinocytes, superficial perivascular and interstitial mixed infiltrate with eosinophils	PD	280

Table 1. [Continued]

No./Sex	Age	Cancer type	Oncologic agent	Prior therapy	Time to rash (wks)	Morphology	Grade of cutaneous irAE	Anatomic distribution	Pruritus	Treatment held for rash	Treatment of rash	Other irAE	Histologic pattern	Tumor Response	Progression-free survival (days)
6/M	68	Adenocarcinoma of the lung	Nivolumab and ipilimumab	Cisplatin, radiotherapy	1.5	Psoriasisiform	1	Dorsal and palmar hand surfaces, feet, elbows	Yes	No	Topical corticosteroids (clobetasol) and calcipotriene cream and UV-light therapy	Psoriasis flare	N/A	PD	82
7/M	40	Metastatic squamous urethral cancer	First pembrolizumab then MEDI4762 with tremelimumab, rash occurred on pembrolizumab	5-FU/MMC/ XRT, radical urethrectomy, cystoprostatectomy, cisplatin	6	Malar rash, erythematous macules and patches	1	Face (malar distribution)	Yes	No	None	None	N/A	PD	315
8/M	78	Lung adenocarcinoma	Nivolumab	Taxol/carboplatin, radiation	10	Exematous	1	R upper extremity, back	Yes	No	Hydrocortisone 1% cream BID, Triamcinolone 0.1% cream BID, emollients	Pneumonitis (took prednisone)	N/A	SD [stopped due to pneumonitis]	70
9/M	51	Bronchial carcinoma	Nivolumab and ipilimumab	Carboplatin/ etoposide, gamma knife	4	Erythematous macules and patches	1	Abdomen and expanded to the chest, back, upper arms, buttock, groin and thighs	Yes	No	Triamcinolone 0.1% ointment, oral dexamethasone, clobetasol 0.05% ointment, hydroxyzine, diphenhydramine, loratadine	None	N/A	PD	42
10/F	59	Metastatic melanoma	T-Vec + pembrolizumab	Lymph node resection, interferon, stereotactic XRT for brain metastasis	88	Patch of non-scarring alopecia (alopecia areata)	1	Celphalic scalp	No	No	None	Transaminitis, neuropathy, vitiligo	N/A	SD	756
11/M	44	Metastatic melanoma	Ipilimumab + nivolumab	Excision, dabrafenib + trametinib	9	Erythematous macules	1	Lower extremity	Yes	No	Diphenhydramine, loratadine, cimetidine, hydroxyzine, fluciclonide 0.05% gel BID	Grade 3 fever, grade 2 nephritis (doubling CrI), fatigue	Onychomycosis and parakeratosis; epidermal spongiosis and patchy necrotic keratinocytes, minor eosinophilia, dermal lymphocyte predominant perivascular infiltrate and moderate eosinophilia	SD	183

Table 1. (Continued)

No./ Sex	Age	Cancer type	Oncologic agent	Prior therapy	Time to rash (wks)	Morphology	Grade of cutaneous irAE	Anatomic distribution	Pruritus	Treatment held for rash	Treatment of rash	Other irAE	Histologic pattern	Tumor Response	Progression-free survival (days)
12/M	27	Metastatic melanoma	Nivolumab + ipilimumab	Excision	3	Erythematous papules and plaques, some with central clearing on lower extremities; follicularly based papules on back and arms	2	Arms, back, legs	Yes	Yes [one cycle delayed]	Diphenhydramine, cetirizine, hydroxyzine, fluciconazole ointment, clobetasol ointment, halobetasol cream, clindamycin solution BID	Transaminitis	Focal interface dermatitis with a tightly curled perivascular lymphohistiocytic inflammatory host response with rare neutrophils and eosinophils	SD	351
13/M	67	Metastatic melanoma	Pembrolizumab	Excision with lymph node dissection	18	Hypopigmented and depigmented macules and patches with underlying erythema	1	Arms	No	No	None (sun protection)	Diffuse papular rash, alopecia areata	N/A	SD	1393
14/M	69	Metastatic melanoma	Pembrolizumab	Excision with lymph node dissection, XRT	77	Oral erosions with eroded vesicles and urticarial plaques on trunk, legs, neck	2	Mouth, trunk, legs, neck	Yes	Yes	Prednisone taper	None	H&E: Superficial dermal perivascular lymphocytic infiltrate with numerous eosinophils. DIF: linear C3 and IgG in basement membrane zone of mucosa	SD [stopped due to BP]	544
15/F	64	Metastatic melanoma	Pembrolizumab	Excision, lymph node dissection, IFN- α -2b, tremelimumab	21	10 finger paronychia	1	Fingers	No	No	None	Arthralgias	N/A	SD [stopped due to arthralgias]	333
16/F	72	Melanoma	Pembrolizumab	Excision with lymph node dissection	18	Excoriated and erythematous papules and plaques, some crusted oral mucosa with gingival and buccal erosions	2	Trunk, extremities, mouth	Yes	Yes	Hydroxychloroquine, tramcinolone cream, fluciconazole gel for oral lesions, prednisone	None	H&E: ulceration with dense lymphohistiocytic infiltrate with eosinophils and scattered neutrophils. DIF: 2+ linear IgM, IgG, and C3 in basement membrane zone; consistent with bullous lichen planus	SD [stopped due to LP]	168

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>Cuzzubbo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tasso di mortalità correlata all'evento avverso → 3/27 (11%, neurologica) <p>Mir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tasso di mortalità correlata all'evento avverso → 34/87 (39%, miscellanea) <p>Bajwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tasso di mortalità correlata all'evento avverso → 6/17 (cardiovascolare) <p>Min:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tasso di mortalità correlata all'evento avverso → 4/15 (27%, endocrina) <p>Shen:/</p> <p>Abbiamo trovato tre revisioni sistematiche (Cazzubbo 2017, Mir 2018 e Bajwa 2019) incentrate sugli effetti collaterali avversi associati all'immunoterapia, sulla loro gestione</p> <p>Le revisioni sistematiche sono incentrate sugli effetti collaterali gastrointestinali, neurologici e cardiologici correlati all'immunoterapia.</p> <p>Bajwa 2019 ha registrato un totale di 46 casi che coinvolgono il tratto gastrointestinale. Ci sono stati 21 casi che coinvolgono il tubo digerente, 13 che coinvolgono il fegato, sei che coinvolgono il tratto biliare e sei che coinvolgono il pancreas. Ci sono stati un totale di 54 casi di effetti negativi sul sistema endocrino. Ci sono stati 14 casi che coinvolgono la ghiandola surrenale, 17 casi che coinvolgono la tiroide, 22 casi che coinvolgono il pancreas e un caso che coinvolge la paratiroide. Sono stati segnalati diciassette casi di tossicità cardiaca da inibitori del checkpoint immunitario. Sono stati trovati in totale cinque casi di immunomodulatori che colpiscono negativamente il sistema polmonare e un totale di 17 casi renali. I risultati relativi al trattamento e all'esito di questi eventi avversi sono riportati di seguito. In particolare, sui 17 pazienti con tossicità cardiovascolare, sei pazienti sono deceduti principalmente per arresto cardiaco dovuto a tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare. L'uso di corticosteroidi per la gestione non ha dimostrato una completa efficacia in quanto quattro pazienti su 10 che hanno avuto un effetto avverso fatale hanno ricevuto corticosteroidi all'inizio del trattamento</p>	<p>Il panel ha ritenuto piccola l'entità del danno, in considerazione dei pochi dati specifici ricavabili dalle tre revisioni sistematiche e dai due studi retrospettivi presi in esame, e dell'esperienza clinica individuale in base alla quale si ritiene l'effetto indesiderabile facilmente gestibile con l'utilizzo di altri farmaci.</p>

Table 1. Summary of Reported IrAEs Involving Gastrointestinal System: UDCA, ENBD

References	Presentation	Number of cases	Age (mean)	Immune checkpoint inhibitors (number of cases)	Doses (mean)	Treatment (outcome)
Tubular gastrointestinal tract						
[14-27]	Enterocolitis/enteritis/colitis	14	32 - 85 (65)	Pembrolizumab-3, nivolumab-11	1 - 19 (13)	Prednisone/infliximab/mesalazine/budesonide, improved
[28, 29]	Intestinal perforation	2	73, 65	Nivolumab-2	3, 3	Surgical intervention, improved
[30]	Intestinal pseudo-obstruction	1	62	Nivolumab	14	Prednisone, improved
[31]	Esophagitis and gastritis	1	93	Nivolumab	6 mo.	Prednisone, improved
[32]	Hemorrhagic gastritis	1	77	Nivolumab	10	Prednisolone, improved
[33]	Oral mucositis, esophagitis	1	69	Pembrolizumab	14	Methylprednisolone, prednisone, improved
[34]	Intra-abdominal abscess	1	49	Pembrolizumab	5	Abscess drainage, antibiotics, adalimumab, improved
Liver						
[35-42]	Hepatitis	11	42 - 80 (61)	Pembrolizumab-5, nivolumab-6	1 - 17 (5)	Methylprednisolone/corticosteroids/prednisone/UDCA/mycophenolate, improved
[40]	Vanishing bile duct syndrome	1	49	Pembrolizumab	1	Prednisolone, UDCA, mycophenolate
[43]	Acute liver failure	1	60	Pembrolizumab	1	Prednisone/deceased
Biliary tract						
[44-46]	Cholangitis	5	64 - 82 (75)	Nivolumab-5	4 - 12 (8)	Methylprednisolone/UDCA/stent/prednisone, improved
[47]	Cholecystitis	1	63	Nivolumab	5	stent, ENBD, antibiotics, steroids
Pancreas						
[48-52]	Pancreatitis	6	43 - 76 (57)	Pembrolizumab-2, nivolumab-4	2 - 19 (7)	Prednisone/duodenal stent/pancreaticoduodenectomy/pancreatic enzymes/dexamethasone, improved

UDCA: ursodeoxycholic acid; ENBD: endoscopic naso-biliary drainage.

Table 2. Summary of Reported IrAEs Involving Endocrine System: TSH, TPO Antibodies, TgAb, N/A, GAD, ACTH, DM, and DKA

References	Presentation	Number of cases	Age (mean)	Immune checkpoint inhibitors (number of cases)	Doses (mean)	Labs (number of cases)			Treatments (outcome)
Adrenal									
[53-63]	ACTH insufficiency	12	39 - 83 (60)	Nivolumab-8, nivolumab/ipilimumab-4	2 - 13 (9)	Cortisol Low-11 High-1	ACTH Low-11 High-1		Hydrocortisone, life long
[64, 65]	Primary adrenal insufficiency	2	43, 55	Pembrolizumab-1, nivolumab-1	4, 10	Low-2	High-2		Hydrocortisone with fludrocortisone, life long
Thyroid									
[61, 65-69]	Thyroiditis followed by hypothyroidism	7	46 - 73 (59)	Pembrolizumab-1, nivolumab-1, nivolumab/ipilimumab-5	1 - 8 (3)	Free T4 Low-7	TSH High-7	Antibodies Negative-2, TPO/TgAb-2, TgAb-1, N/A-2	Levothyroxine, life long
[70]	Hypophysitis with central hypothyroidism	1	77	Nivolumab/ipilimumab	5	Low	Low	N/A	Levothyroxine/steroids, life long
[53, 58, 59]	Hypophysitis with primary hypothyroidism	3	54 - 83 (66)	Nivolumab-3	5 - 11 (7)	Low-3	High-3	TPO/TgAb-1, TPO-1, N/A-1	Levothyroxine, life long
[71]	Myxedema crisis	1	53	Nivolumab	N/A	Low	High	N/A	Levothyroxine, life long
[72, 73]	Primary hypothyroidism	2	62, 63	Nivolumab-2	2, 1	Low-1, N/A-1	High-1, WNL-1	TPO/TgAb-1, TPO-1	Levothyroxine, life long
[74]	Thyroid storm	1	24	Nivolumab/ipilimumab	2	High	Low	Negative	Symptomatic treatment and hydrocortisone followed by prednisone
[62]	Thyroiditis followed by central hypothyroidism from hypophysitis	1	53	Nivolumab/ipilimumab	3	Low	Low	Negative	Levothyroxine, life long
[75]	Thyrotoxicosis from thyroiditis	1	55	Nivolumab	2	High	Low	TgAb	Symptomatic treatment
Pancreas									
[66, 76-80]	Acute type 1 DM	6	58 - 73 (79)	Pembrolizumab-2, pembrolizumab/ipilimumab-1, nivolumab-3	1 - 17 (8)	HbA1c (mean) 6.3 - 9.7 (6.6)		Anti-GAD antibodies Negative-3, positive-3	Insulin injections, insulin dependent
[69, 73, 81-94]	DKA	16	34 - 80 (61)	Pembrolizumab-2, pembrolizumab/ipilimumab-2, nivolumab-8, nivolumab/ipilimumab-4	1 - 20 (6)	6.5 - 10.7 (7.9)		Positive-8, negative-8	Insulin drip followed by multiple insulin injections, insulin dependent
Parathyroid									
[67]	Primary hypoparathyroidism	1	73	Nivolumab/ipilimumab	2	Low	Calcium	Parathyroid hormone Undetectable	Calcium and vitamin D, long-term calcium and vitamin D supplement

TSH: thyroid-stimulating hormone; TPO: thyroid peroxidase; TgAb: thyroglobulin antibodies; N/A: not available; GAD: glutamic acid decarboxylase; ACTH: adrenocorticotropic hormone; DM: diabetes mellitus; DKA: diabetic ketoacidosis.

Table 3. Summary of Reported IrAEs Involving Cardiovascular System: EF

References	Presentation	Number of cases	Age (mean)	Immune checkpoint inhibitors (number of cases)	Doses (mean)	Labs		Treatments (outcome)
						Cardiac enzyme elevation	EF reduction	
[95-99]	Myocarditis	10	49 - 80 (62)	Nivolumab-2, ipilimumab-5, nivolumab/ipilimumab-4	1 - 10 (3)	Yes-6, no-2, N/A-2	Yes-6, no-2, N/A-2	Cardioversion/steroids/infliximab/pacemaker/beta blockers/diuretics, death-6, EF improved-4
[98, 100]	Cardiac arrest	2	63, 88	Pembrolizumab-1, nivolumab-1	4, 3	Yes-2	Yes-1, N/A-1	Steroids/pacemaker, death-1, clinically improved-1
[98]	Heart failure	1	81	Ipilimumab	3	No	Yes	Diuretics, EF did not improve
[101]	Temponade	1	64	Nivolumab	9	No	N/A	Pericardiocentesis, improved
[98]	Myocardial fibrosis	1	61	Ipilimumab	2	N/A	N/A	Steroids, death
[102]	Cardiac allograft rejection	1	49	Nivolumab	1	Yes	Yes	Steroids/dobutamine, EF improved
[98]	Cardiomyopathy	1	68	Ipilimumab	4	N/A	Yes	Diuretics/ACE inhibitors/beta blocker, EF, improved

EF: ejection fraction.

Table 4. Summary of Reported IrAEs Involving Pulmonary System

References	Presentation	Number of cases	Age (mean)	Immune checkpoint inhibitors (number of cases)	Doses (mean)	Treatments (outcome)
[103, 103]	Pneumonitis	3	72 - 83 (76)	Nivolumab-3	1 - 8 (4)	Methylprednisolone
[104]	Infusion reaction	1	68	Nivolumab	2	Methylprednisolone
[105]	Acute fibrinous and organizing pneumonia	1	68	Nivolumab	10	Methylprednisolone

Table 5. Summary of Reported IrAEs Involving Renal System: AKI

References	Presentation	Number of cases	Age (mean)	Immune checkpoint inhibitors (number of cases)	Doses (mean)	Labs		Treatments (outcome)
						Urine studies	Biopsy	
[106-113]	AKI	16	43 - 78 (67)	Pembrolizumab-5, nivolumab-6, ipilimumab-1, nivolumab/ipilimumab-3, pembrolizumab/nivolumab-1	2 - 5 (3)	Proteinuria-6, hematuria-3, WBC casts-3, granular casts-2, eosinophils-2, normal-1, N/A-2	Interstitial nephritis-10, tubular-interstitial injury-3, IgA nephropathy-1, minimal change disease-1, acute post-infectious glomerulonephritis-1	Steroids, improved AKI-15, hemodialysis-1
[111]	Nephrotic syndrome	1	45	Ipilimumab	4	Proteinuria	Minimal change disease	Corticosteroids, proteinuria improved

AKI: acute kidney injury.

Cazzubbo 2017 ha identificato 82 pubblicazioni rilevanti per rispondere al quesito della revisione: 59 studi clinici (per un totale di 9208 pazienti esposti a anticorpi anti-CTLA4 o anti-PD1) e 23 case reports che riportavano 26 casi. Tra i 59 studi clinici, 37 hanno studiato anticorpi anti-CTLA4, 22 anticorpi anti-PD1 e 4 una combinazione di entrambe le classi. I principali tumori presi in esame erano melanoma (5518 pazienti trattati), carcinoma polmonare non a piccole cellule (1847 pazienti trattati) e carcinoma a cellule renali (678 pazienti trattati). Lo spettro clinico dei disturbi neurologici era altamente eterogeneo. La maggior parte di questi EA era di grado 1e2 e consisteva in sintomi non specifici come mal di testa (55%). L'incidenza di eventi avversi neurologici (nAE) di grado elevato era

inferiore all' 1% per tutti i tipi di trattamento. Mal di testa, encefalopatie e meningite erano i più comunemente riportati (rispettivamente 21%, 19% e 15%). Tra i 27 casi, gli nAE più comuni erano encefalopatie, meningoradiculoneurite, sindromi da Guillain-Barre e sindromi miasteniche. Il tempo mediano di insorgenza di nAE è stato di 6 settimane. Nella maggior parte i casi, l'interruzione del farmaco e gli steroidi hanno portato al recupero neurologico, anche in condizioni in cui gli steroidi di solito non sono raccomandati come la sindrome di Guillain-

Table 2
Clinical pictures of neurological AEs (nAEs) reported in case reports (n = 27).

AEs	Drug	Time to nAE onset median, days	Abnormal CSF analysis	Treatment	Outcome
Encephalitis (n = 6)	Anti-CTLA4: n = 2 Anti-PD1: n = 4	51 (10–518)	3/4 (pleocytosis in 2/4)	Drug discontinuation only n = 2 Steroids n = 3 Steroids + PE/IV Ig n = 1 Steroids n = 1	Full recovery n = 4 Partial recovery n = 1 Death n = 1 Partial recovery n = 2
Myelitis (n = 2)	Anti-CTLA4: n = 2	8 (45–150)	2/2 (pleocytosis in 2/2)	Steroids + PE/IV Ig n = 1 Steroids n = 1	Full recovery n = 1 Partial recovery n = 2
Meningitis (n = 1)	Anti-CTLA4: n = 1	42	1/1 (pleocytosis in 1/1)	Steroids n = 1	Full recovery n = 1
Meningoradiculitis (n = 6)	Anti-CTLA4: n = 5 Anti-CTLA4 + anti-PD1: n = 1	36 (7–72)	5/5 (pleocytosis in 5/5)	Steroids n = 3 Steroids + PE/IV Ig n = 3	Full recovery n = 2 Partial recovery n = 4
Guillain-Barre like syndrome (n = 4)	Anti-CTLA4: n = 4	42 (35–84)	3/3 (pleocytosis in 0/3)	Steroids n = 2 IV Ig only n = 1 Steroids + immunosuppr + PE n = 1	Full recovery n = 1 Partial recovery n = 1 Death n = 2
Peripheral neuropathy (n = 3)	Anti-CTLA4: n = 3	84 (35–91)	NA	Drug discontinuation only n = 1 Steroids n = 1 Steroids + immunosuppr n = 1	Full recovery n = 1 Stable n = 1 Death n = 1
Myasthenic syndrome (n = 5)	Anti-CTLA4: n = 3 Anti-PD1: n = 1 Both: n = 1	28 (12–30)	NA	Drug discontinuation only n = 1 Steroids n = 1 Steroids + PE/IV Ig n = 3	Full recovery n = 1 Partial recovery n = 2 Worsening n = 1 Death n = 1

Barre

Mir 2018 ha riscontrato 99 casi di cardiotossicità nei pazienti affetti da inibitori del checkpoint immunitario. L'età media era di 65 (intervallo, 23-88) anni nei 56 pazienti di cui era riportata l'età in cartella. Dei casi segnalati per sesso (n 56), 19 (34%) erano donne. I tumori maligni più comuni nella casistica erano melanoma (41 casi; 41%), carcinoma polmonare non a piccole cellule (26 casi; 26%) e mieloma multiplo (9 casi; 9%). C'erano 4 classi principali di immunoterapia: (1) inibitori della PD-1 (nivolumab, n 30 [30%] e pembrolizumab, n 25 [25%]); (2) inibitori CTLA-4 (ipilimumab, n 24 [24%] e tremelimumab, n 2 [2%]); (3) terapia di combinazione che utilizza un inibitore PD-1 e un inibitore CTLA-4 (nivolumab e ipilimumab, n 12 [12%]); e (4) anticorpi PD-L1 (atezolizumab, n 3 [3%]; avelumab, n 1 [1%]; durvalumab, n 2 [2%]). La malattia più comunemente riportata era la miocardite con 45 casi (45%). Questa era riportata con alter tossicità in 20 casi. Altre presentazioni includevano insufficienza cardiaca congestizia o cardiomiopatia senza diagnosi di miocardite (27 casi [27%]), malattia pericardica in 15 casi (15%) e malattia da conduzione in 12 casi (12%). Tutti i casi di miocardite che sono stati identificati ante-mortem sono stati trattati con l'interruzione dell'inibitore del checkpoint e con l'inizio di corticosteroidi per via orale o endovenosa (prednisolone 1-2 mg / kg o metilprednisolone 1-2 mg / kg / giorno). Però, non vi era alcuna differenza sostanziale nei risultati in questi che hanno ricevuto steroidi (mortalità per caso 31%) rispetto a quelli chi non lo ha fatto (mortalità per caso 32%). Altri agenti immunomodulatori come adalimumab, infliximab, micofenolato, immunoglobuline per via endovenosa e globulina antitrombotica sono stati utilizzati in 8 pazienti, 6 dei quali presentati miocardite. C'è stato un miglioramento

clinico in 6 di questi casi (5 su 6 miocardite). La plasmaferesi è stata utilizzata in 4 pazienti, tutti con miocardite. C'è stato miglioramento clinico in 3 di questi pazienti. Nel complesso, il tasso di mortalità è stato del 35%. Questo è stato in particolare maggiore nei pazienti con miocardite, blocco cardiaco completo o anomalie della conduzione e aritmie ventricolari.

Table 1. Patient characteristics and cardiotoxic events with checkpoint inhibitors

Class	Drug	Cardiotoxic events, n	Mean age (range) ¹	Female sex [*]	Malignancy ¹	Toxicity (> 10%) ¹	Biomarker elevation [*]	Treatment with steroids [*]	Fatality [*]
Anti PD-1	Nivolumab	30	67 (46-87)	35%	NSCLC (68%), melanoma (14%), RCC (11%)	53% myocarditis, 20% pericardial disease or tamponade, 17% CM or CHF	Trop 93% (n = 14), CK-MB 100% (n = 3), BNP 100% (n = 4)	83%	26%
	Pembrolizumab	25	68 (53-88)	33%	Multiple myeloma (36%), melanoma (24%), thymic (20%)	64% myocarditis, 21% CM or CHF	Trop 100% (n = 4), CK 100% (n = 2), BNP 100% (n = 1)	70%	20%
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	24	65 (23-83)	27%	Melanoma (83%)	30% myocarditis, 26% AF, 17% pericardial disease, 17% CM or CHF	Trop 80% (n = 5), CK 100% (n = 2), CK-MB 100% (n = 2)	54%	53%
	Tremelimumab	2	67 (not stated)	100%	RCC (50%), melanoma (50%)	100% sudden cardiac death	Not stated	No steroids	100%
Anti PD-1 and anti-CTLA-4	Nivolumab and ipilimumab	12	61 (35-74)	40%	Melanoma (83%)	75% myocarditis	Trop 100% (n = 5), CK 100% (n = 1), CK-MB 100% (n = 1)	90%	58%
Anti-PD-L1	Durvalumab (2), atezolizumab (1), avelumab (1)	6	Not stated	Not stated	NSCLC (67%), RCC (17%), breast (17%)	4 pericardial effusion (of 155 trial patients), 2 myocarditis (of 72 trial patients)	Not stated	Not stated	100%

Table 2. Rate of survival according to subgroups

		Death	Survival	Not known	Fatality rate
Total sample	99 cardiotoxicity events	32	59	8	35%
Immunotherapy	Anti PD-1				
	Nivolumab (n = 30)	7	21	2	25%
	Pembrolizumab (n = 25)	4	20	1	16%
	Anti CTLA-4				
	Ipilimumab (n = 24)	10	9	5	53%
Combination	Tremelimumab (n = 2)	2	0	0	100%
	Nivolumab and ipilimumab (n = 12)	7	5	0	58%
Anti PD-L1	Combined anti-PD-L1 (n = 6)	2	4	0	33%
Toxicity	Myocarditis (n = 45)	19	23	3	42%
	• Alone (n = 25)	10	13	2	43%
	• With other toxicity (n = 20)	9	10	1	47%
	CHF or CM (n = 27)	6	17	4	26%
	Pericardial disease (n = 15)	2	13	0	13%
	Complete heart block or conduction diagnosis (n = 12)	6	5	1	55%
	• Alone (n = 3)	1	1	1	50%
	• With other toxicity (n = 9)	5	4	0	56%
	Ventricular arrhythmia (n = 6)	2	3	1	40%
	Biomarkers	Positive (n = 31)	12	18	1
Negative (n = 2)		0	2	0	0%
Not stated (n = 66)		20	39	7	34%
Treatment	Steroids (n = 43)	13	29	1	31%
	No steroids (n = 20)	6	13	1	32%
	Uncertain/not stated (36)	13	17	6	43%

CHF, congestive heart failure; CM, cardiomyopathy; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; PD-1, programmed cell death-1; PD-L1, programmed cell death ligand-1.

Sono stati inoltre identificati due ulteriori studi osservazionali (Min 2015 e Shen 2018).

Min 2015 arruolava 45 pazienti che hanno sviluppato endocrinopatie correlate a ipilimumab. 15 pazienti hanno ricevuto un trattamento con steroidi ad alte dosi (HDS) per ipofisite correlata a ipilimumab (n = 5), altri eventi avversi immuno-correlati (IrAEs) (n = 8) o metastasi cerebrali (n = 2). I pazienti nel gruppo HDS hanno ricevuto desametasone (n = 4, dose: 4–24 mg al giorno; durata: 3–12 settimane), prednisone (n = 9, dose: 40–100 mg al giorno; durata: 2–14 settimane), idrocortisone (n = 1; dose: 60 mg al giorno; durata: 3 settimane) o desametasone seguito da prednisone (n = 1, dosi: desametasone 8 mg al giorno; durata: 1 settimana, prednisone 40 mg al giorno; durata: 5 settimane). Gli altri 10 pazienti non hanno ricevuto HDS durante il periodo di studio. Nel corso dello studio, quattro su 15 (27%) pazienti nel gruppo di trattamento HDS sono deceduti, mentre uno su 10 (10%) pazienti nel gruppo che non ha ricevuto HDS è deceduto. La Kaplan-Meier evidenziava una sopravvivenza a 12 mesi dell'83% (7,7%) per l'intera coorte e dell'80% (10,8%) e dell'89% (10,5%) in pazienti che hanno ricevuto o non hanno ricevuto HDS, rispettivamente (Figura 2 dello studio). Tutti i decessi sono stati attribuiti alla malattia metastatica sottostante.

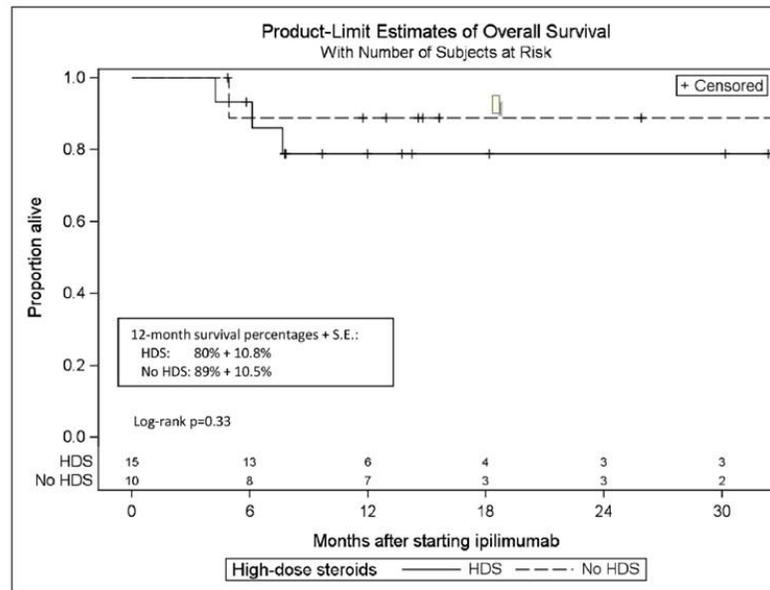


Figure 2. The effects of high dose corticosteroids on survival rate
Kaplan-Meier estimates of overall survival with the numbers of patients at risk. The X axis was extended to 32 months (median follow-up + 18 months), the time at which there was 20% or less of the sample remaining. HDS: high dose corticosteroids.

Shen 2018 ha invece arruolato un totale di 16 pazienti (11 uomini e 5 donne). Di questi, cinque sono stati trattati con solo pembrolizumab, due con solo avelumab (uno di questi pazienti è stato successivamente trattato con un altro inibitore della PD-1, REGN2810 con recidiva di eruzione cutanea), otto con nivolumab più ipilimumab e uno con nivolumab più T-Vec. Di questi pazienti, otto avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per il loro cancro e sei avevano ricevuto la radioterapia. Uno aveva ricevuto un precedente inibitore del checkpoint immunitario (tremelimumab). Eruzioni cutanee si sono verificate in momenti variabili, dalla settimana 1 all'88, con una mediana di 11,5 settimane; le morfologie includevano lesione lichenoide, bolloso, psoriasiforme, maculare, tipo morbilliforme ed alopecia che sono state confermate istopatologicamente in molti casi. Tutti gli eventi avversi immuno-correlati cutanei erano di grado 1 o 2. Dieci pazienti erano trattati con corticosteroidi topici e uno ha anche ricevuto terapia banda stretta ultravioletta B (NB-UVB). Alla fine quattro pazienti hanno richiesto l'impiego di steroidi per via sistemica. Tre hanno richiesto

l'interruzione della terapia anti-PD-1 / PD-L1 a causa delle eruzioni cutanee.

Table 1. Clinical and histopathological information of 16 patients with cutaneous adverse eruptions while receiving anti-PD-1 or anti-PD-L1 treatment.

No./Sex	Age	Cancer type	Oncologic agent	Prior therapy	Time to rash (wks)	Morphology	Grade of cutaneous I/AE	Anatomic distribution	Pruritus	Treatment held for rash	Treatment of rash	Other I/AE	Histologic pattern	Tumor Response	Progression-free survival (days)
1/M	54	Metastatic papillary renal cell carcinoma	Avelumab PD-L1 inhibitor	Left nephrectomy and resection of the periaortic mass (12/2011, SBRT: 40 Gy in five fractions (6 March 2015))	21	Lichenoid (photodistributed)	2	Bilateral forearms, upper arms, and neck	Yes	No	Hydrocortisone 0.1% cream TID, fluocinonide 0.05% cream bid, HC 2.5% for face	None	Basket weave stratum corneum, overlying a thinned epidermis, superficial perivascular lymphocyte predominant infiltrate, characteristic of a drug hypersensitivity reaction	PD	350
2/F	67	Metastatic adrenocortical carcinoma	Avelumab, Regeneron 2810 (laser)	Mitomane, cisplatin, etoposide, carboplatin, adriamycin, PLX4 inhibitor clinical trial	13	First eruption: urticarial papules; second eruption: erythematous papules and plaques, some bullae	2	Lower back, buttocks, lower extremities	Yes	No	Clotrimazole cream, hydrocortisone, TAC ointment, prednisone 10 mg Qday, dexamethasone 4 mg TID	None	First biopsy: epidermal spongiosis and intraepidermal neutrophilic and eosinophilic pustules, consistent with a dermal hypersensitivity reaction; second biopsy: eosinophilic spongiosis with focal subepidermal clefting, DF with 2+ focal C3 staining (non-specific)	PD for avelumab: 121; PD for regeneron: 112	Avelumab: 121; Regeneron: 112
3/M	41	Metastatic lung adenocarcinoma	Nivolumab and ipilimumab	None	35	Urticarial	1	Inner arms	Yes	No	Loratadine, cetirizine	Transaminitis	N/A	SD	696
4/M	72	Squamous cell carcinoma of the lung	Nivolumab and ipilimumab	Resection of left upper lobe	2	Macular	1	Bilateral ankles, R inner thigh	Yes	No	Lotion, diphenhydramine cream, hydrocortisone PRN	Colitis, thyroiditis	N/A	PR	837
5/F	92	Metastatic adenocarcinoma of the lung	Nivolumab and ipilimumab	Erlotinib, radiation	4	Psooriasisform	2	Extremities with little on trunk, face or scalp. BSA: 15-20%	Yes	No	Triamcinolone cream, lotion	Colitis	Spongiform psoriasisform and interface dermatitis with necrotic keratinocytes, superficial perivascular and interstitial mixed infiltrate with eosinophils	PD	280

Table 1. (Continued)

No./ Sex	Age	Cancer type	Oncologic agent	Prior therapy	Time to rash (wk)	Morphology	Grade of cutaneous irAE	Anatomic distribution	Pruritus	Treatment held for rash	Treatment of rash	Other irAE	Histologic pattern	Tumor Response	Progression-free survival (days)
6/M	68	Adenocarcinoma of the lung	Nivolumab and ipilimumab	Cisplatin, radiotherapy	1.5	Psoriasisiform	1	Dorsal and palmar hand surfaces, feet, elbows	Yes	No	Topical corticosteroids (clobetasol) and calcipotriene cream and UV light therapy	Psoriasis flare	N/A	PD	82
7/M	40	Metastatic squamous urethral cancer	First pembrolizumab then MEDI6452 with tremelimumab	5-FU/MMC/ XRT, radical urethrectomy, cystoprostatectomy, cisplatin	4	Malar rash, erythematous macules and patches	1	Face (malar distribution)	Yes	No	None	None	N/A	PD	315
8/M	78	Lung adenocarcinoma	Nivolumab	Taxol/carboplatin, radiation	10	Eczematous	1	R upper extremity, back	Yes	No	Hydrocortisone 1% cream BID, Triamcinolone 0.1% cream BID, emollients	Pneumonitis (took prednisone)	N/A	SD [stopped due to pneumonitis]	70
9/M	51	Bronchial carcinoid	Nivolumab and ipilimumab	Carboplatin/ etoposide, gamma knife	4	Erythematous macules and patches	1	Abdomen and expanded to the chest, back, upper arms, buttock, groin and thighs	Yes	No	Triamcinolone 0.1% ointment, oral dexamethasone, clobetasol 0.05% ointment, hydroxyzine, diphenhydramine, loratadine	None	N/A	PD	42
10/F	59	Metastatic melanoma	T-Vec + pembrolizumab	Lymph node resection, interferon, stereotactic XRT for brain metastasis	88	Patch of non-scarring alopecia (alopecia areata)	1	Celphalic scalp	No	No	None	Transaminitis, neuropathy, vitiligo	N/A	SD	754
11/M	64	Metastatic melanoma	Ipilimumab + nivolumab	Excision, dabrafenib + trametinib	9	Erythematous macules	1	Lower extremity	Yes	No	Diphenhydramine, loratadine, cimetidine, hydroxyzine, fluocinonide 0.05% gel BID	Grade 3 fever, grade 2 nephritis (doubling Cr), fatigue	Orthokeratosis and parakeratosis; epidermal spongiosis and patchy necrotic keratinocytes, minor exocytosis; dermal lymphocyte predominant perivascular infiltrate and moderate eosinophils	SD	183

Table 1. (Continued)

No./ Sex	Age	Cancer type	Oncologic agent	Prior therapy	Time to rash (wks)	Morphology	Grade of cutaneous irAE	Anatomic distribution	Pruritus	Treatment held for rash	Treatment of rash	Other irAE	Histologic pattern	Tumor Response	Progression-free survival (days)
12/M	27	Metastatic melanoma	Nivolumab + ipilimumab	Excision	3	Erythematous papules and plaques, some with central clearing on lower extremities; follicularly based papules on back and arms	2	Arms, back, legs	Yes	Yes [one cycle delayed]	Diphenhydramine, cetirizine, hydrocortisone, fluocinonide ointment, clobetasol ointment, halobetasol cream, clindamycin solution BID	Transaminitis	Focal interface dermatitis with a tightly curled perivascular lymphohistiocytic inflammatory host response with rare neutrophils and eosinophils	SD	351
13/M	67	Metastatic melanoma	Pembrolizumab	Excision with lymph node dissection	18	Hypopigmented and depigmented macules and patches with underlying erythema	1	Arms	No	No	None (sun protection)	Diffuse papular rash, alopecia areata	N/A	SD	1393
14/M	69	Metastatic melanoma	Pembrolizumab	Excision with lymph node dissection, XRT	77	Oral erosions with eroded vesicles and urticarial plaques on trunk, legs, neck	2	Mouth, trunk, legs, neck	Yes	Yes	Prednisone taper	None	H&E: Superficial dermal perivascular lymphocytic infiltrate with numerous eosinophils. DIF: linear C3 and IgG in basement membrane zone of mucosa	SD [stopped due to BP]	544
15/F	64	Metastatic melanoma	Pembrolizumab	Excision, lymph node dissection, IFN α -2b, tremelimumab	21	10 finger paronychia	1	Fingers	No	No	None	Arthralgias	N/A	SD [stopped due to arthralgias]	333
16/F	72	Melanoma	Pembrolizumab	Excision with lymph node dissection	18	Excoriated and erythematous papules and plaques, some crusted oral mucosa with gingival and buccal erosions	2	Trunk, extremities, mouth	Yes	Yes	Hydroxychloroquine, tramcinolone cream, fluocinonide gel for oral lesions, prednisone	None	H&E: ulceration with dense lymphohistiocytic infiltrate with eosinophils and scattered neutrophils. DIF: 2+ linear IgM, IgG, and C3 in basement membrane zone; consistent with bullous lichen planus	SD [stopped due to LP]	168

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	Overall certainty of evidence was judged as VERY LOW due to the observational nature of included studies and imprecision of results (very small sample size).	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	No evidence found	In assenza di dati sul quesito provenienti alla letteratura ed in assenza di rappresentanti dei pazienti all'interno del board, il panel sulla base della propria esperienza in questo setting ritiene che vi sia una probabile assenza di incertezza o variabilità, sulla base del fatto che la severità dell'irAE (G3-G4) induca sia i pazienti che i medici a dare priorità al trattamento dell'irAE (tasso di risoluzione completa dell'evento; tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore) rispetto ad eventuali conseguenze negative sull'efficacia del trattamento con ICI (PFS, OS) che potrebbero derivare da terapia steroidea..
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>Effetti desiderabili → moderate</p> <p>Effetti indesiderabili → small</p> <p>Qualità delle evidenze → very small</p> <p>Valori → Probably no important uncertainty or variability</p>	<p>Il panel ritiene il bilancio probabilmente a favore dell'intervento in quanto una parte dei pazienti trattati non risponde al trattamento con steroide.</p>
--	--	--

Equity
What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>No evidence found</p>	<p>Il panel non ritiene che vi possa essere un impatto sull'equità in quanto i corticosteroidi sono farmaci disponibili facilmente su tutto il territorio nazionale.</p>

Acceptability
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no 	<p>No evidence found</p>	<p>In assenza di specifiche evidenze sull'accettabilità, il panel ritiene che la terapia corticosteroidica sia</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>accettabile da parte di tutti gli stakeholders coinvolti.</p>
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>No evidence found</p>	<p>Non si ravvedono criticità significative nell'implementare questo trattamento.</p>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>
---	--	--	--

CONCLUSIONS

Recommendation

La terapia steroidea (prednisone o steroide equivalente ad almeno 1 mg/kg/die) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione in pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori e che manifestano un evento avverso immunocorrelato di grado G3-G4 (raccomandazione positiva forte).

Justification

Nonostante il livello molto basso di qualità dell'evidenza, il panel esprime una raccomandazione positiva forte sull'impiego di corticosteroidi per il trattamento degli eventi avversi immuno-correlati di grado 3-4, in considerazione del tasso di risposte al trattamento, del buon profilo di tossicità, della fattibilità del trattamento, dell'accettabilità da parte del paziente, e dell'assenza al momento di valide alternative terapeutiche

Subgroup considerations

Sono disponibili evidenze riguardo la non utilità della terapia corticosteroidica in caso di alcuni specifici eventi avversi immunocorrelati, ed in particolare:

- Ipotiroidismo G3-G4, in cui la gestione della tossicità prevede il trattamento endocrino sostitutivo/integrativo con levotiroxina (Vedi capitolo 6.1.3)
- Insufficienza surrenalica G3-G4, in cui la gestione della tossicità prevede un trattamento con glucocorticoide + mineralcorticoide a finalità sostitutiva (Vedi capitolo 6.2.3)
- Diabete mellito G3-G4, in cui la gestione della tossicità prevede il trattamento insulinico, mentre lo steroide non si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di evoluzione in forme irreversibili di diabete, e non è pertanto raccomandato (Vedi capitolo 6.3.3)
- Eventi muscolo-scheletrici G3-G4, in cui la gestione della tossicità prevede un trattamento steroideo a posologia inferiore (10 mg totali/die di prednisone)

Per le raccomandazioni sul trattamento delle tossicità specifiche, si rimanda al capitolo corrispondente.

Implementation considerations

Nessuna

Monitoring and evaluation

Si invitano gli operatori sanitari a segnalare alla farmacovigilanza gli eventi avversi attribuibili al trattamento con ICI. Sarebbe auspicabile la creazione di specifici database per la raccolta di informazioni cliniche riguardo le caratteristiche dei pazienti che sviluppano eventi avversi immuno-correlati, la tipologia di evento avverso, il trattamento, e l'outcome al fine di incrementare le evidenze a supporto. .

Research priorities

Sarebbe utile condurre studi specifici sulle singole tipologie di eventi avversi immuno-correlati al fine di valutare il trattamento ottimale di questi eventi. In mancanza di dati da studi randomizzati (difficili da condurre in questo ambito specifico), ampi studi osservazionali prospettici potrebbero fornire ulteriori informazioni sulla gestione ottimale degli eventi avversi immuno-correlati.

QUESITO GRADE 3**CAPITOLO 4, QUESITO CLINICO 3**

Il ripristino della terapia con immunocheckpoint inibitori (vs. non ripristinare la terapia con immunocheckpoint inibitori) nei pazienti affetti da tumori solidi che hanno sospeso la terapia con immunocheckpoint inibitori per un evento avverso immunocorrelato G3-G4, è raccomandato?

POPULATION:	pazienti affetti da tumori solidi che hanno sospeso la terapia con immunocheckpoint inibitori per un evento avverso immunocorrelato G4
INTERVENTION:	il ripristino della terapia con immunocheckpoint inibitori
COMPARISON:	non ripristinare la terapia con immunocheckpoint inibitori
MAIN OUTCOMES:	Tasso di risoluzione completa dell'evento o miglioramento ad almeno il grado 1 di tossicità; tempo alla risoluzione dell'evento; Progression free survival; overall survival; Tasso di ricaduta dell'evento avverso; tasso di mortalità correlata all'evento avverso; tasso di ospedalizzazione;
SETTING:	inpatients e outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Riprendere o meno il trattamento dopo tossicità G3-G4 a risoluzione/miglioramento della tossicità è ritenuto un problema clinico prioritario: l'eventuale ripresa del trattamento potrebbe, da un lato, esporre il paziente a rischio di recidiva di tossicità e dall'altro contribuire al controllo della malattia tumorale; d'altra parte l'interruzione definitiva del trattamento potrebbe da un lato tutelare il paziente rispetto a nuove manifestazioni di tossicità ma, dall'altro, potrebbe lasciare il paziente scoperto da una terapia potenzialmente efficace.	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS															
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Importance</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tasso di risoluzione completa dell'evento</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>tempo alla risoluzione dell'evento</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Progression free survival</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)	Tasso di risoluzione completa dell'evento	CRITICAL	-	tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore	CRITICAL	-	tempo alla risoluzione dell'evento	CRITICAL	-	Progression free survival	CRITICAL	-	<p>I possibili benefici del rechallenge sono stati giudicati moderati, considerati gli HR riportati per PFS e OS nello studio di Santini. Tuttavia tali benefici vanno considerati con attenzione. Innanzitutto, trattandosi di studi retrospettivi e non randomizzati, i pazienti sottoposti a <i>rechallenge</i> sono probabilmente pazienti selezionati, verosimilmente con caratteristiche prognostiche differenti e più favorevoli. Inoltre, il vantaggio in termini di PFS ed OS in favore del rechallenge evidenziato nello studio di Santini è da attribuire alla coorte di pazienti che non avevano ottenuto una risposta alla immunoterapia al momento della sospensione del trattamento. Lo stesso vantaggio non è così evidente per i pazienti che avevano ottenuto una precedente risposta antitumorale al momento della sospensione dell'immunoterapia. Pertanto, il panel ritiene che nel giudicare i possibili effetti favorevoli, andrebbero nel singolo paziente valutate le condizioni generali, lo stato della malattia (in risposta vs non in risposta alla precedente immunoterapia) e le alternative terapeutiche</p>
Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)															
Tasso di risoluzione completa dell'evento	CRITICAL	-															
tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore	CRITICAL	-															
tempo alla risoluzione dell'evento	CRITICAL	-															
Progression free survival	CRITICAL	-															

	<table border="1"> <tr> <td>overall survival</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Tasso di ricaduta dell'evento avverso</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>tasso di mortalità correlata all'evento avverso</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>tasso di ospedalizzazione</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> </table>	overall survival	CRITICAL	-	Tasso di ricaduta dell'evento avverso	CRITICAL	-	tasso di mortalità correlata all'evento avverso	CRITICAL	-	tasso di ospedalizzazione	CRITICAL	-		<p>disponibili.</p> <p>Sono stati trovati tre studi osservazionali (De Felice 2015, santini 2018 e Simonaggio 2019).</p> <p>De Felice è riportato narrativamente.</p> <p>Nel De felice 2015 sono stati identificati 103 pazienti con melanoma metastatico trattati con ipilimumab. Di questi, 30 pazienti (29%) hanno sviluppato diarrea (tutti i gradi).</p> <p>Ipilimumab è stato continuato in molti pazienti (19/30, 63%) nonostante la presenza di diarrea. Ipilimumab è stato sospeso in sei pazienti a causa della loro diarrea sottostante (tutti con diarrea di grado 3) ed in tre pazienti a causa della progressione del melanoma. Gli altri due pazienti hanno sviluppato diarrea dopo il completamento del ciclo di ipilimumab (quattro dosi) e non hanno proceduto con un secondo ciclo. Tutti i pazienti (qualsiasi grado di diarrea) hanno avuto una risoluzione completa dei sintomi della diarrea con terapia medica (antidiarroici, corticosteroidi o infliximab) e / o sospensione di ipilimumab. Ci sono state un totale di 15 ospedalizzazioni e quattro visite al pronto soccorso per la diarrea. Nessun paziente ha richiesto la gestione dell'unità di terapia intensiva. Tutti i pazienti ospedalizzati hanno ricevuto idratazione per via endovenosa ed elettroliti e un paziente ha richiesto trasfusioni di globuli rossi a causa di anemia. Due pazienti hanno ricevuto antibiotici sistemici empirici. La maggior parte dei pazienti presentava progressione del loro melanoma metastatico alla fine della terapia con ipilimumab indipendentemente dal grado di diarrea indotta da ipilimumab.</p> <p>Due pazienti hanno sviluppato colite infettiva sovrapposta (Clostridium difficile e Campylobacter jejuni) e sono stati trattati con successo con antibiotici. Non ci sono stati decessi correlati alla colite indotta da ipilimumab.</p> <p>Solo tre pazienti con diarrea indotta da ipilimumab (due con grado 3 e uno con grado 1) sono stati retrattati con un secondo ciclo di ipilimumab. Un paziente è stato sottoposto a terapia prevetiva con 12 mg di budesonide prima e 1 mese dopo la terapia con ipilimumab e non ha mai sviluppato diarrea indotta da ipilimumab. Un paziente ha sviluppato una</p>
overall survival	CRITICAL	-													
Tasso di ricaduta dell'evento avverso	CRITICAL	-													
tasso di mortalità correlata all'evento avverso	CRITICAL	-													
tasso di ospedalizzazione	CRITICAL	-													

grave colite indotta da ipilimumab che richiede il ricovero in ospedale e steroidi per via endovenosa. Un altro paziente sta attualmente subendo un altro ciclo di ipilimumab senza diarrea fino ad oggi dopo una dose.

Santini et al. e Simonaggio et al. sono osservazioni retrospettive con confronto tra rechallenge e interruzione

Di seguito la sintesi

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with non ripristinare la terapia con immunocheckpoint inibitori	Risk with il ripristino della terapia con immunocheckpoint inibitori				
Tasso di risoluzione completa dell'evento o miglioramento ad almeno il grado 1 di tossicità	Study population		RR 1.27 (1.04 to 1.56)	68 (1 observational study) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^b	
	77 per 100	97 per 100 (80 to 100)				
tempo alla risoluzione dell'evento - not reported	-	-	-	-	-	
Progression free survival	Study population		HR 0.56 (0.30 to 1.03) ^c	68 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,d}	
	87 per 100	68 per 100 (45 to 87)				

overall survival	Study population		HR 0.45 (0.21 to 1.00) ^e	78 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,d}	
	43 per 100	22 per 100 (11 to 43)				
	Study population		RR 23.15 (3.28 to 163.62)	164 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^b	
	Tasso di ricaduta dell'evento avverso	0 per 100				
Study population		RR 2.37 (0.26 to 21.63)	68 (1 observational study) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^b		
tasso di mortalità correlata all'evento avverso	0 per 100					0 per 100 (0 to 0)
Study population		RR 0.39 (0.20 to 0.80)	68 (1 observational study) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^b		
tasso di ospedalizzazione	53 per 100					21 per 100 (11 to 43)

a. Santini 2018
 b. Optimal information size not met
 c. In santini et al. authors reported: median PFS time (19.1 months; 95% CI, 17-not reached vs 23.6 months; 95% CI, 10.2-not reached)
 d. Selective reporting bias due to the lack of detailed information on this outcome
 e. In Santini et al. authors reported: The median OS time was not reached in either group

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1" data-bbox="517 411 1570 922"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Importance</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tasso di risoluzione completa dell'evento</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>tempo alla risoluzione dell'evento</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Progression free survival</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>overall survival</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Tasso di ricaduta dell'evento avverso</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>tasso di mortalità correlata all'evento avverso</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>tasso di ospedalizzazione</td> <td>CRITICAL</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="517 1018 1305 1038">Sono stati trovati tre studi osservazionali (De Felice 2015, santini 2018 e Simonaggio 2019).</p> <p data-bbox="517 1129 842 1150">De Felice è riportato narrativamente.</p> <p data-bbox="517 1187 1536 1240">Nel De felice 2015 sono stati identificati 103 pazienti con melanoma metastatico trattati con ipilimumab. Di questi, 30 pazienti (29%) hanno sviluppato diarrea (tutti i gradi).</p> <p data-bbox="517 1275 1570 1358">Ipilimumab è stato continuato in molti pazienti (19/30, 63%) nonostante la presenza di diarrea. Ipilimumab è stato sospeso in sei pazienti a causa della loro diarrea sottostante (tutti con diarrea di grado 3) ed in tre pazienti a causa della progressione del melanoma. Gli altri due pazienti hanno sviluppato diarrea dopo il completamento del ciclo di ipilimumab</p>	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)	Tasso di risoluzione completa dell'evento	CRITICAL	-	tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore	CRITICAL	-	tempo alla risoluzione dell'evento	CRITICAL	-	Progression free survival	CRITICAL	-	overall survival	CRITICAL	-	Tasso di ricaduta dell'evento avverso	CRITICAL	-	tasso di mortalità correlata all'evento avverso	CRITICAL	-	tasso di ospedalizzazione	CRITICAL	-	<p data-bbox="1592 331 2103 501">Il panel giudica moderati i possibili danni legati al ripristino del trattamento con immunocheckpoint inibitore in pazienti che abbiano sviluppato un evento immunocorrelato G3-G4. Negli studi riportati sono inclusi anche pazienti che avevano interrotto il trattamento per eventi G2.</p>
Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)																											
Tasso di risoluzione completa dell'evento	CRITICAL	-																											
tasso di miglioramento della severità dell'evento a grado 2 o inferiore	CRITICAL	-																											
tempo alla risoluzione dell'evento	CRITICAL	-																											
Progression free survival	CRITICAL	-																											
overall survival	CRITICAL	-																											
Tasso di ricaduta dell'evento avverso	CRITICAL	-																											
tasso di mortalità correlata all'evento avverso	CRITICAL	-																											
tasso di ospedalizzazione	CRITICAL	-																											

(quattro dosi) e non hanno proceduto con un secondo ciclo. Tutti i pazienti (qualsiasi grado di diarrea) hanno avuto una risoluzione completa dei sintomi della diarrea con terapia medica (antidiarroici, corticosteroidi o infliximab) e / o sospensione di ipilimumab. Ci sono state un totale di 15 ospedalizzazioni e quattro visite al pronto soccorso per la diarrea. Nessun paziente ha richiesto la gestione dell'unità di terapia intensiva. Tutti i pazienti ospedalizzati hanno ricevuto idratazione per via endovenosa ed elettroliti e un paziente ha richiesto trasfusioni di globuli rossi a causa di anemia. Due pazienti hanno ricevuto antibiotici sistemici empirici. La maggior parte dei pazienti presentava progressione del loro melanoma metastatico alla fine della terapia con ipilimumab indipendentemente dal grado di diarrea indotta da ipilimumab.

Due pazienti hanno sviluppato colite infettiva sovrapposta (*Clostridium difficile* e *Campylobacter jejuni*) e sono stati trattati con successo con antibiotici. Non ci sono stati decessi correlati alla colite indotta da ipilimumab.

Solo tre pazienti con diarrea indotta da ipilimumab (due con grado 3 e uno con grado 1) sono stati retrattati con un secondo ciclo di ipilimumab. Un paziente è stato sottoposto a terapia preventiva con 12 mg di budesonide prima e 1 mese dopo la terapia con ipilimumab e non ha mai sviluppato diarrea indotta da ipilimumab. Un paziente ha sviluppato una grave colite indotta da ipilimumab che richiede il ricovero in ospedale e steroidi per via endovenosa. Un altro paziente sta attualmente subendo un altro ciclo di ipilimumab senza diarrea fino ad oggi dopo una dose.

Santini et al. e Simonaggio et al. sono osservazioni retrospettive con confronto tra rechallenge e interruzione

Di seguito la sintesi

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with non ripristinare la terapia con immunocheckpoint inibitori	Risk with il ripristino della terapia con immunocheckpoint inibitori				
Tasso di risoluzione completa dell'evento o miglioramento ad almeno il grado 1 di tossicità	Study population		RR 1.27 (1.04 to 1.56)	68 (1 observational study) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^b	
	77 per 100	97 per 100 (80 to 100)				
tempo alla risoluzione dell'evento - not reported	-	-	-	-	-	
Progression free survival	Study population		HR 0.56 (0.30 to 1.03) ^c	68 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,d}	
	87 per 100	68 per 100 (45 to 87)				
overall survival	Study population		HR 0.45 (0.21 to 1.00) ^e	78 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,d}	
	43 per 100	22 per 100 (11 to 43)				
Tasso di ricaduta dell'evento avverso	Study population		RR 23.15 (3.28 to 163.62)	164 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^b	
	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)				
tasso di mortalità	Study population		RR 2.37	68	⊕○○○	

	correlata all'evento avverso	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	(0.26 to 21.63)	(1 observational study) ^a	VERY LOW ^b	
	tasso di ospedalizzazione	Study population		RR 0.39 (0.20 to 0.80)	68 (1 observational study) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^b	
	53 per 100	21 per 100 (11 to 43)					
<p>a. Santini 2018</p> <p>b. Optimal information size not met</p> <p>c. In santini et al. authors reported: median PFS time (19.1 months; 95% CI, 17-not reached vs 23.6 months; 95% CI, 10.2-not reached)</p> <p>d. Selective reporting bias due to the lack of detailed information on this outcome</p> <p>e. In Santini et al. authors reported: The median OS time was not reached in either group</p>							

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
------------------	--------------------------	----------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Overall certainty of evidence was judged as VERY LOW due to the observational nature of included studies and imprecision of results (very small sample size).</p>	
--	--	--

Values
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No evidence found</p>	<p>In assenza di evidenze, il panel ritiene che ci possa essere una incertezza o variabilità su come il paziente possa valutare il rechallenge, a seconda che prevalga il valore di controllare la malattia tumorale o il timore della ricaduta dell'evento avverso. È probabile che questo possa dipendere dallo stato della malattia, dalle alternative terapeutiche disponibili e soprattutto dalla tipologia e dal grado di severità dell'evento che aveva determinato l'interruzione del trattamento.</p>

Balance of effects
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
-----------	-------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>Il panel ritiene che il bilancio degli effetti non favorisca né l'intervento (rechallenge) né controllo (interruzione definitiva senza rechallenge) sulla base del giudizio moderato assegnato sia agli effetti desiderabili che indesiderabili ed in considerazione della molto bassa certezza dell'evidenza e della probabile variabilità di giudizio del paziente.</p>
---	--	--

Equity
What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>No evidence found</p>	<p>Il panel non identifica criticità riguardo l'eventuale impatto del rechallenge sull'equità.</p>

Acceptability
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
-----------	-------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>No evidence found</p>	<p>-</p>
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>No evidence found</p>	<p>Non si ravvedono criticità significative nell'implementare questo trattamento.</p>



SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	---	---	--	---

CONCLUSIONS

Recommendation

Il ripristino della terapia con immunocheckpoint inibitori non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in pazienti affetti da tumori solidi che hanno sospeso la terapia con immunocheckpoint inibitori per un evento avverso immunocorrelato G3-G4 (raccomandazione negativa debole)

Justification

In presenza di un bilancio beneficio/danno incerto, il panel ritiene che debba essere privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente.

Subgroup considerations

Questa raccomandazione di ordine generale non si applica ad alcune specifiche tossicità nelle quali, una volta ottenuto il miglioramento o la stabilizzazione clinica del paziente, il ripristino del trattamento dopo tossicità G3-G4 può essere preso in considerazione, e per le quali si rimanda ai relativi capitoli.

- ipo/ipertiroidismo (vedi capitolo 6.1.3)
- insufficienza surrenalica (vedi capitolo 6.2.3)
- diabete (vedi capitolo 6.3.3)
- diarrea/colite di grado 3 in pazienti trattati con anti-PD-1/PD-L1 (vedi capitolo 7.1.3)
- eventi avversi muscoloscheletrici, in casi selezionati (vedi capitolo 12.3)

Implementation considerations

Nessuna

Monitoring and evaluation

Si invitano gli operatori sanitari a segnalare alla farmacovigilanza gli eventi avversi attribuibili al trattamento con ICI. Sarebbe auspicabile la creazione di specifici database per la raccolta di informazioni cliniche riguardo le caratteristiche dei pazienti che sviluppano eventi avversi immuno-correlati, la tipologia di evento avverso, il trattamento, e l'outcome al fine di incrementare le evidenze a supporto. .

Research priorities

Sarebbe utile condurre studi specifici sulle singole tipologie di eventi avversi immuno-correlati al fine di valutare il trattamento ottimale di questi eventi. In mancanza di dati da studi randomizzati (difficili da condurre in questo ambito specifico), ampi studi osservazionali prospettici potrebbero fornire ulteriori informazioni sulla gestione ottimale degli eventi avversi immuno-correlati.

Author(s): Michela Cinquini

Date:

Question: Il ripristino della terapia con immunocheckpoint inibitori compared to non ripristinare la terapia con immunocheckpoint inibitori in pazienti affetti da tumori solidi che hanno sospeso la terapia con immunocheckpoint inibitori per un evento avverso immunocorrelato G4

Setting: inpatients

Bibliography: Santini 2018 Cancer Immunol Res; 6(9) September 2018; Simonaggio 2019 JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1022 Published online June 6, 2019.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	il ripristino della terapia con immunocheckpoint inibitori	non ripristinare la terapia con immunocheckpoint inibitori	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Tasso di risoluzione completa dell'evento o miglioramento ad almeno il grado 1 di tossicità

1 ^a	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	37/38 (97.4%)	23/30 (76.7%)	RR 1.27 (1.04 to 1.56)	21 more per 100 (from 3 more to 43 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
----------------	-----------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	---------------	---------------------------	---	------------------	----------

tempo alla risoluzione dell'evento - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Progression free survival

2	observational studies	serious ^c	not serious	not serious	very serious ^b	none	14/38 (36.8%)	26/30 (86.7%)	HR 0.56 (0.30 to 1.03) ^d	19 fewer per 100 (from 41 fewer to 1 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	---------------	--	---	------------------	----------

overall survival

2	observational studies	serious ^c	not serious	not serious	very serious ^b	none	8/38 (21.1%)	17/40 (42.5%)	HR 0.45 (0.21 to 1.00) ^e	20 fewer per 100 (from 32 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	---------------	--	--	------------------	----------

Tasso di ricaduta dell'evento avverso

2	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	strong association	27/78 (34.6%)	0/86 (0.0%)	RR 23.15 (3.28 to 163.62)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	--------------------	---------------	-------------	------------------------------	--	------------------	----------

tasso di mortalità correlata all'evento avverso

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	il ripristino della terapia con immunocheckpoint inibitori	non ripristinare la terapia con immunocheckpoint inibitori	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ^a	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	2/38 (5.3%)	0/30 (0.0%)	RR 2.37 (0.26 to 21.63)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
tasso di ospedalizzazione												
1 ^a	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	8/38 (21.1%)	16/30 (53.3%)	RR 0.39 (0.20 to 0.80)	33 fewer per 100 (from 43 fewer to 11 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

Explanations

- a. Santini 2018
- b. Optimal information size not met
- c. Selective reporting bias due to the lack of detailed information on this outcome
- d. In Santini et al. authors reported: median PFS time (19.1 months; 95% CI, 17-not reached vs 23.6 months; 95% CI, 10.2-not reached)
- e. In Santini et al. authors reported: The median OS time was not reached in either group