

TOSSICITÀ DEGLI INIBITORI DEI CHECK POINT IMMUNITARI

A cura della Dott.ssa Maria Eugenia Gallo Cantafio

INTRODUZIONE

Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) sono anticorpi monoclonali immunomodulatori, che aumentano l'immunità antitumorale dell'ospite, bloccando gli inibitori dell'attivazione e della funzione delle cellule T, quali i recettori T, definiti immuno-checkpoint, e facilitando le azioni mediate da cellule T contro i tumori (1). I targets principali degli inibitori del checkpoint immunitario attualmente approvati includono l'antigene dei linfociti T citotossici 4 (CTLA-4), il recettore 1 della morte cellulare programmata (PD-1) e il suo ligando (PD-L1). L'anticorpo anti-CTLA-4, ipilimumab, ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza globale nei pazienti con melanoma avanzato per il cui trattamento nel 2011 è stato approvato dalla FDA (2). Gli anticorpi anti-PD-1, pembrolizumab e nivolumab, e anti-PD-L1, atezolizumab ed avelumab, sono stati approvati per il trattamento del melanoma in stadio avanzato nel 2014 (3,4). Gli ICI hanno rivoluzionato il trattamento di molteplici tumori maligni e hanno un elenco sempre crescente di applicazioni: gli anticorpi monoclonali anti-CTLA-4 e anti-PD-1 sono stati recentemente approvati per il trattamento del melanoma, del tumore polmonare non a piccole cellule e del carcinoma del rene in fase avanzata. Inoltre, i farmaci anti-PD-1 sono in fase di sviluppo clinico in oltre 30 tipi di tumore, rappresentando una vera e propria rivoluzione in oncologia medica, con effetti positivi che persistono in alcuni pazienti a più di 5 anni dal trattamento. Questi anticorpi, tuttavia, possono anche promuovere l'attività delle cellule T contro i tessuti ospiti, facilitando così l'attività autoimmune potenzialmente contro qualsiasi organo (5).

EVENTI AVVERSI

Dato il crescente tasso di prescrizione degli ICI, la conoscenza e la gestione dei loro effetti avversi è importante per tutto il personale sanitario. Molte tossicità hanno caratteristiche simili alle malattie autoimmuni, predefinite negli studi clinici come eventi avversi correlati al sistema immunitario, e si verificano più precocemente e più frequentemente con i regimi anti-CTLA-4, e sono più gravi di quelli autoimmuni associati alla monoterapia anti-PD-1/PD-L1 (5). Gli eventi avversi si verificano più comunemente durante le prime 12 settimane di terapia, ma possono verificarsi fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Eventi avversi molto frequenti sono stanchezza e ipotensione, e reazioni meno comuni sono febbre, prurito, dispnea, respiro sibilante, orticaria, ipotensione, angioedema e persino anafilassi, per i quali, in seguito a vari episodi, prima del trattamento viene eseguita la premedicazione usando antistaminici e paracetamolo per i primi quattro cicli. La maggior parte degli eventi avversi si verificano in modo acuto e si risolvono con il

trattamento con steroidi dopo 1 o 7 giorni, principalmente con glucocorticoidi a basso dosaggio (prednisone, 0,5 mg/kg) per lievi effetti avversi e glucocorticoidi ad alte dosi (1-2 mg/kg) per quelli più gravi. In circa il 10% dei pazienti gli effetti avversi ricompaiono dopo la sospensione degli steroidi. Nei pazienti i cui sintomi non migliorano entro 3-7 giorni dall'assunzione di steroidi devono essere presi in considerazione farmaci di seconda linea, come infliximab, per la tossicità intestinale, e micofenolato mofetile, per la tossicità epatica. È interessante notare che gli steroidi sistemici prescritti per gestire gli eventi avversi associati alle ICI non sembrano attenuare gli effetti antitumorali (6).

EFFETTI AVVERSI A LUNGO TERMINE

REAZIONI CUTANEE

Gli effetti avversi cutanei si verificano nel 30% dei pazienti trattati con ICI e comprendono prurito, eruzione acneiforme e necrosi epidermica tossica. Un'inflammatione lieve può essere gestita efficacemente con steroidi ad uso topico come l'idrocortisone o il triamcinolone, associati ad antistaminici come la cetirizina o la difenidramina. I casi persistenti o più gravi possono richiedere steroidi sistemici ad alte dosi. Il coinvolgimento della mucosa è molto raro (<1%) ma compare come un disturbo bollosa o come la sindrome di Stevens-Johnson, e, pertanto, richiedono una pronta valutazione dermatologica ed il trattamento con steroidi ad alte dosi.

COLITE

La colite si verifica in circa il 25% dei pazienti trattati con ipilimumab e meno del 5% dei pazienti trattati con monoterapia anti-PD-1/PD-L1. I sintomi tipici comprendono diarrea (90% dei pazienti), disagio addominale e sanguinamento gastrointestinale inferiore (20% dei pazienti). L'intervento ritardato nella gestione degli effetti avversi può portare a grave disidratazione o perforazione intestinale. La colite da lieve a moderata (meno di 6 scariche al giorno) può essere gestita con idratazione e farmaci antidiarroici, come la loperamide; mentre casi di diarrea grave (più di 6 scariche al giorno) o casi da lievi a moderati, che persistono per più di 5-7 giorni, richiedono steroidi ad alte dosi (1-2 mg/kg/die). I pazienti che presentano segni peritoneali, disidratazione, squilibri elettrolitici o feci abbondanti e molto frequenti (più di 10-15 scariche al giorno) devono essere tenuti sotto osservazione in ospedale e trattati con steroidi per via endovenosa.

DISFUNZIONI ENDOCRINE

L'ipofisite (infiammazione pituitaria) si verifica prevalentemente con la terapia anti-CTLA-4 (fino al 10% di incidenza), ma raramente con altre ICI. I pazienti con ipofisite presentano segni e sintomi di insufficienza surrenalica, quali ipotensione e fatica (8). In alcuni casi si può osservare anche cefalea che deve essere valutata con l'imaging cerebrale per escludere la presenza di metastasi o infiammazioni pituitarie. Gli steroidi sostitutivi da soli (idrocortisone, 10-20 mg ogni mattina e 5-10 mg ogni sera) sono appropriati, sebbene un ciclo di 1 settimana di prednisone ad alte dosi può migliorare la cefalea grave. In casi più gravi si può manifestare insufficienza surrenalica isolata che deve essere gestita in modo simile agli altri effetti avversi. In più del 20% dei pazienti trattati con inibitori dei checkpoint immunitari è stato riscontrato anche l'ipotiroidismo, che spesso è preceduto da tiroidite infiammatoria asintomatica e richiede come terapia la sostituzione dell'ormone tiroideo. Si può verificare anche un ipertiroidismo non sintomatico o sintomatico e i pazienti vengono trattati con trattamenti basati sui sintomi (ad es. propranololo). L'ipertiroidismo è sempre uno stato transitorio ed è seguito dall'ipotiroidismo. Purtroppo le anomalie endocrine sono raramente reversibili, ma sono gestibili con la sostituzione ormonale, come indicato.

POLMONITE

La polmonite si manifesta nel 2-5% dei pazienti in trattamento con ICI ed è potenzialmente pericolosa per la vita. I pazienti con polmonite di solito presentano tosse secca, mancanza di respiro e ipossia (7). La febbre e la tosse produttiva sono effetti avversi rari che però suggeriscono un'eziologia infettiva. L'analisi di imaging tomografico computerizzato di solito rivela opacità a vetro smerigliato e/o ispessimento interstiziale, sebbene possano verificarsi apparizioni radiografiche variabili. Nei pazienti sintomatici sono indicati gli steroidi ad alte dosi (1-2 mg/kg/die), mentre una più precisa e stretta osservazione è appropriata per le anomalie di imaging asintomatiche scoperte casualmente.

MIOCARDITE

La miocardite infiammatoria si verifica in meno dell'1% dei pazienti trattati con ICI, spesso presenta una concomitante miosite dei muscoli scheletrici, può essere fulminante e ha un rischio di morte del 20%-50% (10). I pazienti con miocardite presentano affaticamento, dispnea, fastidio al torace e innalzamento della troponina; casi fulminanti si verificano principalmente nel primo mese di terapia con ICI (10). L'elettrocardiogramma rivela tipicamente blocco cardiaco, che può deteriorarsi in aritmie ventricolari. Sono necessari monitoraggio cardiaco e trattamento immediato con steroidi. La risonanza magnetica cardiaca o la

biopsia miocardica possono confermare la diagnosi e la cateterizzazione cardiaca può essere appropriata per escludere l'ischemia. L'immunosoppressione aggiuntiva (immunoglobulina per via endovenosa o globulina antitimocitica) può essere indicata in casi potenzialmente letali, sebbene il programma di trattamento ottimale, le dosi e gli agenti da utilizzare non siano chiari.

EPATITE

L'epatite si verifica nell'1% dei pazienti che assumono agenti anti-PD1/PD-L1 e nel 10% dei pazienti che assumono agenti anti-CTLA-4 (9). I pazienti presentano anomalie di laboratorio asintomatiche o, meno comunemente, affaticamento, nausea, edema o ittero. Gli steroidi ad alto dosaggio sono solitamente efficaci; il micofenolato mofetile può essere usato in casi refrattari che non migliorano in 5-7 giorni dall'insorgenza. L'insufficienza epatica fulminante è rara (meno dell'1% dei casi), ma può rispondere al trattamento con immunoglobulina per via endovenosa o con globuline antitimociti (9).

NEUROTOSSICITÀ

La neurotossicità è rara (<1% dei pazienti trattati con ICI) ma grave, e può comprendere la sindrome di Guillain-Barré, la miastenia grave e l'encefalite (11). La sindrome di Guillain-Barré e la miastenia grave richiedono una gestione specifica e tempestiva della patologia, con immunoglobuline per via endovenosa, terapia intensiva di supporto e steroidi ad alte dosi. I pazienti con encefalite possono presentare confusione isolata o segni e sintomi meningei concomitanti, nei quali la puntura lombare può rivelare un'inflammazione con predominanza neutrofila o linfocitica. In questi casi, il trattamento con steroidi ad alte dosi e antimicrobici per la meningite batterica deve essere effettuato intanto che vengono valutate le cause infiammatorie o infettive delle neurotossicità. Importante è anche l'imaging cerebrale per escludere la progressione del cancro che potrebbe dare queste sindromi (ad es. compressione del midollo spinale, metastasi cerebrali).

TABELLA. CLASSIFICAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI IMMUNO-MEDIATI	
Organo/sistema/tessuto	Eventi avversi immuno-mediati
Cute	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Eruzione acneiforme • Vitiligine • Psoriasi • Necrolisi epidermica tossica • Sindrome di Stevens Johnson • Rash muscolo-papulare
Intestino	<ul style="list-style-type: none"> • Enterocolite • Gastrite
Sistema endocrino	<ul style="list-style-type: none"> • Iper/ipotiroidismo • Ipofisite • Diabete • Insufficienza surrenalica
Polmoni	<ul style="list-style-type: none"> • Polmonite
Apparato cardiovascolare	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardite • Pericardite • Vasculite
Fegato	<ul style="list-style-type: none"> • Epatite
Sistema nervoso	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia • Mielopatia • Sindrome di Guillain-Barré • Encefalite/meningite • Miastenia grave

CONCLUSIONI

Le ICI sono sempre più prescritte per i pazienti con carcinoma metastatico perché possono ottenere risposte durature al trattamento. Tuttavia, essi causano frequentemente tossicità immunologica con manifestazioni cliniche e gravità variabili. L'inizio immediato degli steroidi è essenziale per la gestione della tossicità. Sono necessari studi rigorosi per comprendere meglio la fisiopatologia degli eventi avversi associati alle ICI, per identificare i pazienti a più alto rischio di esiti gravi e per sviluppare terapie basate sull'evidenza per la gestione della tossicità.

BIBLIOGRAFIA

1. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(17): 1889-1894.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–23.
3. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26):2521–32. This landmark phase 3 study showed that the anti-PD-1 agent pembrolizumab prolonged PFS and OS and had less high-grade toxicity than ipilimumab in patients with advanced melanoma.
4. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320–30. This landmark phase 3 study showed that the anti-PD-1 nivolumab prolonged PFS (median 5.1 vs 2.2 months) and OS (1-year OS 72.9 vs 42.1%) compared to dacarbazine in patients with metastatic melanoma without a BRAF mutation.
5. PostowMA, SidlowR, HellmannMD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):158-168.
6. WeberJS, HodiFS, WolchokJD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):785-792.
7. NaidooJ, WangX, WooKM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-717.
8. FajeAT, SullivanR, LawrenceD, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4078-4085.
9. SuzmanDL, PelosofL, RosenbergA, AviganMI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018;38 (6):976-987.
10. MoslehijJ, SalemJE, SosmanJA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018;391(10124):933.
11. ZimmerL, GoldingerSM, HofmannL, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:210-225.