

Linee guida GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA

Edizione 2020

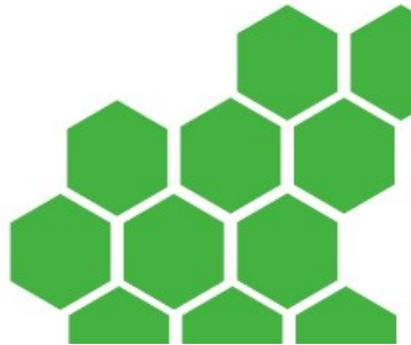
In collaborazione con



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica



Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA



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

Mauro Alaibac	U.O. Clinica Dermatologica, Università degli studi di Padova – Padova
Salvatore Alfieri	Dipartimento di Oncologia Medica e Tumori Immuno-Correlati, CRO - Aviano (PN)
Roberto Baldelli	U.O.S.D. Endocrinologia, Sezione Ambulatoriale di Endocrinologia Oncologica, A.O. San Camillo-Forlanini – Roma
Paola Bini	S.C. Neuroncologia, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino – Pavia
Laura Bonanno	U.O.C. Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS – Padova
Nicola Calvani	U.O.C. Oncologia, Ospedale “A. Perrino” – Brindisi
Carmelo Carlo-Stella	Ematologia, Humanitas Research Hospital – Rozzano (MI)
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
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
Piergiorgio Messa	U.O.C. Nefrologia, Policlinico di Milano; Università degli Studi di Milano – Milano
Giulio Metro	S.C. Oncologia Medica, A.O. “Santa Maria della Misericordia” – Perugia

Emanuele Neri Radiodiagnostica Universitaria 3, Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa – Pisa

Revisori

Marco Bregni	NIBIT	S.C. Oncologia Medica, A.O. Ospedale di Circolo – Busto Arsizio (VA)
Giovambattista Capasso	Società Italiana Nefrologia	UOC di Nefrologia e Dialisi - Azienda Ospedaliera Universitaria – AOU Università della Campania “L. Vanvitelli” – Napoli
Antonietta Caronna	AICO	S.C. Cardiologia, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione Pascale – Napoli
Anna Maria Di Giacomo	IMI	U.O.C. Immunoterapia Oncologica, Azienda Universitaria Senese, Siena
Diego Ferone	Società Italiana Endocrinologia	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
Lisa Licitra	AIOM	S.C. Oncologia Medica 3 Tumori testa-collo, Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori – Milano
Mario Mandalà	AIOM	Unità di Oncologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII – Bergamo
Luca Quartuccio	SIR	Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Integrata di Udine – Udine
Chiara Rusconi	Società Italiana Ematologia	SC Ematologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
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	Società Italiana Neurologia	Neuroncologia IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena – Roma

Gruppo metodologico

Michela Cinquini	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica

Come leggere le raccomandazioni *

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

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle prove sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione (2)
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

(1) Qualità globale delle prove: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(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 terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (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 terapeutica 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)
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 in esame non deve essere in alcun

	l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	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. 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:						
Qualità globale dell'evidenza						
La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:						
Qualità 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)

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it.

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Scopo e obiettivi delle Linee Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

Le Linee Guida AIOM “Gestione della Tossicità da Immunoterapia” hanno lo scopo di formulare raccomandazioni in merito alla gestione degli eventi avversi immuno-correlati (immune-related adverse events, irAEs) in pazienti affetti da tumori solidi trattati con farmaci immuno-checkpoint inibitori (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.

Le presenti Linee Guida contengono raccomandazioni per i seguenti ambiti: valutazione basale dei pazienti candidati a trattamento con ICI (capitolo 3); principi generali di gestione degli irAEs (capitolo 4); gestione delle specifiche tossicità d’organo (capitoli 5-14); raccomandazioni all’impiego di ICI in popolazioni speciali (pazienti con infezione da HBV, HCV, HIV, capitolo 15).

Nelle presenti Linee Guida sono stati affrontati quesiti clinici relativi al trattamento degli irAEs, mentre per quanto riguarda i percorsi diagnostici appropriati in caso di sospetto irAE si è deciso di far riferimento alle linee guida internazionali disponibili al momento della stesura delle presenti Linee Guida. Il panel ha quindi

preliminarmente valutato, mediante lo strumento AGREE-II (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II) [1], le linee guida internazionali già pubblicate sull'argomento [2-5] e, limitatamente agli aspetti diagnostici degli irAEs, ha stabilito di effettuare un endorsement delle linee guida ASCO [2], in quanto giudicate di elevata qualità nel dominio del rigore metodologico (punteggio >70%), dominio ritenuto prioritario dal panel (Vedi Tabella 1).

Tabella 1 – 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 %

Bibliografia

1. AGREE Next Steps Consortium (2017). The AGREE II Instrument [Electronic version]. Available from: <http://www.agreetrust.org>
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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):1714-68.
3. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. 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.. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv264-iv266.
4. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. *J Natl Compr Cane Netw.* 2019;17(3):255-89.
5. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. 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;5(1):95.

Indice

1. Figure	14
Figura 1: Tossicità cutanea.....	14
Figura 2: Ipotiroidismo.....	15
Figura 3: Ipertiroidismo.....	16
Figura 4: Insufficienza surrenalica primaria	17
Figura 5: Diabete	18
Figura 6: Ipofisite	19
Figura 7: Diarrea/Colite	20
Figura 8: Epatite	21
Figura 9: Tossicità pancreatica	22
Figura 10: Polmonite.....	23
Figura 11: Tossicità renale.....	24
Figura 12: Tossicità neurologica	25
Figura 12.1: Encefalite.....	26
Figura 12.2: Mielite.....	26
Figura 12.3: Sindrome di Guillain-Barré	27
Figura 12.4: Miastenia Gravis	28
Figura 12.5: Miosite.....	29
Figura 13: Miocardite	30
Figura 14: Tossicità pericardica	31
Figura 15: Eventi muscolo-scheletrici	32
Figura 16: Vasculite	33
Figura 17: Uveite	34
Figura 18: Tossicità retinica.....	35
Figura 19: Anemia emolitica	36
Figura 20: Piastrinopenia immunomediata.....	37
2. Introduzione	38
2.1 Epidemiologia della tossicità da ICI.....	41
3. Valutazione basale	44
4. Principi generali di gestione degli irAEs	57
5. Tossicità cutanea	65
5.1 Epidemiologia.....	65
5.2 Quadri clinici e iter diagnostico.....	66
5.3 Gestione della tossicità cutanea	70
6. Tossicità endocrina	75
6.1 Disordini della ghiandola tiroidea	75

6.2 Disordini della ghiandola surrenalica.....	94
6.3 Diabete	106
6.4 Disordini della ghiandola pituitaria	119
7. Tossicità gastrointestinale ed epatica.....	134
7.1 Diarrea e colite	134
7.2 Epatite.....	148
7.3 Pancreatite	156
8. Tossicità polmonare	164
8.1 Epidemiologia.....	164
8.2 Diagnosi	167
8.3 Gestione della polmonite.....	168
9. Tossicità renale	181
9.1 Epidemiologia.....	181
9.2 Fisiopatologia	183
9.3 Diagnosi	185
9.4 Gestione della nefrite immuno-correlata	185
9.5 Popolazioni speciali.....	193
10. Tossicità neurologica	197
10.1 Epidemiologia.....	197
10.2 Quadri clinici e iter diagnostico	198
10.3 Gestione della tossicità neurologica.....	209
11. Tossicità cardiovascolare.....	241
11.1 Epidemiologia e quadri clinici	241
11.2 Iter diagnostico.....	243
11.3 Gestione della miocardite.....	244
11.4 Gestione della tossicità pericardica	250
12. Tossicità reumatologica	258
12.1 Epidemiologia.....	258
12.2 Quadri clinici e iter diagnostico	260
12.3 Gestione della tossicità reumatologica	265
13. Tossicità oculare	279
13.1 Epidemiologia.....	279
13.2 Quadri clinici e iter diagnostico	279
13.2 Gestione dell'uveite.....	282
13.3 Gestione della tossicità retinica.....	290
14. Tossicità ematologica	296
14.1 Epidemiologia.....	296

14.2 Quadri clinici.....	297
14.3 Iter diagnostico.....	299
14.4 Gestione della citopenia immunomediata	301
15. Popolazioni speciali	306
Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile	310
QUESITO 7.....	311
QUESITO 8.....	333
QUESITO 9.....	361
QUESITO 76.....	373
QUESITO 77.....	389
Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi.....	402
LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	458
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET.....	458
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	458
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	458
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	458
C. METODOLOGIA.....	459
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	461
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	461
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO.....	461
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	462
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE.....	462
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI.....	462
4. BIBLIOGRAFIA	464
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM.....	466
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	466
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	466
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	466
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche.....	467
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	468
2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE)	472
3. Raccomandazioni cliniche	476
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche.....	477
3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE	479
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA	480

5. CRITICAL APPRAISAL	480
6. Voci bibliografiche	483

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)

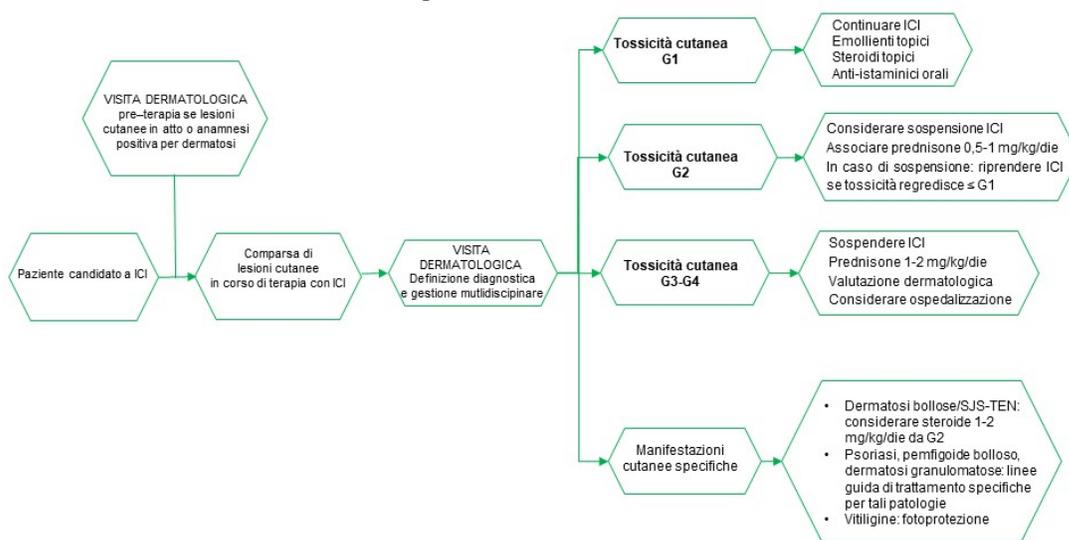
Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2019. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

Appendice 4: Conflitti di Interesse

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

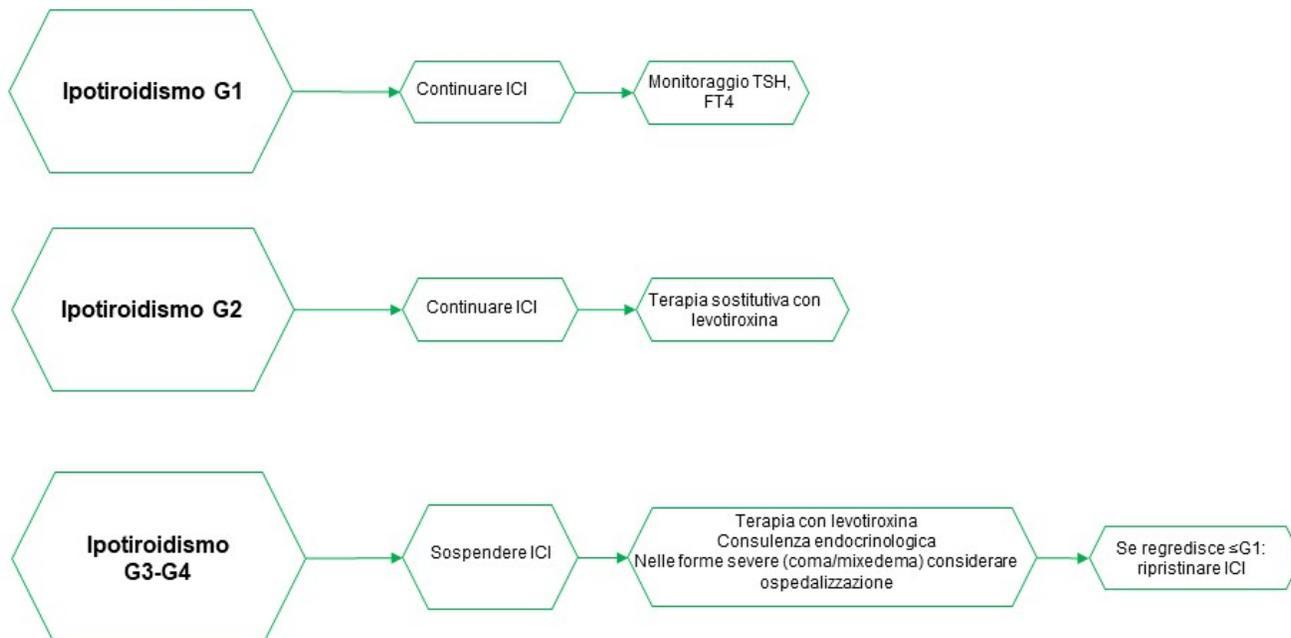
Figura 2: Ipotiroidismo

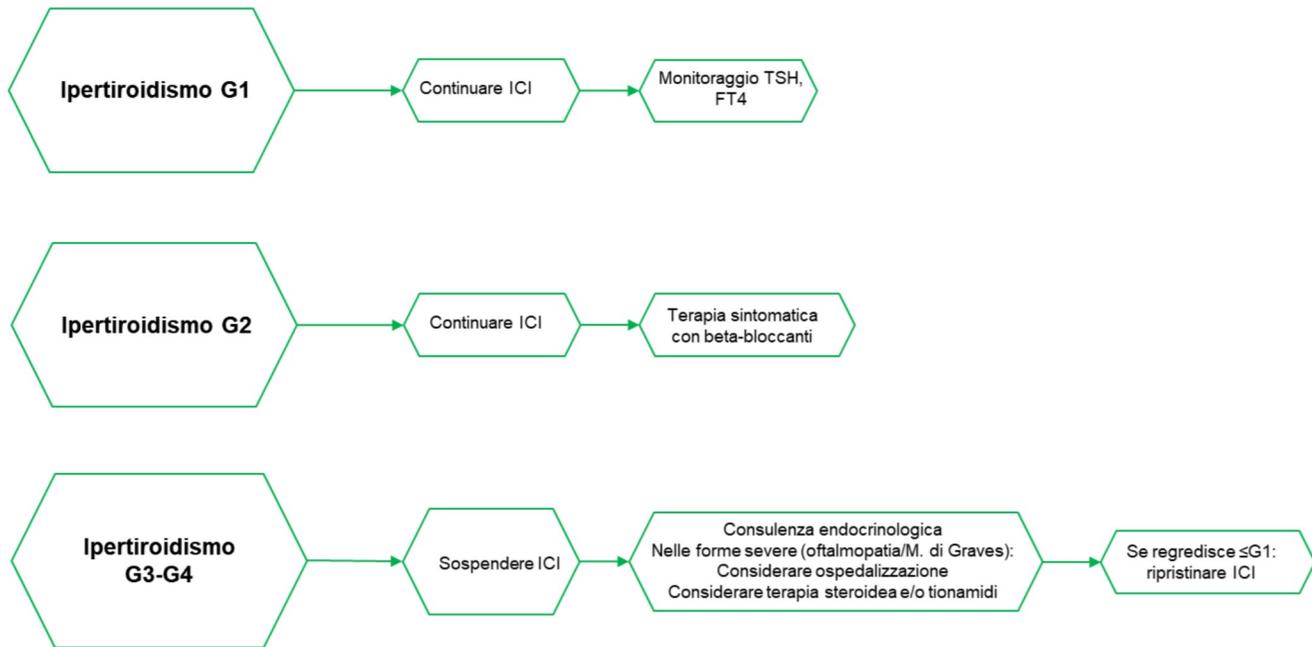
Figura 3: Ipertiroidismo

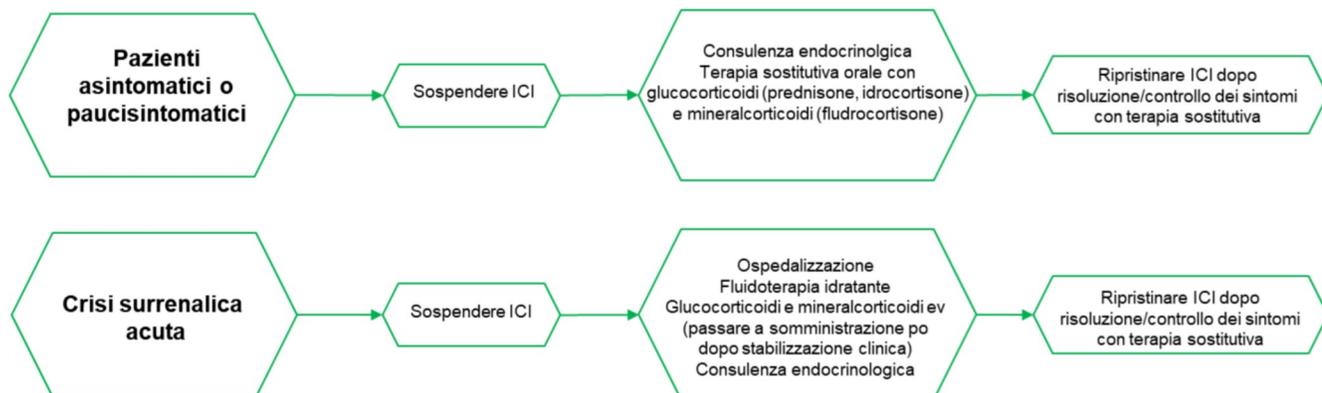
Figura 4: Insufficienza surrenalica primaria

Figura 5: Diabete

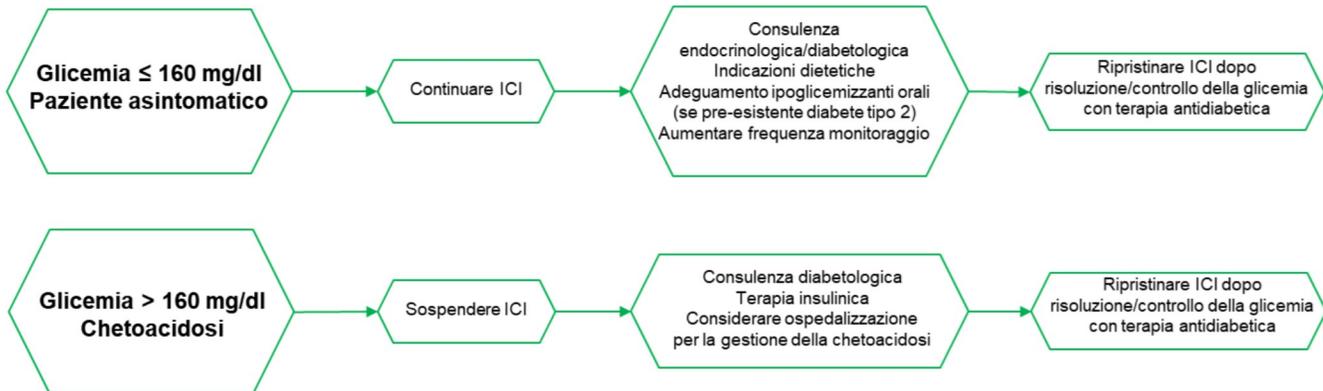
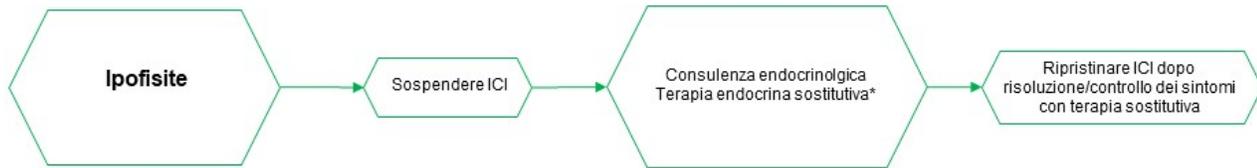
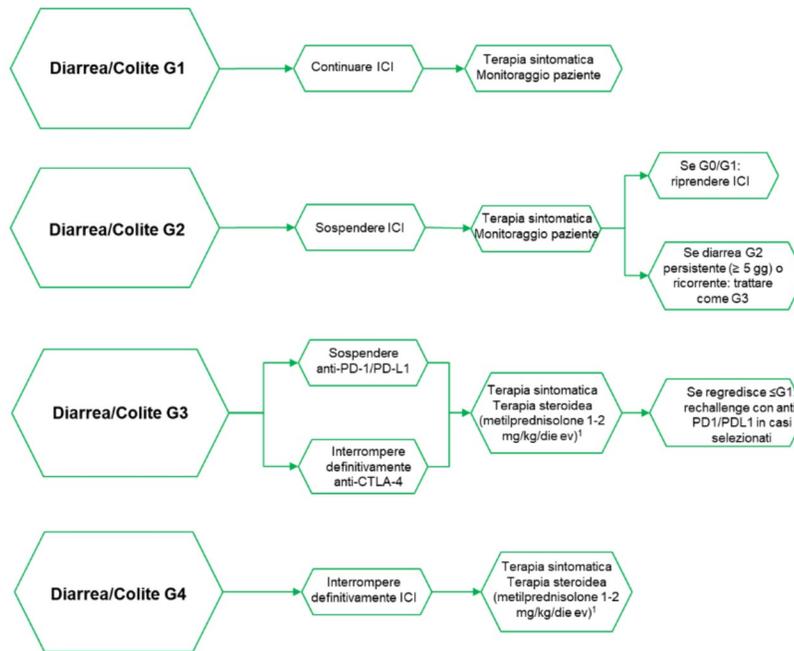


Figura 6: Ipofisite

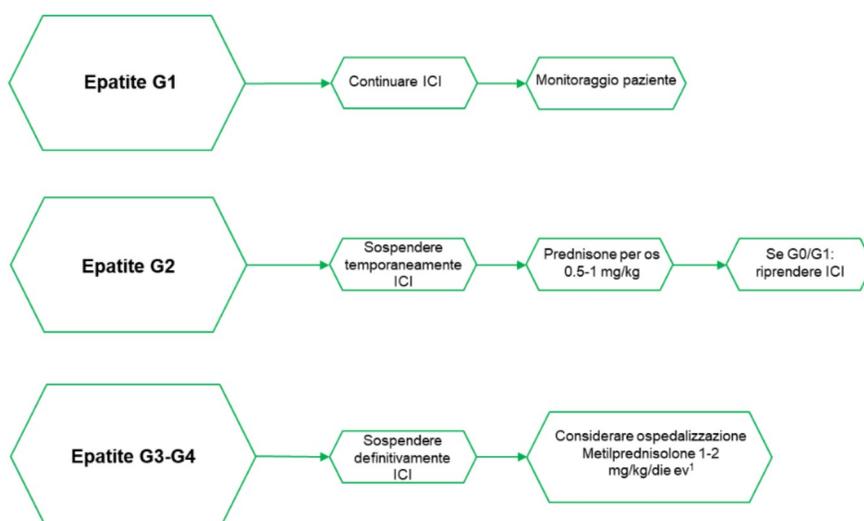
* La terapia steroide ad alte dosi generalmente non è raccomandata. Può essere presa in considerazione in quei pazienti che presentano cefalea/deficit visivi di grado severo

Figura 7: Diarrea/Colite



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

Figura 8: 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 9: Tossicità pancreatica

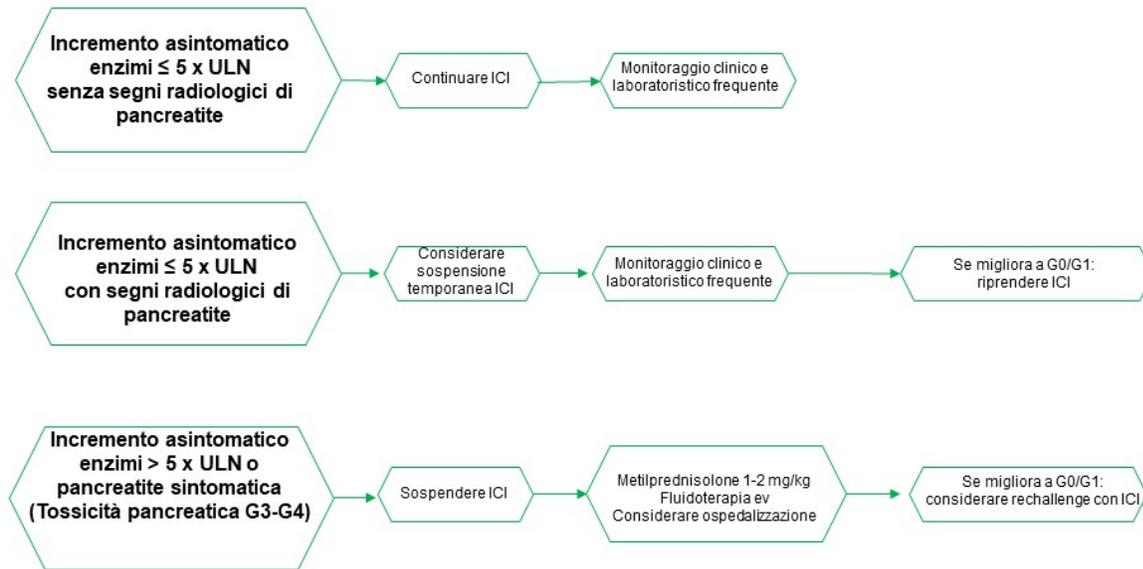
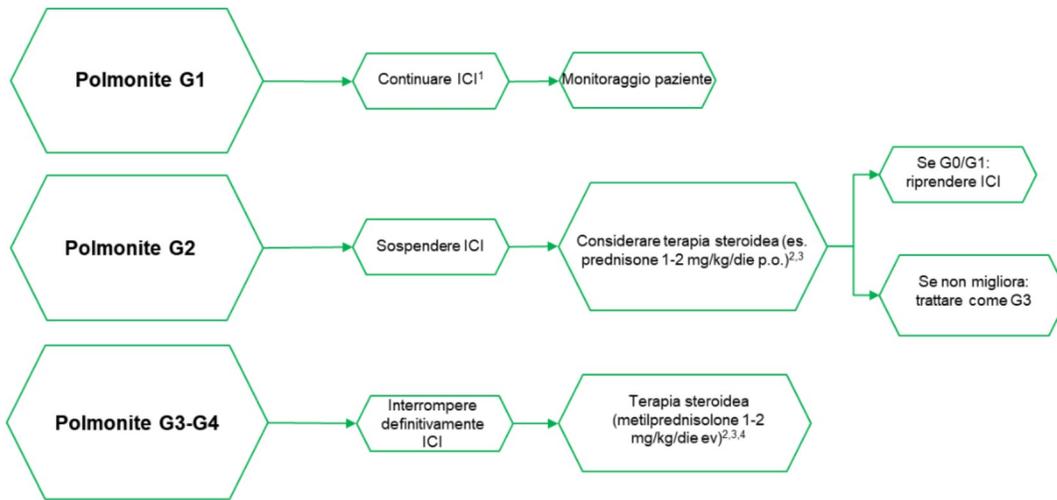
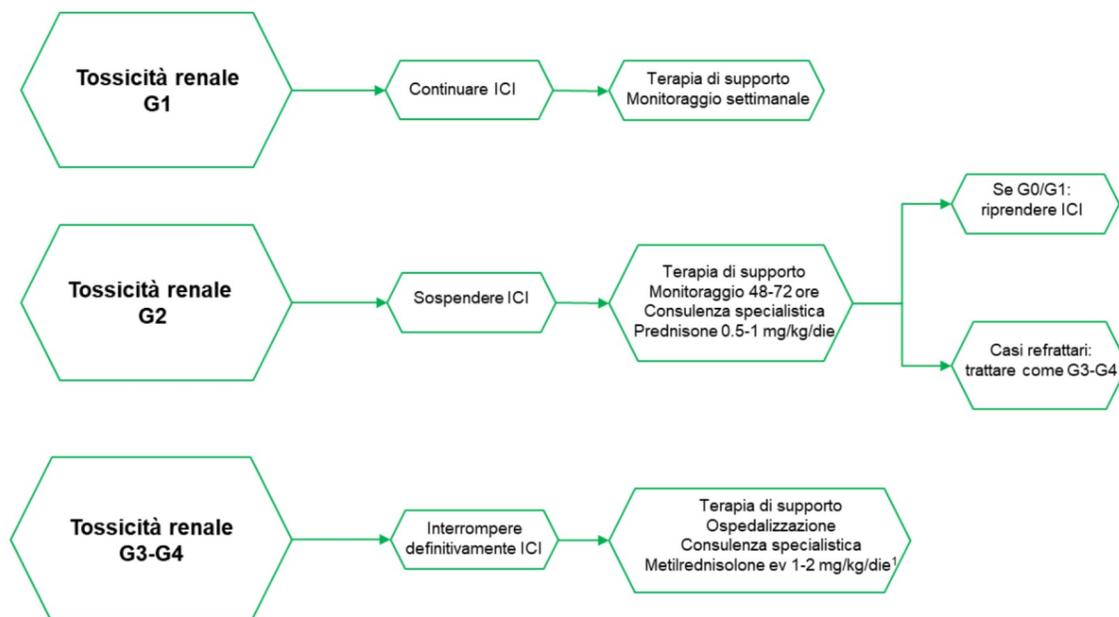


Figura 10: Polmonite



1. Considerare sospensione temporanea in casi selezionati (pazienti con infiltrato infiammatorio esteso oltre un lobo del polmone o oltre il 25% del parenchima polmonare, o pazienti con concomitanti patologie polmonari che sono a maggior rischio di sviluppare insufficienza respiratoria)
2. 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, ciclofosfamide, 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 11: Tossicità renale



1. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroideo-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 12: Tossicità neurologica

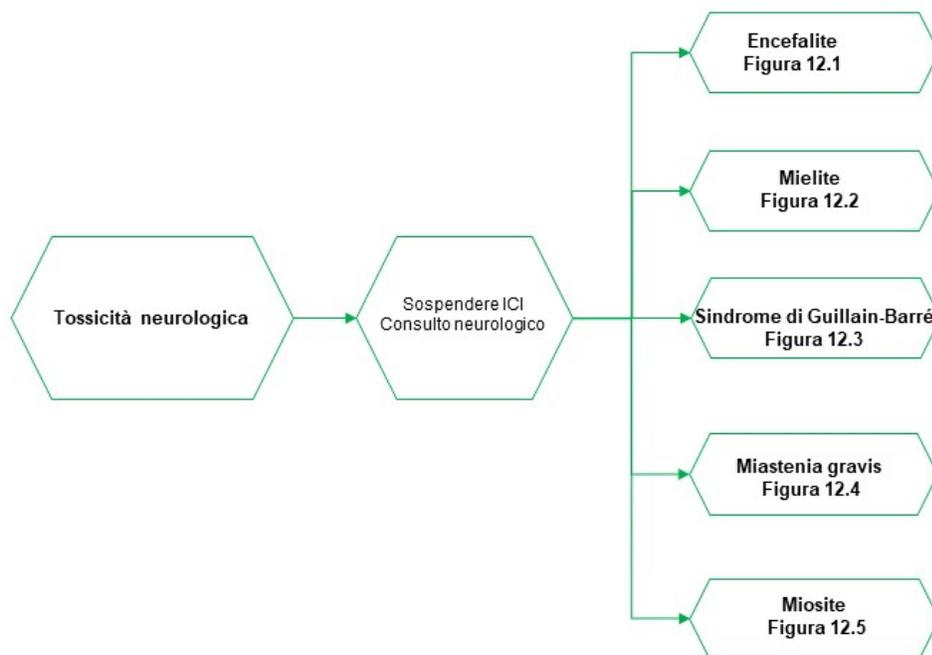
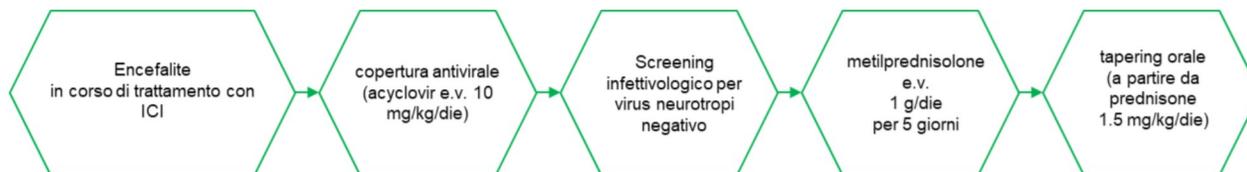
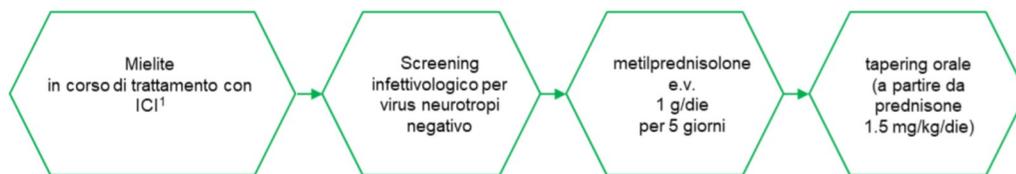


Figura 12.1: Encefalite**Figura 12.2: Mielite**

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

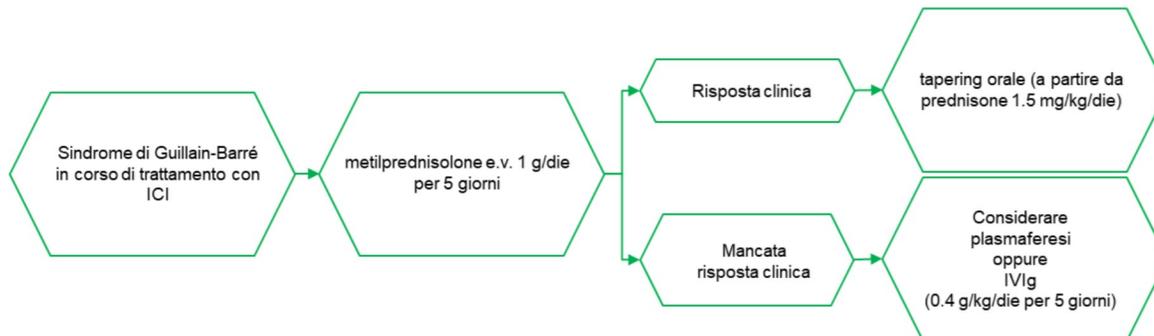
Figura 12.3: Sindrome di Guillain-Barré

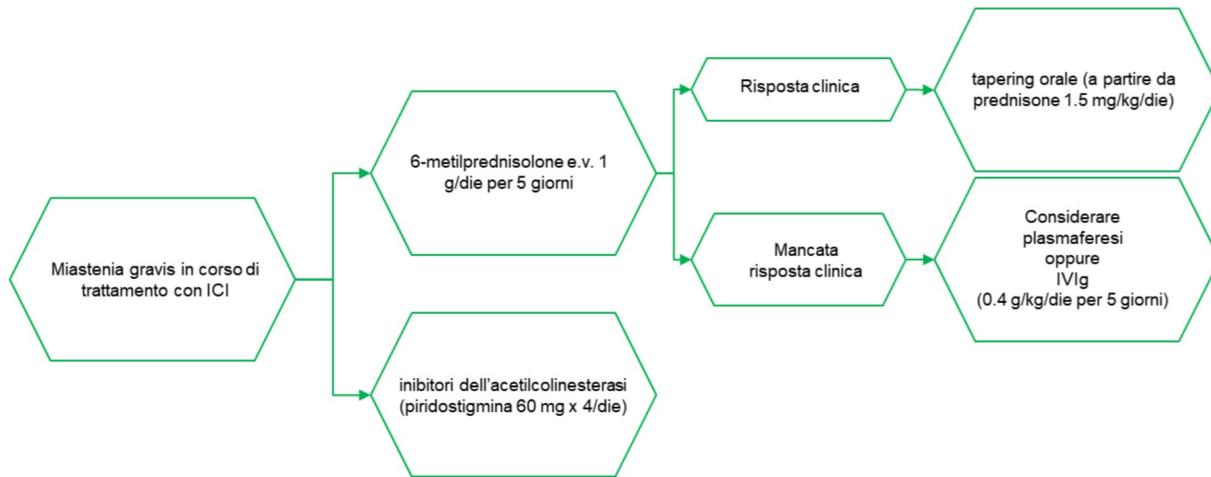
Figura 12.4: Miastenia Gravis

Figura 12.5: Miosite

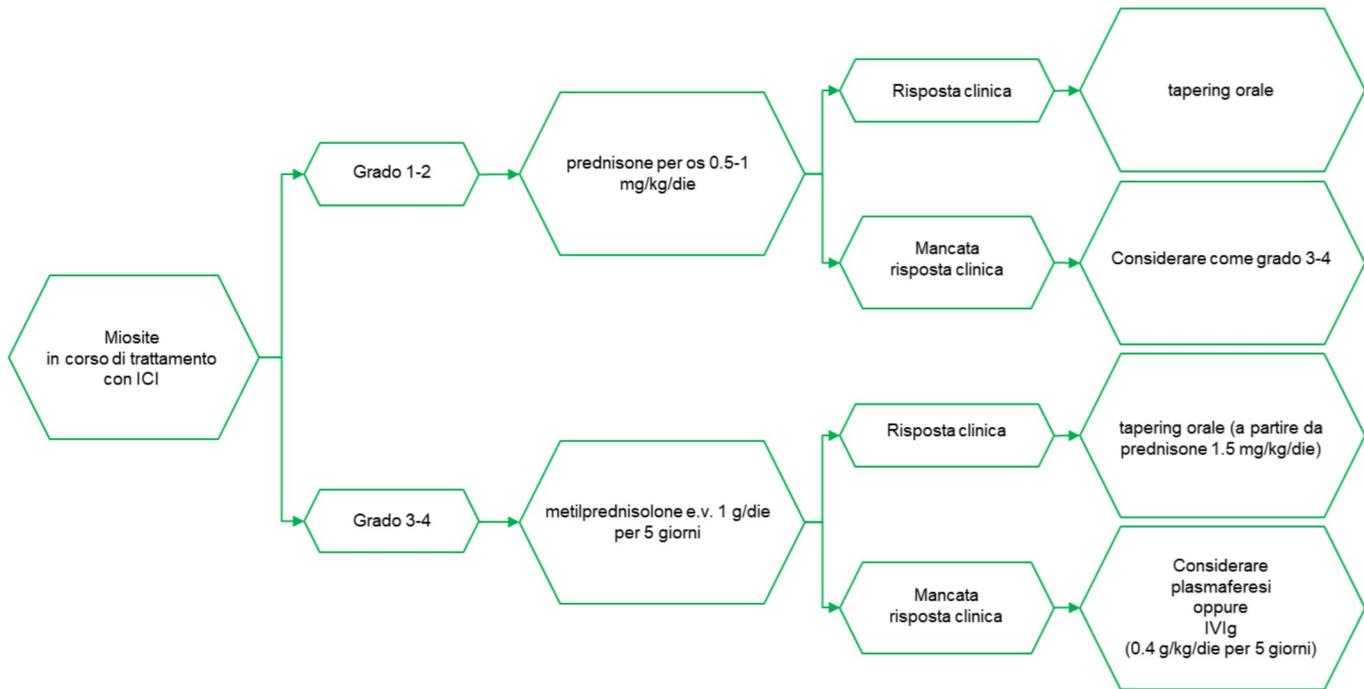
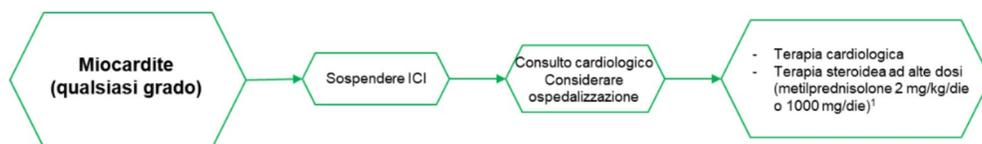
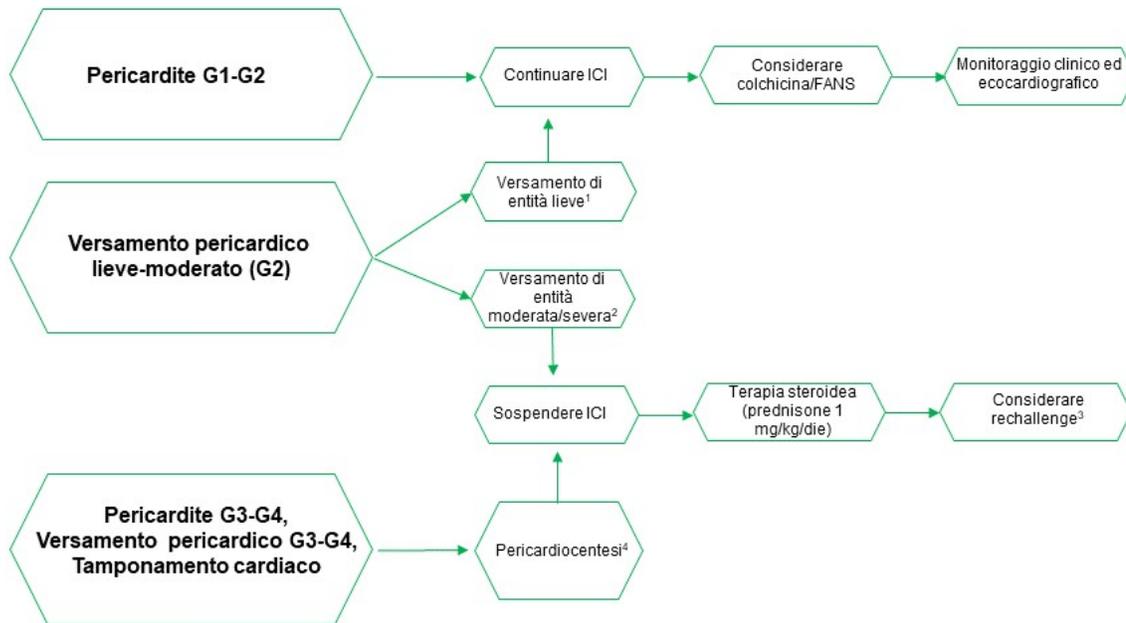


Figura 13: Miocardite

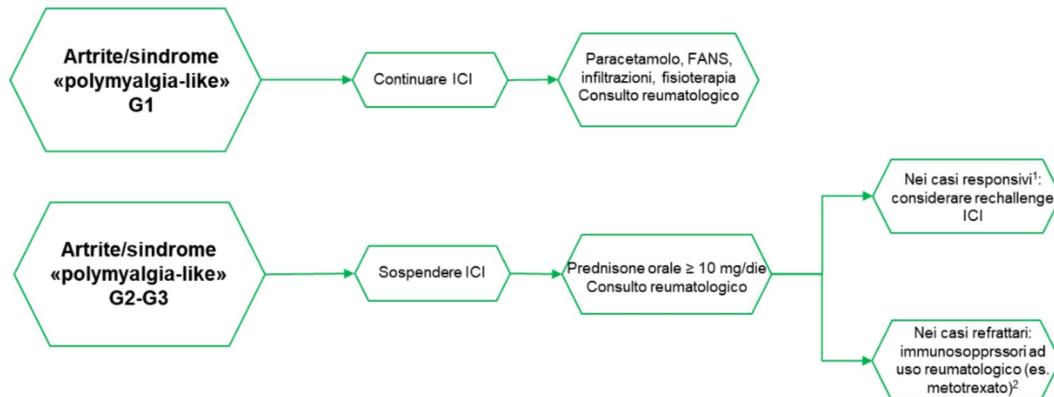
1. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroido-refrattari di altri agenti immunosoppressori (adalimumab, infliximab, micofenolato, immunoglobuline ev, timoglobulina). Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento di miocardite immunocorrelata da ICI, per cui il loro impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label.

Figura 14: Tossicità pericardica



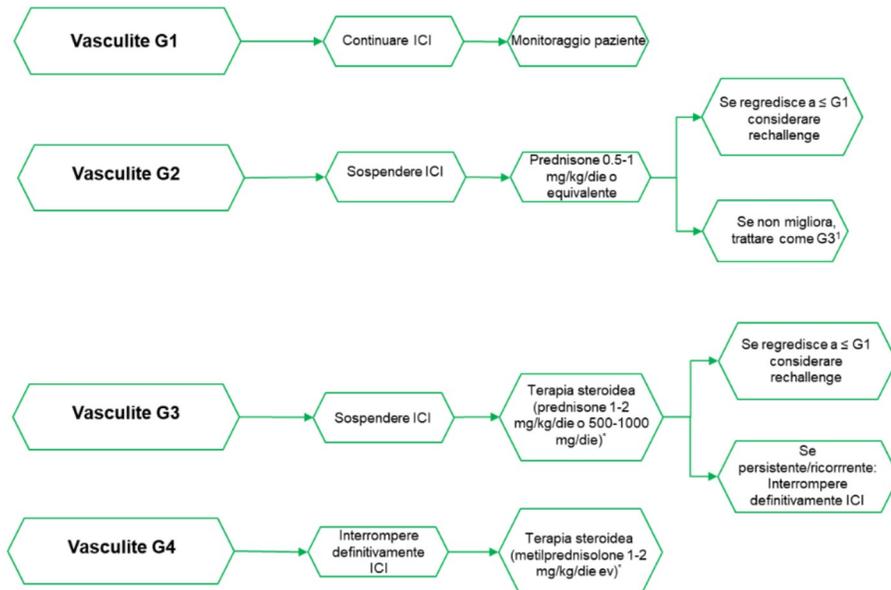
1. Spessore fino 10 mm misurato in telediastole
2. Spessore oltre i 10 mm misurato in telediastole
3. Solo in pazienti selezionati e a completa risoluzione della tossicità, dopo tapering del prednisone a un dosaggio <10 mg/die)
4. o altre procedure invasive (drenaggio chirurgico, finestra pleuro-pericardica), se clinicamente indicate

Figura 15: Eventi muscolo-scheletrici



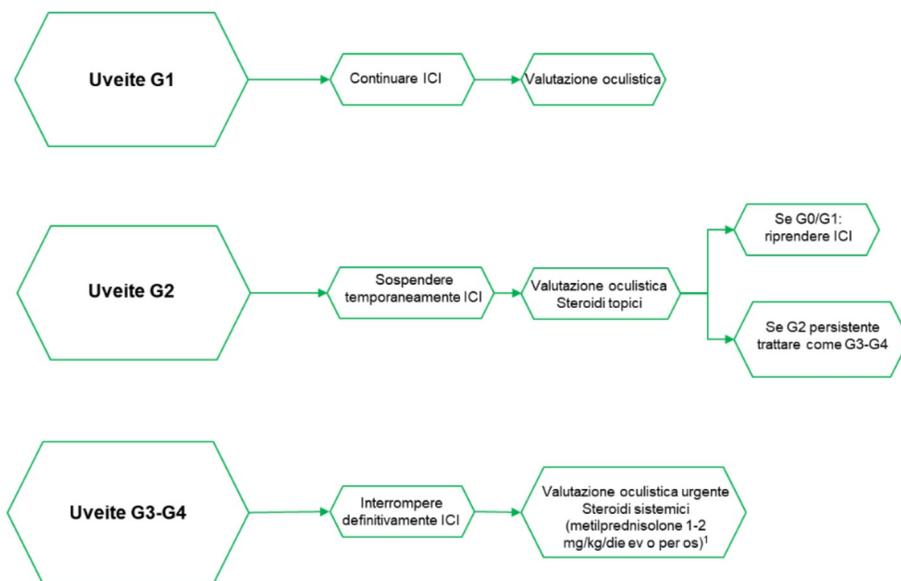
1. Regressione della tossicità a grado ≤ 1 , o sintomi controllati da prednisone <10 mg/die;
2. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo di farmaci biotecnologici (infliximab, tocilizumab). Tuttavia, tali farmaci non sono approvati in Italia per il trattamento degli eventi muscoloscheletrici immunocorrelati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

Figura 16: Vasculite

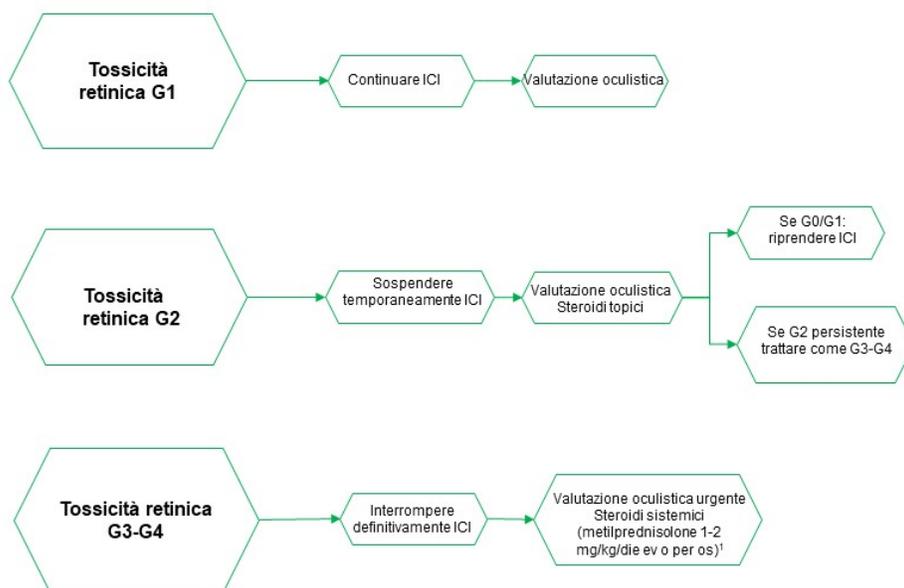


*Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo di DMARD tradizionali o infliximab in pazienti steroideo-refrattari. Al momento della stesura della presente linea guida, infliximab non è indicato in Italia per il trattamento di vasculiti immunocorrelate da ICI, per cui il suo impiego in questa indicazione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

Figura 17: 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

Figura 18: Tossicità retinica

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 della tossicità retinica immunocorrelata da ICI, per cui il suo impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label

Figura 19: Anemia emolitica

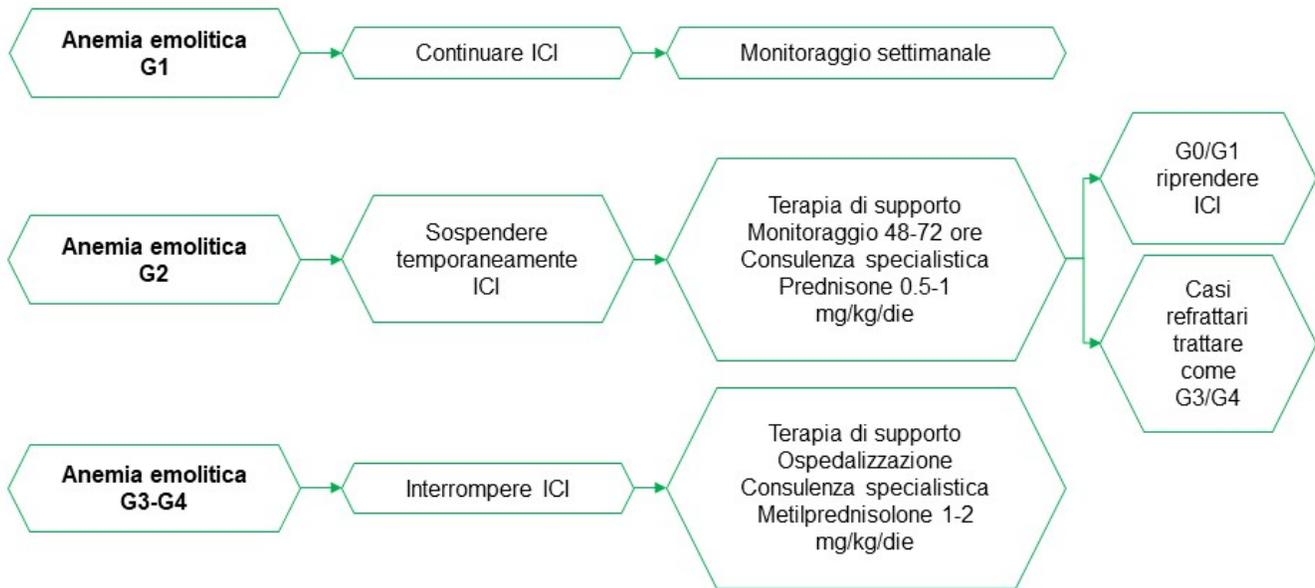
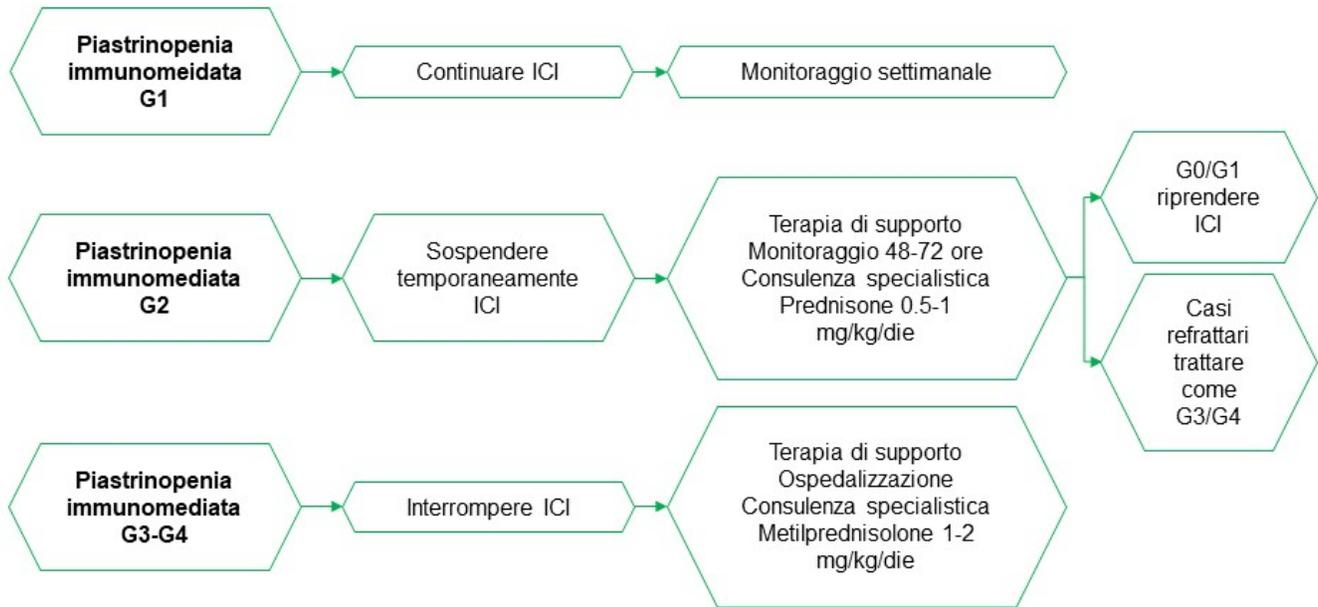


Figura 20: Piastrinopenia immunomediata

2. Introduzione

L'immunoterapia ha rappresentato una svolta epocale nel trattamento dei tumori, in particolare grazie allo sviluppo di farmaci che agiscono sugli immunocheckpoints [1]. Gli immunocheckpoints 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 *pathway* inibitorie del sistema immunitario, riattivano la risposta immune anti-tumorale. Gli ICI finora approvati sono anticorpi monoclonali diretti contro le proteine citotossiche T-lymphocyte-associate-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 e rimborsati in Italia, con le loro relative indicazioni, è riportato nella tabella 2.1 (aggiornata a settembre 2020). 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 *pathway* inibitorie (anticorpi anti-TIM-3,

anti-LAG-3, anti-TIGIT) che farmaci immunocheckpoint-attivatori ad azione agonista nei confronti di *pathway* 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.

Tabella 2.1 -Farmaci immunocheckpoint inibitori approvati e rimborsati in Italia

Tabella aggiornata a settembre 2020; per le raccomandazioni sui singoli farmaci si faccia riferimento alle Linee Guida AIOM delle patologie per le quali i farmaci sono indicati

Classe	Farmaco	Neoplasia	Indicazione
anti-CTLA-4	Ipilimumab	Melanoma	in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni. in associazione a nivolumab nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti ^x
		RCC	in associazione a nivolumab nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole ^x
anti-PD-1	Cemiplimab	eSCC	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico o localmente avanzato che non sono candidati ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa
	Nivolumab	Melanoma	in monoterapia nel trattamento adiuvante di adulti con melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica, che sono stati sottoposti a resezione completa in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti in associazione a ipilimumab nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti ^x
		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 nel trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti

			in associazione a ipilimumab nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole *
		HNSCC	in monoterapia nel trattamento del HNSCC negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino
		cHL	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin
	Pembrolizumab	Melanoma	in monoterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma al III Stadio e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti
		NSCLC	in monoterapia nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico non squamoso negli adulti il cui tumore non è positivo per mutazioni di EGFR o per ALK in monoterapia nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia a bersaglio molecolare prima di ricevere pembrolizumab
		Carcinoma Uroteliale	in monoterapia nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti a progressione da una precedente chemioterapia contenente platino
		cHL	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV
Anti-PD-L1	Atezolizumab	NSCLC	in monoterapia nel 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 ALK devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare
		SCLC	in combinazione con carboplatino ed etoposide nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso
		TNBC	in combinazione con nab-paclitaxel nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo non resecabile localmente avanzato o metastatico i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica

	Avelumab	MCC	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da MCC metastatico
	Durvalumab	NSCLC	in monoterapia nel trattamento del NSCLC localmente avanzato, non reseccabile, 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

* indicazioni non rimborsate dal SSN

ALK: Anaplastic lymphoma kinase; cHL: classical Hodgkin lymphoma; cSCC: cutaneous squamous cell carcinoma; 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; TNBC: triple negative breast cancer; TPS: tumor proportion score.

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 [6], 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 [7], 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 [8], 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%) [8].

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 [7]. 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 [7] 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;342(6165):1432-3.
2. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011;480(7378):480-9.
3. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
4. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2517-9.
5. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-74.
6. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, et al. Treatment-related adverse Events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008-19.
7. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-8.
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.

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 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Quesito 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 per 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.

Limiti: Sia lo studio di Osorio *et al* [7] che le metanalisi di Barroso-Sousa *et al* [8] e Wang *et al* [9] hanno indagato l'incidenza di tossicità tiroidea in pazienti trattati con ICI, ma non sono disponibili dati riguardo l'impatto su outcome di beneficio o di danno dell'esecuzione della valutazione basale e monitoraggio della funzionalità tiroidea, rispetto alla non esecuzione di tali valutazioni.

Bilancio beneficio/danno: Pur con il limite sopra riportato, considerata l'elevata incidenza di disordini tiroidei in corso di trattamento con ICI e la semplicità di esecuzione dei test di funzionalità tiroidea, il panel

ritiene indicata la valutazione basale ed il monitoraggio periodico di TSH e FT4, allo scopo di intercettare e trattare le forme di distiroidismo in fase subclinica, prima che possano diventare sintomatiche.

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 alle tempistiche suddette 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [7-11].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 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.

Bilancio beneficio/danno: 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Quesito 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 può 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].

Bilancio beneficio/danno: 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 sconosciute 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 per la gestione di irAEs.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Quesito 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 razionale 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 tali 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].

Limiti: In nessuno degli studi considerati è stata valutata l'utilità di eseguire una valutazione basale e un monitoraggio periodico della troponina rispetto al non eseguire tale valutazione, in termini di riduzione dell'incidenza di miocardite sintomatica o di miglioramento della prognosi dei pazienti che sviluppano miocardite da ICI.

Bilancio beneficio/danno: Pur in assenza di specifiche evidenze in letteratura a supporto del monitoraggio della troponina, il panel ritiene ragionevole la valutazione della troponina al basale in pazienti che ricevono trattamenti di combinazione con anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1, ma non nei pazienti candidati a trattamento con singolo ICI. 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 cardiotossicità, bisognerebbe prendere in considerazione un consulto cardiologico urgente ed iniziare l'iter diagnostico e di gestione della cardiotossicità da ICI (Vedi capitolo 11).

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Quesito 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 ICI riguardo al successivo decorso della tossicità cutanea. 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 revisione di 21 casi di psoriasi riscontrata in pazienti con tumori del polmone o melanoma 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 revisione più recente su 35 casi di pazienti con differenti neoplasie trattati con ICI, 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 irAEs di qualsiasi grado durante la terapia (65.9% vs. 39.9%), ma non di irAEs di grado 3/4 [27].

Limiti: Gli studi considerati non valutano l'impatto della valutazione dermatologica basale in pazienti candidati a ICI. Si tratta di revisioni di casi di pazienti con tossicità cutanea, e di una raccolta retrospettiva di dati su pazienti con pregressa patologia auto-immune; tali studi possono quindi essere gravati da un bias di selezione dei pazienti. Inoltre, negli studi considerati mancano criteri standardizzati di valutazione e registrazione della tossicità cutanea.

Bilancio beneficio/danno: Pur con i limiti riportati, il panel ritiene che l'individuazione precoce della patologia cutanea al momento dell'inizio della terapia possa consentire una migliore gestione delle possibili manifestazioni cutanee di tossicità fin dall'esordio, 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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) [25-27].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27(4):559-74.
2. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, 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, 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, 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, et al. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2018;168(2):121-30.

6. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, et al. Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1927-34.
7. 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):583-9.
8. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82.
9. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of pd-1 and pd-1l inhibitors in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;15(7):1008-19.
10. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer.* 2018;124(6):1111-21.
11. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. French endocrine society guidance on endocrine side-effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2018; 26(2):G1-18.
12. Ramsey SD, Unger JM, Baker LH, et al. 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;5(4):497-505. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019 Mar 7.
13. Hwang JP, Granwehr BP, Torres HA, et al. HIV testing in patients with cancer at the initiation of therapy at a large us comprehensive cancer center. *J Oncol Pract.* 2015;11(5):384-90.
14. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):940-52.
15. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017 ;389(10088):2492-2502.
16. Gonzalez-Cao M, Martinez-Picado J, Karachaliou N, et al. Cancer immunotherapy of patients with HIV infection. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(6):713-20.
17. Ostios-Garcia L, Faig J, Leonardi GC, et al. Safety and efficacy of pd-1 inhibitors among hiv-positive patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(7):1037-42.
18. Uldrick TS, Gonçalves PH, Abdul-Hay M, et al. Assessment of the safety of pembrolizumab in patients with hiv and advanced cancer—a phase 1 study. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1332-9.
19. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755-64.
20. Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, et al. Cardiac complications associated with checkpoint inhibition: A systematic review of the literature in an important emerging area. *Can J Cardiol.* 2018;34(8):1059-68.
21. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721-8.
22. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-55.
23. Sarocchi M, Grossi F, Arboscello E, et al. Serial troponin for early detection of nivolumab cardiotoxicity in advanced non-small cell lung cancer patients. *Oncologist.* 2018;23(8):936-42.
24. Spallarossa P, Tini G, Sarocchi M, et al. Identification and management of immune checkpoint inhibitor-related myocarditis: use troponin wisely. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2201-5.
25. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):e254-e257.
26. De Bock M, Hulstaert E, Kruse V, et al. Psoriasis vulgaris exacerbation during treatment with a pd-1 checkpoint inhibitor: case report and literature review. *Case Rep Dermatol.* 2018;10(2):190-7.
27. Cortellini A, Buti S, Santini D, et al. 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;24(6):e327-37.

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 [3-7].

GRADE Quesito 7: *Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano una tossicità immunocorrelata di grado ≥ 2 , la sospensione del trattamento con ICI (rispetto alla non sospensione), è raccomandata?*

RACCOMANDAZIONE 1:

Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano una tossicità immunocorrelata di grado, la sospensione del trattamento con ICI può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione¹

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)*

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Nello studio osservazionale retrospettivo monocentrico, pubblicato da Huffman e coll. nel 2018 [8], su 218 pazienti affetti da melanoma e trattati con ICI (ipilimumab, ipilimumab/nivolumab o pembrolizumab) tra il 2011 e il 2016, sono stati identificati 17 pazienti con tossicità epatica (dal grado 1 al grado 4), e 8 di tali pazienti hanno manifestato anche altri irAEs concomitanti (colite, ipofisite, polmonite e/o rash). Dei 17 pazienti con tossicità epatica, la terapia con ICI è stata sospesa in 14 pazienti: di questi, in 1 paziente la terapia è stata sospesa per risposta completa al momento del riscontro della tossicità, in 9 pazienti per concomitante progressione di malattia al momento del riscontro della tossicità, e in 4 pazienti il trattamento è stato interrotto esclusivamente per tossicità (2 per tossicità di grado 3, 1 per tossicità di grado 4). Dei 17 pazienti con tossicità epatica, la terapia con ICI è stata proseguita in 3 pazienti (2 con tossicità di grado 2, 1 con tossicità di grado 3). Dei 17 pazienti, 1 non ha ricevuto trattamento per la tossicità, gli altri sono stati trattati con steroidi e/o altri agenti immunosoppressori. Il tempo mediano alla risoluzione della tossicità è stato di 31 giorni (range 6-56).

Nello studio osservazionale retrospettivo monocentrico, pubblicato da Mamlouk e coll. nel 2019 [9], su 6412 pazienti trattati con ICI dal 2008 al 2018, sono stati identificati 16 pazienti con tossicità renale acuta (di grado 1 in 1 paziente, di grado 2 in 2 pazienti, di grado 3 in 11 pazienti, di grado 4 in 1 paziente; per un paziente non era disponibile il grado). Nove pazienti avevano manifestato anche altri irAEs. Il trattamento con ICI è stato definitivamente interrotto in 15 dei 16 pazienti, ed è stato temporaneamente sospeso per 6 settimane e poi ripreso nell'unico paziente con tossicità di grado 1. Quattordici dei 16 pazienti hanno ricevuto un trattamento con steroidi ed eventuali altri agenti immunosoppressori in base all'istopatologia del danno renale. Su 16 pazienti, 9 hanno avuto un recupero completo (4 pazienti) o parziale (5 pazienti) della funzionalità renale, 4 hanno avuto un miglioramento della tossicità seguito da una ricaduta dell'insufficienza renale per varie cause, 3 non hanno avuto un miglioramento della tossicità.

Nello studio osservazionale pubblicato da Moreira e coll. nel 2019 [10], sono stati inclusi 38 pazienti, di cui la maggior parte (n=28) affetti da melanoma cutaneo metastatico, trattati con ICI dal 2013 al 2018, che hanno sviluppato le seguenti tossicità neuromuscolari (dal grado 1 al grado 4): miosite (19 pazienti, di cui 6 con concomitante miocardite), mialgia (7 pazienti), miocardite (4 pazienti), polimialgia reumatica (3 pazienti), incremento asintomatico delle creatinasi (2 pazienti), radicoloneuropatia (1 paziente), dermatomiosite (1 paziente) e miastenia gravis (1 paziente). In 20 pazienti erano presenti anche altri irAEs concomitanti. Nel 50% dei pazienti (n=19/38) la tossicità neuromuscolare si è completamente risolta; la tossicità è persistita nel 26% dei casi, ha determinato sequele nel 16% dei casi, e ha causato il decesso del paziente nel 5% dei casi. Dei 19 pazienti in cui la tossicità si è completamente risolta, la terapia con ICI è stata definitivamente interrotta in 10 pazienti, temporaneamente sospesa in 6 pazienti, e soltanto in 3 pazienti era stata proseguita.

Nonostante l'assenza di adeguate evidenze a sostegno della sospensione della terapia con ICI in caso di tossicità immunocorrelata di grado ≥ 2 , il panel ritiene che in tale circostanza debba essere privilegiato un atteggiamento precauzionale finalizzato a tutelare innanzitutto la sicurezza del paziente. Il panel ritiene inoltre che il bilancio beneficio/danno tra sospensione e prosecuzione della terapia con ICI sia variabile a seconda della tipologia e del grado di severità dell'irAE, e dello stato di controllo della malattia al momento dello sviluppo della tossicità. In particolare riguardo la severità dell'irAE, l'impatto clinico di tossicità di grado 2 è meno rilevante rispetto a tossicità di grado 3-4, pertanto il panel ha ritenuto opportuno esprimere due differenti raccomandazioni sulla sospensione del trattamento con ICI: raccomandazione positiva debole in caso di tossicità di grado 2, raccomandazione positiva forte in grado di tossicità di grado 3-4. Inoltre, è comune esperienza del panel che la tossicità tiroidea di grado 2 sia facilmente maneggevole senza

necessità di sospensione della terapia con ICI, per cui questa raccomandazione generale non deve essere presa in considerazione in caso di tossicità tiroidea. Inoltre, per alcune tossicità neurologiche e cardiologiche, la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione fin dal grado 1 (per la gestione della tossicità tiroidea fare riferimento al capitolo 6.1; per la gestione della tossicità neurologica fare riferimento al capitolo 10; per la gestione della tossicità cardiovascolare fare riferimento al capitolo 11).

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	12	0	0	9	3	0

Implicazioni per le ricerche future: Sarebbe utile condurre studi specifici sulle singole tossicità immuno-correlate al fine di valutare il trattamento ottimale di ciascuna tossicità. In mancanza di dati provenienti da studi randomizzati (difficili da condurre in questo specifico ambito), ampi studi osservazionali prospettici potrebbero fornire informazioni utili sulla gestione ottimale degli irAEs.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: le principali limitazioni derivano dalla natura osservazionale e retrospettiva degli studi considerati che non consente di effettuare un confronto tra la sospensione e la prosecuzione del trattamento con ICI in termini di tasso di risoluzione della tossicità, ed inoltre non consente di valutare se la risoluzione della tossicità sia correlata alla sospensione del trattamento con ICI o alla terapia immunosoppressiva (steroidica e/o non steroidica). Altre limitazioni sono rappresentate da: scarsa numerosità del campione incluso negli studi, eterogeneità degli irAEs in termini di tipologia e di grado di severità, indirectness (gran parte dei pazienti inclusi in questi studi era di sesso maschile ed affetta da melanoma).

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: Nessun conflitto dichiarato

RACCOMANDAZIONE 2: 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

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Per valutare il bilancio Beneficio/Danno sono stati considerati gli studi di Huffman e coll. del 2018 [8], Mamlouk e coll. del 2019 [9] e Moreira e coll. del 2019 [10], sopra citati.

Nonostante l'assenza di adeguate evidenze a sostegno della sospensione della terapia con ICI in caso di tossicità immunocorrelata di grado ≥ 2 , il panel ritiene che in tale circostanza debba essere privilegiato un atteggiamento precauzionale finalizzato a tutelare innanzitutto la sicurezza del paziente. Il panel ritiene inoltre che il bilancio beneficio/danno tra sospensione e prosecuzione della terapia con ICI sia variabile a seconda della tipologia e del grado di severità dell'irAE, e dello stato di controllo della malattia al momento dello sviluppo della tossicità. In particolare riguardo la severità dell'irAE, l'impatto clinico di tossicità di grado 2 è meno rilevante rispetto a tossicità di grado 3-4, pertanto il panel ha ritenuto opportuno esprimere due differenti raccomandazioni sulla sospensione del trattamento con ICI: raccomandazione positiva debole in caso di tossicità di grado 2, raccomandazione positiva forte in grado di tossicità di grado 3-4. Inoltre, è comune esperienza del panel che la tossicità tiroidea di grado 2 sia facilmente maneggevole senza necessità di sospensione della terapia con ICI, per cui questa raccomandazione generale non deve essere presa in considerazione in caso di tossicità tiroidea. Inoltre, per alcune tossicità neurologiche e cardiologiche, la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione fin dal grado 1 (per la gestione della tossicità tiroidea fare riferimento al capitolo 6.1; per la gestione della tossicità neurologica fare riferimento al capitolo 10; per la gestione della tossicità cardiovascolare fare riferimento al capitolo 11).

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
12	0	0	0	12	0	0

Implicazioni per le ricerche future: Sarebbe utile condurre studi specifici sulle singole tossicità immuno-correlate al fine di valutare il trattamento ottimale di ciascuna tossicità. In mancanza di dati provenienti da studi randomizzati (difficili da condurre in questo specifico ambito), ampi studi osservazionali prospettici potrebbero fornire informazioni utili sulla gestione ottimale degli irAEs.

Qualità globale dell'evidenza

La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: le principali limitazioni derivano dalla natura osservazionale degli studi considerati che non consente di effettuare un confronto tra la sospensione e la prosecuzione del trattamento con ICI in termini di tasso di risoluzione della tossicità, ed inoltre non consente di valutare se la risoluzione della tossicità sia correlata alla sospensione del trattamento con ICI o alla terapia immunosoppressiva (steroidica e/o non steroidica). Altre limitazioni sono rappresentate da: scarsa numerosità del campione incluso negli studi, eterogeneità degli irAEs in termini di tipologia e di grado di severità, indirectness (gran parte dei pazienti inclusi in questi studi era di sesso maschile ed affetta da melanoma).

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: Nessun conflitto dichiarato

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

GRADE Quesito 8: Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano una tossicità immuno-correlata di grado 3-4, la terapia steroidica con prednisone ad almeno 1 mg/kg o steroide equivalente (rispetto a nessun trattamento) è raccomandata?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano una tossicità immunocorrelata di grado 3-4, la terapia steroidica (prednisone ad almeno 1 mg/kg o steroide equivalente) dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione¹

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 glucocorticoidi e mineralcorticoidi; vedi capitolo 6.2.3)
 - diabete (la gestione della tossicità non prevede l'uso di steroidi, ma si basa sulla terapia insulinica; vedi capitolo 6.3.3)
 - ipofisite (la gestione della tossicità non prevede l'uso di steroidi ad alte dosi, ma prevede un trattamento sostitutivo; vedi capitolo 6.4.3)
 - tossicità reumatologica muscolo-scheletrica (la gestione della tossicità prevede dosaggi di steroide a posologia inferiore; vedi capitolo 12.3)

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

La revisione sistematica di Cuzzubbo e coll. pubblicata nel 2017 ha valutato la tossicità neurologica da ICI [11]. In questa revisione sono stati inclusi 59 studi clinici (comprendenti 9208 pazienti trattati con ICI) e 23 case reports (che riportavano 26 casi) più un caso osservato dagli stessi autori, per un totale di 27 casi di irAEs neurologici. L'incidenza di irAEs neurologici nei 59 studi clinici è stata del 3.8% nei pazienti trattati con anti-CTLA4, 6.1% nei pazienti trattati con anti-PD1 e 12% nei pazienti trattati con la combinazione. La maggior parte degli irAEs neurologici è risultata essere di grado 1-2, ed è stata caratterizzata da sintomi aspecifici quali cefalea, disgeusia o vertigini. L'incidenza di irAEs neurologici di grado 3-4 è stata inferiore all'1% per tutti i tipi di trattamento, con uno spettro di sintomi neurologici altamente eterogeneo. Dei 27 casi analizzati dagli autori, il 73% dei casi (20/27) ha ottenuto una remissione parziale o completa della sintomatologia neurologica, mentre 5 pazienti sono deceduti (sebbene per 2 dei 5 pazienti deceduti non sia stata chiarita la correlazione tra la tossicità neurologica e la morte). Il miglioramento clinico è stato osservato soltanto nei pazienti che avevano interrotto il trattamento con ICI e, tra questi, 12 (44%) avevano ricevuto steroidi in monoterapia e 8 (30%) in associazione ad altri trattamenti (immunoglobuline o plasmaferesi).

La revisione sistematica di Mir e coll. pubblicata nel 2018 ha valutato la tossicità cardiovascolare da ICI [12]. In questa revisione sono stati inclusi 73 lavori (55 case reports e 18 studi clinici/di registro) per un totale di 99 casi di tossicità cardiovascolare da ICI (anti-CTLA4, anti-PD1/PDL1 o combinazioni). La miocardite rappresentava la tossicità cardiovascolare più frequente (45% dei casi), e tutti i casi di miocardite sono stati gestiti con l'interruzione dell'ICI e la somministrazione di steroidi. Il tasso di mortalità di tutti gli eventi cardiovascolari è stato complessivamente del 35%, con mortalità più elevata in caso di miocardite (mortalità del 42%), arresto cardiaco (mortalità del 55%) e aritmie ventricolari (mortalità del 40%), rispetto ad altri eventi quali pericardite (mortalità del 13%), scompenso cardiaco o cardiomiopatia (mortalità del 26%). In questa revisione non è stata osservata una sostanziale differenza di mortalità tra i pazienti trattati con steroidi (31%) o senza steroidi (32%).

La revisione sistematica di Bajwa e coll. pubblicata nel 2019 [13], ha incluso 101 lavori per un totale di 139 casi di irAEs (46 casi di tossicità gastrointestinale, 54 casi di tossicità endocrina, 17 casi di tossicità cardiaca, 5 casi di tossicità polmonare e 17 casi di tossicità renale). Il trattamento steroideo è stato utilizzato nella maggior parte dei casi di tossicità gastrointestinale, cardiaca, polmonare e renale, mentre per la tossicità endocrina è stata utilizzata nella maggior parte dei casi la terapia sostitutiva e/o sintomatica. Il trattamento steroideo non ha mostrato tuttavia una efficacia completa, particolarmente in caso di tossicità cardiaca; infatti, tra i 17 pazienti con tossicità cardiaca, 4 sui 10 pazienti con tossicità ad esito fatale avevano ricevuto corticosteroidi.

Sono stati valutati anche due studi retrospettivi sulla tossicità endocrina (ipofisite) e sulla tossicità cutanea, pubblicati rispettivamente da Min e coll. nel 2015 [14] e da Shen e coll. nel 2018 [15]. Nello studio di Min e coll., i pazienti con ipofisite immunocorrelata trattati con steroidi ad alte dosi non hanno avuto un outcome migliore dei pazienti che non hanno ricevuto steroidi ad alte dosi. Nello studio di Shen e coll. sono stati inclusi solo pazienti con tossicità cutanea di grado 1-2 che sono stati trattati principalmente con steroidi topici ed antistaminici; 4 dei 16 pazienti inclusi nello studio hanno avuto necessità di trattamento con steroidi sistemici.

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. Tuttavia, bisogna considerare la peculiarità di alcuni irAEs, per i quali vi sono evidenze di non utilità della terapia steroidea (in particolare alcune tossicità endocrine quali ipotiroidismo, insufficienza surrenalica, diabete mellito) o per i quali si possono utilizzare posologie più basse di steroidi sistemici (in particolare alcune tossicità reumatologiche muscoloscheletriche); per la gestione di queste specifiche tossicità si rimanda ai rispettivi capitoli.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
12	0	0	0	12	0	0
Implicazioni per le ricerche future: Sarebbe utile condurre studi specifici sulle singole tossicità immuno-correlate al fine di valutare il trattamento ottimale di ciascuna tossicità. In mancanza di dati provenienti da studi randomizzati (difficili da condurre in questo specifico ambito), ampi studi osservazionali prospettici potrebbero fornire informazioni utili sulla gestione ottimale degli irAEs.						
Qualità globale dell'evidenza						
La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: natura retrospettiva delle evidenze, imprecisione delle stime (per scarsa numerosità del campione), eterogeneità dei risultati.						
Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA						
COI: Nessun conflitto dichiarato						

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

GRADE Quesito 9: *In pazienti affetti da tumori solidi che hanno sospeso la terapia con ICI per un evento avverso immuno-correlato G3-G4, alla risoluzione dell'evento il ripristino del trattamento con ICI (rispetto alla interruzione definitiva), è raccomandato?*

RACCOMANDAZIONE: 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 intenzione¹

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)
- ipofisite (vedi capitolo 6.4.3)
- 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)
- pancreatite (vedi capitolo 7.3.3)
- tossicità pericardica (vedi capitolo 11.4)

Forza della raccomandazione: **NEGATIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio retrospettivo monocentrico pubblicato da Santini e coll. nel 2018 [16] ha incluso 482 pazienti trattati dal 2011 al 2016 con agenti anti-PD1/PDL1 da soli (90%) o in combinazione con anti-CTLA4 (10%), di cui 68 hanno manifestato un irAE che ha determinato l'interruzione del trattamento. Dei 68 pazienti, l'interruzione è stata definitiva in 30 pazienti (coorte della discontinuazione), mentre è stata temporanea con successiva ripresa del trattamento con anti-PD1/PDL1 in 38 pazienti (coorte del rechallenge). Rispetto alla coorte di discontinuazione, i pazienti nella coorte del rechallenge avevano meno frequentemente tossicità di grado 3-4 (34% vs 67%), avevano più frequentemente ottenuto una remissione completa della tossicità o un miglioramento al grado 1 (97% vs 79%), avevano richiesto meno frequentemente ospedalizzazione per la gestione dell'irAE (21% vs 53%), avevano necessitato meno frequentemente di terapia steroidea prolungata (>4 settimane: 34% vs 65%) e non avevano avuto necessità di trattamento con anti-TNFα (0% vs 9%). Dei 38 pazienti sottoposti a rechallenge, il 48% dei pazienti non ha avuto ulteriori irAEs, il 26% ha avuto una recidiva del pregresso irAEs e un ulteriore 26% ha avuto un nuovo irAEs. Gli irAEs (recidivati o di nuova insorgenza) sono stati di grado 1-2 nel 60% dei casi e di grado 3-4 nel 40% dei casi, si sono verificati precocemente (verificandosi entro i 90 giorni dal ripristino del trattamento nel 90% dei casi) e nella maggior parte dei casi (85%) si sono risolti o sono regrediti al grado 1, sebbene vi siano stati due decessi correlati ad irAEs (corrispondenti ad un tasso di mortalità del 5% nell'intera coorte del rechallenge). Nella coorte del rechallenge, in 5 pazienti (13%) è stata osservata una risposta obiettiva dopo l'interruzione del trattamento, rispetto a 2 pazienti (7%) nella coorte della discontinuazione. Nell'analisi multivariata, tra i pazienti che non avevano ottenuto una risposta obiettiva prima dell'insorgenza dell'irAE che aveva determinato l'interruzione della terapia con ICI, è stato osservato un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS e OS in favore del rechallenge (PFS hazard ratio: 0.46; 95% CI, 0.21-1.0, P = 0.049; OS hazard ratio: 0.24; 95% CI, 0.093-0.61, P = 0.0026), mentre non vi era differenza statisticamente significativa in termini di PFS e OS tra rechallenge e discontinuazione per i pazienti in risposta al momento dell'interruzione del trattamento (PFS hazard ratio: 0.68; 95% CI, 0.19-2.44, P = 0.56; OS hazard ratio: 0.37; 95% CI, 0.06-2.21, P = 0.28).

Lo studio retrospettivo di coorte pubblicato da Simonaggio e coll. nel 2019 [17] ha valutato 159 pazienti riferiti al board ImmunoTOX (Board multidisciplinare della gestione della tossicità immunocorrelata istituito all'istituto Gustave Roussy in Francia) tra il 2015 e il 2017, ed ha incluso nell'analisi un totale di 93 pazienti trattati con anti-PD1/PDL1, con irAEs di grado ≥ 2 che aveva determinato l'interruzione dell'ICI. Di questi, 40 pazienti (43%) sono stati sottoposti a rechallenge. Dei pazienti sottoposti a rechallenge, il 45% non ha manifestato alcun irAE, il 42.5% ha avuto una recidiva dello stesso irAE e il 12.5% ha manifestato un irAE differente (4 pazienti hanno avuto sia una recidiva dell'irAE che aveva determinato l'interruzione del trattamento, sia un irAE differente). La severità dell'irAE è stata di grado 2 nel 38% dei casi, di grado 3 nel 48% dei casi e di grado 4 nel 14% dei casi. Non sono stati registrati decessi per tossicità nei

pazienti sottoposti a rechallenge. In questo studio non sono state osservate differenze significative in termini di PFS, e la mediana di OS non è stata raggiunta in nessuna delle due coorti.

Lo studio retrospettivo di De Felice e coll. pubblicato nel 2015 [18] ha incluso 30 pazienti con melanoma metastatico che hanno sviluppato diarrea da ipilimumab (qualsiasi grado). Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento adeguato della diarrea a seconda del grado (loperamide, steroide orale, steroide ev, infliximab, budesonide). La maggior parte dei pazienti ha proseguito ipilimumab (19/30, 63%), mentre ipilimumab è stato sospeso in 6 pazienti per diarrea, in 2 pazienti per progressione del melanoma e in altri 3 pazienti per completamento delle 4 somministrazioni programmate. Tutti i pazienti hanno ottenuto una risoluzione della diarrea, con la terapia specifica e/o la discontinuazione dell'ipilimumab. Soltanto 3 dei 30 pazienti inclusi nello studio hanno avuto un secondo ciclo di ipilimumab (2 pazienti con pregressa diarrea G3, 1 con pregressa diarrea G1) di cui 1 paziente ha sviluppato diarrea severa con necessità di ospedalizzazione e terapia steroidea ev.

In base alle evidenze disponibili, il panel ritiene incerto il bilancio beneficio/danno del ripristino dell'ICI dopo tossicità G3-G4. Infatti, a fronte di un possibile danno di ricaduta/nuovo irAEs (circa nel 50% dei pazienti, con alcuni eventi anche fatali nello studio di Santini), i potenziali benefici del rechallenge non sono del tutto noti. Nello studio di Simonaggio, infatti, non sembra apprezzarsi un vantaggio in favore del rechallenge, mentre il vantaggio in termini di PFS ed OS emerso 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, laddove tale vantaggio non è così evidente per i pazienti che avevano ottenuto una precedente risposta antitumorale al momento della sospensione dell'immunoterapia. Inoltre, poiché le evidenze derivano da studi retrospettivi e non randomizzati, i pazienti sottoposti a rechallenge sono probabilmente pazienti selezionati, verosimilmente con caratteristiche prognostiche più favorevoli (generalmente si tratta di pazienti che avevano avuto tossicità di grado inferiore e avevano ottenuto una regressione pressoché completa della pregressa tossicità, pertanto probabilmente in migliori condizioni generali). 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 stabilità) e le possibili alternative terapeutiche disponibili per la neoplasia. In presenza di un bilancio beneficio/danno incerto, il panel ritiene che debba essere in generale privilegiato un atteggiamento prudentiale, a tutela della sicurezza del paziente, esprimendo una raccomandazione negativa debole. Tuttavia, per alcune tossicità (diarrea/colite G3, ipo/ipertiroidismo, diabete, insufficienza surrenalica, alcune tossicità muscoloscheletriche) ed in casi selezionati, una volta ottenuta la regressione della tossicità o la stabilizzazione del paziente, il ripristino del trattamento potrebbe essere considerato su base individuale.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	0	12	0	0	10	2
Implicazioni per le ricerche future: 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.						
Qualità globale dell'evidenza						
La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: natura retrospettiva delle evidenze, imprecisione dei risultati (per numerosità limitata del campione)						
Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA						
COI: Nessun conflitto dichiarato						

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

Bibliografia

1. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27(4):559-74.
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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):1714-68.
3. Williams KJ, Grauer DW, Henry DW, et al. 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;24(3):217-23.
5. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006;55(3):420-6. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009;15(5):469-74.
6. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci.* 2013;345(4):274-7.
7. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):157-76.
8. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, et al. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. *Am J Clin Oncol.* 2018 Aug;41(8):760-765.
9. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):2.
10. Moreira A, Loquai C, Pföhler C, et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* 2019;106:12-23.
11. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer.* 2017;73:1-8.
12. Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, et al. Cardiac complications associated with checkpoint inhibition: a systematic review of the literature in an important emerging area. *Can J Cardiol.* 2018;34(8):1059-68.
13. Bajwa R, Cheema A, Khan T, et al. 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;11(4):225-36.
14. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res.* 2015;21(4):749-55.
15. Shen J, Chang J, Mendenhall M, et al. Diverse cutaneous adverse eruptions caused by anti-programmed cell death-1 (PD-1) and anti-programmed cell death ligand-1 (PD-L1) immunotherapies: clinical features and management. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758834017751634.
16. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(9):1093-9.
17. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1310-7.
18. De Felice KM, Gupta A, Rakshit S, et al. Ipilimumab-induced colitis in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2015;25(4):321-7.

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 trial 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

Tra le manifestazioni più comuni si osservano il rash maculopapulare, l'eruzione lichenoidale ed il prurito. Il rash maculopapulare è più frequente nei pazienti trattati con anti-CTLA-4, mentre l'eruzione lichenoidale è più frequentemente osservata nei pazienti trattati con anti-PD1. Circa il 15% dei pazienti trattati con anti-PD-1 sviluppa un rash cutaneo, mentre il prurito è presente in circa il 20% dei casi [2-8]. In una review sistematica della letteratura, l'incidenza del rash cutaneo è stata del 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].

Tra le altre manifestazioni cutanee, si osserva con relativa frequenza la comparsa di lesioni psoriasiformi che costituiscono in molti casi una riaccensione di una precedente psoriasi [11]; tale tipo di eruzione è generalmente determinata da terapia con anti-PD1. Sono stati inoltre descritte reazioni gravi da farmaco del tipo sindrome di Stevens – Johnson /necrolisi epidermica tossica [12]. 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-orificali), e frequente associazione con un decorso clinico favorevole [13].

Dal punto di vista istologico, le suddette eruzioni cutanee possono mostrare una dermatite dell'interfaccia con pattern lichenoidale oppure un quadro di dermatosi superficiale perivascolare [8;14].

Altre tipologie di manifestazioni cutanee correlabili ad eventi avversi da immunoterapia recentemente riportate sono il pemfigoide bolloso ed eruzioni granulomatose. Il pemfigoide bolloso si manifesta mediamente dopo 6-8 mesi dall'inizio della terapia e la sua insorgenza è caratteristicamente associata in molti casi a prurito [15]. Lo sviluppo del pemfigoide bolloso ha indotto il medico prescrittore ad interrompere frequentemente la terapia immunologica [16-17]. Lo sviluppo del pemfigoide bolloso è associato ad una migliore risposta terapeutica, sebbene non sia ancora chiaro l'effetto della terapia del pemfigoide sulla risposta immune anti-tumorale [18]. Per quanto riguarda le lesioni granulomatose, in una review pubblicata nel 2018 sono stati individuati 26 pazienti affetti da tali lesioni cutanee insorte a 6 mesi dall'inizio del trattamento [19]. 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 [19].

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 e lichenoidi [2-8]	Psoriasi [11;26;27]	Alopecia areata [8;23]
Prurito [2-8]	Pemfigoide bolloso [16-18]	Alopecia [8]
Vitiligine [13]	Lesioni granulomatose [19]	Morfea [40]
		Sindrome di Sweet [8]
		Sindrome di Grover [8;24]
		Sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica [8;22;24]
		Cheratosi seborroica flogosata [32]
		Lichen sclero-atrofico [38]
		Eruzioni acneiformi [24;31]
		Dermatomiocite [25]
		Fascite eosinofila [36]
		Cheratoacantomi multipli [30]
		Cheratosi lichenoidi [32]
		Pemfigo [37]
		Vasculiti cutanee [25]
		Sarcoidosi [25]
		Capelli ondulati o arricciati [39]
		Eritema nodoso [33-35]

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 sezione "Scopo e obiettivi delle Linee Guida"). La Tabella 5.2 riporta l'iter diagnostico da seguire in caso di rash cutaneo, dermatosi bollose e altre reazioni cutanee severe [20].

Tabella 5.2 – Iter diagnostico della tossicità cutanea.

Dermatiti infiammatorie/rash
<p>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 o la necrolisi epidermica tossica); <i>reazione lichenoidale</i> (simile alle lesioni appiattite, poligonali e talvolta squamose o ipertrofiche del lichen-planus); <i>reazione eczematosa</i> (dermatite infiammatoria caratterizzata da placche o papule pruriginose, eritematose, squamose o crostose, che è soggetta a sovrainfezioni); <i>reazione psoriasiforme</i> [simile alle placche e papule ben delimitate, eritematose e squamose della psoriasi]; <i>rash morbilliforme</i> [rash esantematoso simile al morbillo, non-pustoloso, non-boloso, spesso refertato come "maculopapulare", senza sintomi sistemici o anomalie degli esami di laboratorio, esclusa una possibile occasionale ed isolata eosinofilia periferica]; <i>eritrodisestesia palmoplantare</i> [sindrome mano-piede; eritema, intorpidimento, bruciore, prurito e desquamazione superficiale dei palmi delle mani e della regione plantare dei piedi], <i>dermatosi neutrofiliche</i> [es. sindrome di Sweet], ed altre dermatiti infiammatorie.</p>
<p>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</p>
Dermatosi bollose
<p>Definizione: includono il <i>pemfigoide bolloso</i>, altre <i>dermatosi bollose autoimmuni</i>, reazioni bollose a farmaci</p>
<p>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</p>
Reazioni cutanee avverse severe
<p>Definizione: Alterazioni severe nella struttura o funzionalità della cute, degli annessi o delle membrane mucose, causate dal farmaco (includono Sindrome di Stevens Johnson [SJS]/necrolisi epidermica tossica [TEN], <i>pustolosi esantematosa generalizzata acuta tossica</i>, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), sindrome da ipersensibilità a farmaci (DIHS)</p>
<p>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,</p>

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 ustioni) 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 vescicole o erosioni 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 [21]

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	
Necrosi epidermica tossica / Sindrome di Stevens Johnson	-	-	Desquamazione della cute che coinvolge <10% della superficie cutanea, con segni associati (eritema, porpora, distacco dell'epidermide e	Desquamazione della cute che coinvolge 10%-30 della superficie cutanea, con segni associati (eritema, porpora, distacco dell'epidermide e delle

			delle membrane mucose)	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 10: *In pazienti affetti da tumori solidi in terapia con ICI, che manifestano tossicità cutanea, l'utilizzo di steroidi topici ed anti-istaminici per tossicità di grado lieve (G1-G2) e l'utilizzo di steroidi sistemici (1-2 mg/kg) in caso di tossicità più severa (G 2 persistente, G3- 4), sono raccomandati?*

Nello studio prospettico pubblicato da Dika et al. nel 2017 [22], 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), sindrome di Stevens-Johnson (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.[23], 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 anti-istaminici; 3 pazienti presentavano una tossicità di grado 3 (sindrome di Sweet, eruzione lichenoida da farmaci e lichen ruber planus mucoso) e sono stati trattati con steroidi sistemici con risoluzione del quadro patologico.

Nello studio retrospettivo di Coleman et al. [24] sono stati inclusi 98 pazienti trattati per melanoma metastatico con complicità cutanee da ICI (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab e ipilimumab) che avevano complessivamente sviluppato 103 eruzioni cutanee. Delle 103

manifestazioni cutanee 35 sono state osservate in pazienti in trattamento con pembrolizumab, 33 con nivolumab, 17 con ipilimumab e nivolumab associati, 8 con atezolizumab, 5 con durvalumab e 5 con ipilimumab. Le eruzioni erano classificate come lichenoidi (25%), maculo-papulari (18%), psoriasiformi (17%), eczematose (12%), immunobollose (8%), prurigo simplex e nodulare (7%), tipo Grover (4%), acneiformi (4%), granulomatose (3%), tipo Stevens-Johnson (2%), tipo pitiriasi rosea (1%), tipo pitiriasi rubra pilare (1%). Le reazioni maculo-papulari, tipo-pitiriasi rosea, tipo-pitiriasi rubra pilaris e tipo Stevens-Johnson mostravano una rapida insorgenza (da 0.2 a 1.4 mesi), mentre tutte le rimanenti da 4 a 18 mesi. Il 51% erano di grado 1, il 29% di grado 2, il 17% di grado 3 e solo 2 di grado 4. Solo l'8,7 % ha determinato la sospensione definitiva del trattamento mentre il 15,5% una sospensione transitoria. Steroidi topici sono stati utilizzati nel 90% dei casi mentre il 20% dei casi ha richiesto l'utilizzo di steroidi sistemici. Molte di queste complicanze cutanee si associavano a prurito che ha richiesto l'utilizzo di anti-istaminici.

Nello studio prospettico di Bottlaender et al [25], che ha valutato la tossicità cutanea dopo trattamento con anti-PD1 (pembrolizumab o nivolumab), sono stati inclusi 189 pazienti con melanoma avanzato o. Complicanze cutanee sono state osservate in 39 casi (20,6%), di cui 5 pazienti (2,6%) con tossicità di grado 3-4. Sono state descritte eruzioni maculopapulose ed eczematose in 18 casi (9,5%), vitiligine in 16 casi (8,5%), prurito sine materia in 5 casi (2,6%), sarcoidosi cutanea in 3 casi (1,6 %), psoriasi in 2 casi (1,1%), malattia di Grover in 2 casi (1,1%), vasculite in 2 casi (1,1%), dermatomiosite in 1 caso (0,5%). Il trattamento è stato interrotto definitivamente in 2 casi, 1 di dermatomiosite ed 1 di vasculite cutanea con impegno sistemico. Una precedente terapia con ipilimumab non determinava un aumento del rischio di tossicità cutanea. La presenza di complicanze cutanee correlava con una migliore risposta al trattamento con ICI. Generalmente è stata sufficiente una terapia con steroidi topici, tranne per il caso di dermatomiosite in cui è stato necessario utilizzare un alto dosaggio di steroidi sistemici. Gli anti-istaminici risultano essere stati utilizzati solo nei casi di prurito sine materia.

Limiti: Gli studi considerati sono studi retrospettivi (Hoffman et al. [23] e Coleman et al. [24]) o prospettici di ridotta numerosità (Dika et al. [22] e Bottlaender et al. [25]) o che hanno riportato l'incidenza di tossicità cutanea senza valutare eventuali differenze in termini di outcomes in relazione ai trattamenti effettuati.

Inoltre, 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.

Bilancio beneficio/danno: Pur con i limiti sopra riportati, in caso di tossicità G1-G2 il panel ritiene indicato un trattamento con antistaminico e steroide topico, considerata la diffusa disponibilità, la maneggevolezza ed il profilo favorevole di sicurezza di tali trattamenti. Analogamente, nei casi di tossicità G2 persistente (nonostante trattamento steroideo topico) e nei casi più severi (G3-G4), il panel ritiene indicato un trattamento con steroidi sistemici. Pur non essendo disponibili a riguardo studi che abbiano valutato differenti posologie dello steroide, in analogia a quanto avviene per la gestione delle reazioni cutanee avverse gravi da altri farmaci e a quanto avviene per irAEs che coinvolgono altri organi, il panel suggerisce una dose di steroide pari a 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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) [22-25].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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, metotrexate a basse dosi e anticorpi anti-IL-17 [11;26;27]. Analogamente, in presenza di tossicità cutanea tipo pemfigoide bolloso o reazioni granulomatose, si seguono le indicazioni di terapia per tali condizioni [15-19].

Per quanto riguarda la vitiligine, è necessario ricordare come sia fondamentale la fotoprotezione ed eventualmente l'utilizzo di immunosoppressori topici come lo steroide od il tacrolimus.

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 [28-

29]. 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, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:7-18.
2. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017;390(10105):1853-62.
3. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. 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;19(11):1480-92.
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(34):3815-22.
5. Soldatos TG, Dimitrakopoulou-Strauss A, Larrivere L, et al. Retrospective side effect profiling of the metastatic melanoma combination therapy ipilimumab-nivolumab using adverse event data. *Diagnostics (Basel).* 2018;8(4). pii:E76.
6. Collins LK, Chapman MS, Carter JB, et al. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer.* 2017 Mar - Apr;41(2):125-8.
7. Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L, et al. 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;14(7):662-81.
8. Ellis S, Vierra AT, Millsop JW, et al. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4):1130-43.
9. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* 2016;60:12-25.
10. Akano Y, Kuribayashi K, Funaguchi N, et al. Analysis of pleiotropic effects of nivolumab in pretreated advanced or recurrent non-small cell lung cancer cases. *In Vivo.* 2019;33(2):507-14.
11. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):e254-7.
12. 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;19(Suppl 1):31-9.
13. 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.
14. Min Lee CK, Li S, Tran DC, et al. 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;79(6):1047-52.
15. Lopez AT, Khanna T, Antonov N, et al. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol.* 2018;57(6):664-9.
16. Siegel J, Totonchy M, Damsky W, et al. 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;79(6):1081-8.
17. Aggarwal P. Disproportionality analysis of bullous pemphigoid adverse events with PD-1 inhibitors in the FDA adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(7):623-33.
18. Nelson CA, Singer S, Chen T, et al. Bullous pemphigoid after anti-PD-1 therapy: a retrospective case-control study evaluating impact on tumor response and survival outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2020;S0190-9622(20)30048-7.
19. Tetzlaff MT, Nelson KC, Diab A, et al. Granulomatous/sarcoid-like lesions associated with checkpoint inhibitors: a marker of therapy response in a subset of melanoma patients. *J Immunother Cancer.* 2018;12;6(1):14.
20. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. 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;36(17):1714-68.

21. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.
22. Dika E, Ravaioli GM, Fanti PA, et al. Cutaneous adverse effects during ipilimumab treatment for metastatic melanoma: a prospective study. *Eur J Dermatol.* 2017;27(3):266-70.
23. Hoffman L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016;60:190-209.
24. Coleman E, Ko C, Dai F, et al. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):990-7.
25. Bottlaender L, Amini-Adle M, Maucort-Boulch D, et al. Cutaneous adverse events: a predictor of tumour response under anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma, a cohort analysis of 189 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 20. doi: 10.1111/jdv. 16311
26. De Bock M, Hulstaert E, Kruse V, et al. Psoriasis vulgaris exacerbation during treatment with a PD-1 checkpoint inhibitor: case report and literature review. *Case Rep Dermatol.* 2018;10(2):190-7.
27. Johnson D, Patel AB, Uemura MI, et al. IL17A blockade successfully treated psoriasiform dermatologic toxicity from immunotherapy. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(6):860-5.
28. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(3):255-89.
29. Tattersall IW, Leventhal JS. Cutaneous toxicities of immune checkpoint inhibitors: The role of the dermatologist. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):123-32.
30. radet M, Sibaud V, Tournier E, et al. Multiple keratoacanthoma-like lesions in a patient treated with pembrolizumab. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(13):1301-2.
31. Welborn M, Kubicki SL, Garg N, et al. Acneiform eruptions while on anti-CTLA4 therapy. *Support Care Cancer.* 2020;28(6):2499-2502
32. Cardis MA, Jiang H, Strauss J, et al. Diffuse lichen planus-like keratoses and clinical pseudo-progression associated with avelumab treatment for Merkel cell carcinoma, a case report. *BMC Cancer.* 2019;19(1):539.
33. Tetzlaff MT, Jazaeri AA, Torres-Cabala CA, et al. Erythema nodosum-like panniculitis mimicking disease recurrence: A novel toxicity from immune checkpoint blockade therapy-Report of 2 patients. *J Cutan Pathol.* 2017;44(12):1080-6.
34. Laroche A, Alarcon Chinchilla E, Bourgeault E, et al. Erythema nodosum as the initial presentation of nivolumab-induced sarcoidosis-like reaction. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(6):627-9.
35. Choi ME, Lee KH, Won CH, et al. A case of erythema nodosum-like panniculitis induced by nivolumab in a patient with oesophageal cancer. *Australas J Dermatol.* 2019;60(2):154-6.
36. Le Tallec E, Lescoat A, Ballerie A, et al. Eosinophilic fasciitis triggered by nivolumab: A remarkable efficacy of the mTOR inhibitor sirolimus. *J Thorac Oncol.* 2020;15(2):e29-30.
37. Krammer S, Krammer C, Salzer S, et al. Recurrence of pemphigus vulgaris under nivolumab therapy. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:262.
38. di Meo N, Conforti C, Corneli P, et al. Nivolumab-associated extragenital lichen sclerosus et atrophicus. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(3):350-2.
39. Dasanu CA, Lippman SM, Plaxe SC. Persistently curly hair phenotype with the use of nivolumab for squamous cell lung cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23(8):638-40.
40. Dal Bello G, Rosina P, Colato C, et al. Nivolumab induced morphea. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018 Oct 3. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06118-7.

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 [2-4].

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 distruttiva 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 [2-4].

Bibliografia

1. Haanen JB, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 1;28(Suppl 4):iv119-42.
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):4431-9.
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):2770-80.
4. Osorio JC, Ni A, Chaff 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):583-9.
5. Girotra M, Hansen A, Farooki A, et al. The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;12(3):1-9.
6. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, et al. 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;86(4):614-20.
7. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med.* 2014;20(12):1410-6.
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):5139-45.
9. Barroso-Sousa R, Barry W, Garrido-Castro A, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82.
10. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;1;5(7):1008-19.
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):371-81.

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 sezione "Scopo e obiettivi delle Linee Guida") [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
Iperitiroidismo	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, 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):1714-68.
2. Girotra M, Hansen A, Farooki A, et al. The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(3):1-9.
3. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

6.1.3 Gestione della tossicità tiroidea

Quesito 11: *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 adottato 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].

Nel 2016 è stata pubblicata da González-Rodríguez *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].

Limiti: Limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che si tratta di studi retrospettivi e dalla scarsa numerosità del campione in esame, e dalla mancanza di confronti diretti tra prosecuzione e sospensione dell'ICI in pazienti che sviluppano ipotiroidismo di grado 1.

Bilancio beneficio/danno: Nonostante una bassa qualità dell'evidenza, dal momento che l'ipotiroidismo di grado 1 è una tossicità asintomatica, che non necessita di trattamento specifico e che non pone il paziente a rischio di deterioramento clinico, il panel ritiene il bilancio beneficio/danno in favore della prosecuzione dell'ICI, con raccomandazione positiva forte.

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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [1-4].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 12: *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-Czml *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].

Nella revisione della letteratura di González-Rodríguez sopra riportata, gli autori suggeriscono l'indicazione a terapia sostitutiva con levotiroxina (1,6 mcg/Kg/die, titolandola ogni 4-8 settimane con dosaggio di TSH fino 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].

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: Nonostante una bassa qualità dell'evidenza, dal momento che l'ipotiroidismo di grado 2 non costituisce una tossicità che pone il paziente a rischi particolari ed è facilmente gestibile con l'impiego di levotiroxina, farmaco maneggevole, efficace e facilmente disponibile, il panel esprime una raccomandazione positiva forte per la prosecuzione del trattamento con ICI associata a terapia con levotiroxina.

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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [1;3-9].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 13: *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].

Nella revisione della letteratura di González-Rodríguez *et al.* sopra riportata, gli autori suggeriscono, 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].

Limiti: 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. Inoltre, negli studi considerati, non sono stati descritti casi di ipotiroidismo severo che abbiano richiesto la sospensione del trattamento e/o l'ospedalizzazione del paziente.

Bilancio beneficio/danno: Nonostante la qualità molto bassa delle evidenze a sostegno della sospensione del trattamento con ICI in caso di ipotiroidismo G3-4, considerate le conseguenze potenzialmente letali, il panel ritiene che vada privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, esprimendo una raccomandazione positiva debole riguardo la sospensione del trattamento fino a risoluzione dei sintomi con adeguata supplementazione.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	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 [4;10].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 14: *Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano un ipertiroidismo immunocorrelato di grado I, 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 I 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].

Limiti: 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. Inoltre, mancano confronti diretti tra la prosecuzione e l'interruzione del trattamento con ICI in caso di ipertiroidismo G1.

Bilancio beneficio/danno: Nonostante una bassa qualità dell'evidenza, dal momento che l'ipertiroidismo di grado 1 è una tossicità asintomatica, che non necessita di trattamento specifico e che non pone il paziente a rischio di deterioramento clinico, il panel ritiene il bilancio beneficio/danno in favore della prosecuzione dell'ICI, con raccomandazione positiva forte.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [1-3;5;6;11].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 15: 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].

Nella già citata revisione della letteratura di González-Rodríguez *et al.*, in presenza di ipertiroidismo G2 gli autori suggeriscono 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 suggeriscono l'impiego di beta-bloccanti nei pazienti sintomatici, anche se l'ipertiroidismo è spesso transitorio (per lo più in corso di tiroidite distruttiva che evolve rapidamente nel giro di poche settimane in forme di ipotiroidismo) [4].

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: Pur in presenza di una bassa qualità delle evidenze, considerato il fatto che l'ipertiroidismo di grado 2 è una condizione di relativamente semplice gestione e che non pone il paziente a particolari rischi di deterioramento clinico, il panel ritiene ragionevole proseguire l'immunoterapia in corso con stretto monitoraggio degli esami di funzione tiroidea, introducendo nei pazienti intolleranti ai sintomi dell'ipertiroidismo l'uso di beta bloccanti, considerato il favorevole profilo di tollerabilità e la diffusa disponibilità di tale trattamento.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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, propranololo) come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa alla sua sospensione fino a risoluzione dei sintomi [2-7;9].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 16: *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 tiamidici 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 sopracitato, 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].

Nella già citata revisione della letteratura di González-Rodríguez *et al.*, in presenza dei rari casi di ipertiroidismo G3-4, gli autori suggeriscono la sospensione temporanea dell'ICI fino a risoluzione dei sintomi, considerando la possibilità di impiegare steroidi ad alte dosi nei casi più severi di oftalmopatia legata a M. di Graves [4].

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: Nonostante la qualità molto bassa delle evidenze a sostegno della sospensione del trattamento con ICI in caso di ipertiroidismo G3-4, considerate le conseguenze clinicamente rilevanti di tale tossicità, in particolare in pazienti con M. di Graves, il panel ritiene che vada privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, esprimendo una raccomandazione positiva debole riguardo la sospensione del trattamento fino a risoluzione dei sintomi, e l'utilizzo di terapia steroidea e/o con tionamidi.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [4-5;8;10;12].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- Villa NM, Farahmand A, Du L, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(2):327-32.
- Morganstein DL, Lai Z, Spain L, et al. 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;86(4):614-20.
- Patel NS, Oury A, Daniels GA, et al. Incidence of thyroid function test abnormalities in patients receiving immune-checkpoint inhibitors for cancer treatment. *Oncologist*. 2018;23(10):1236-41.
- 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;21(7):804-16.
- Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors. *Thyroid*. 2018;28(10):1243-51.
- Scott ES, Long GV, Guminski A, et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(2):173-80.
- Garon-Czml J, Petitpain N, Rouby F, et al. Thyroiditis and immune check point inhibitors: the post-marketing experience using the French National Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019;33(2):241-9.
- Ramos-Levi AM, Rogado J, Sanchez-Torres JM, et al. Nivolumab-induced thyroid dysfunction in patients with lung cancer. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66(1):26-34.
- Orlov S, Salari F, Kashat L, et al. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1738-41.
- Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;1;5(7):1008-19.
- O'Malley G, Lee HJ, Parekh S, et al. Rapid evolution of thyroid dysfunction in patients treated with nivolumab. *Endocr Pract*. 2017;23(10):1223-31.

-
12. Sagiv O, Kandl TJ, Thakar SD, et al. Extraocular muscle enlargement and thyroid eye disease-like orbital inflammation associated with immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2019;35(1):50-2.

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 trial 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 (21OHAs) 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;1(3):e15.
2. Bacanovic S, Burger IA, Stolzmann P, et al. Ipilimumab-induced adrenalitis: a possible pitfall in 18F-FDG-PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2015;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.
4. Barroso-Sousa R, Barry W, Garrido-Castro A, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82.
5. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;1;5(7):1008-19.
6. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(12):T331-47.
7. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):195-207.
8. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. French endocrine society guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2019; 26(2):G1-18.

9. Hescot S, Haissaguerre M, Pautier P, et al. Immunotherapy-induced Addison's disease: A rare, persistent and potentially lethal side-effect . *Eur J Cancer*. 2018;97:57-8.
10. Paepegaey A, Lheure C, Ratour C, et al. Polyendocrinopathy resulting from pembrolizumab in a patient with a malignant melanoma. *J Endocr Soc*. 2017;1(6): 646–9.
11. Trainer H, Hulse P, Higham CE, et al. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016:1-8.
12. Falorni A, Laureti S, De Bellis A, et al. Italian addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1598-604.
13. 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;21(7):804-16.
14. Haissaguerre M, Hescot S, Bertherat J, et al. Expert opinions on adrenal complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(5):539-44.

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 sezione "Scopo e obiettivi delle Linee Guida") [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, 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):1714-68.
2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

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 17: *Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI che sviluppano 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 González-Rodríguez *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].

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [1-4].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 18: *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?*

Per questo quesito sono state individuate due revisioni non sistematiche della letteratura. Gli autori di tali revisioni sono concordi nel ritenere appropriata la consulenza endocrinologica in questo tipo di tossicità, indipendentemente dal grado di severità [2-3]. 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 derivano 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 revisione, 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 González-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].

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto 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 [2-3].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 19: Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI che sviluppano 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 revisione, 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 dello 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 González-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].

Limiti: Il limite comune delle evidenze considerate è rappresentato dalla natura stessa degli studi, in quanto si tratta di revisioni della letteratura di studi retrospettivi e quindi mancanti di diverse informazioni, e dalla scarsa numerosità del campione in esame

Bilancio beneficio/danno: Pur in presenza di una qualità globale delle evidenze bassa, in presenza di insufficienza surrenalica di qualsiasi grado, il panel ritiene che, tenuto conto delle conseguenze potenzialmente gravi di questa tossicità, vada instaurato il trattamento sostitutivo anche alla luce del suo favorevole profilo di tollerabilità e la diffusa disponibilità di tale trattamento.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi con PAI da ICI, la terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi dovrebbe essere presa in considerazione [1-4].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019;5:1-21.
2. Haissaguerre M, Hescot S, Bertherat J, et al. Expert opinions on adrenal complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(5):539-44.
3. 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;21(7):804-16.
4. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. 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;18(1):31-41.

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, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82.
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:e137-8.
3. Kotwal A, Haddox C, Block M, et al. 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;67:1471-80.
5. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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):1714-68.

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 sezione "Scopo e obiettivi delle Linee Guida") [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, 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):1714-68.

6.3.3 Gestione del diabete

Quesito 20: *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 registro 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].

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: 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 \leq 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [1-12].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 21: *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 sopraccitato 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].

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: Pur con tali limitazioni, i 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [2;5;7].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 22: 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 Fialette *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].

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: 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.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [1-2;5-6;9].	Negativa forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 23: *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].

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [2-3;7-8].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):363-74.
- Gauci ML, Laly P, Vidal-Trecan T, et al. Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor-retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(11):1399-1410.
- Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016;60:190-209.
- Scott ES, Long GV, Guminski A, et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(2):173-80.
- Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019;5:1.
- Cheema A, Makadia B, Karwadia T, et al. autoimmune diabetes associated with pembrolizumab: A review of published case reports. *World J Oncol.* 2018;9(1):1-4.
- Gauci ML, Boudou P, Baroudjian B, et al. 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;67(8):1197-208.
- Clotman K, Janssens K, Specenier P, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3144-54.
- Venetsanaki V, Boutis A, Chrisoulidou A, et al. Diabetes mellitus secondary to treatment with immune checkpoint inhibitors. *Curr Oncol.* 2019;26(1):e111-4.

10. Bajwa R, Cheema A, Khan T, et al. 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;11(4):225-36.
11. Kotwal A, Haddox C, Block M, et al. 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, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2019;36(9):1075-81.

6.4 Disordini della ghiandola pituitaria

6.4.1 Epidemiologia

I disordini della ghiandola pituitaria sono più frequentemente associati agli anti CTLA-4 che agli anti-PD-1/PD-L1 [1].

In particolare l'incidenza di ipofisite in corso di trattamento con l'anti CTLA-4 ipilimumab sembra essere dose dipendente e correlata a trattamenti di associazione con anti PD-1/PD-L1; infatti sono riportate in letteratura incidenze rispettivamente di 1%, 16% e 8% per dosi di ipilimumab di 3 mg/kg, 10 mg/kg e nella terapia di combinazione con nivolumab [1]. È invece un evento molto raro in corso di terapia con i soli anti PD-1/PD-L1 [1]. In particolare in una meta-analisi di 38 studi clinici comprendenti 7551 pazienti, l'incidenza di ipofisite è stata pari allo 0,4%, in corso di anti PD-1 e meno dello 0,1%, in corso di terapia con anti PD-L1 [2].

Le conoscenze sui meccanismi alla base della patogenesi delle disfunzioni della ghiandola pituitaria in corso di ICI sono ancora scarse [1]. Modelli pre-clinici e clinici suggeriscono un meccanismo su base autoimmune. Reperti autoptici in pazienti che avevano sviluppato ipofisite in corso di terapia con anti-CTLA-4, hanno dimostrato alti livelli di espressione di CTLA-4 e un quadro di infiammazione mediato da IgG e IgM contro antigeni intra- ed extracellulari e reazioni di ipersensibilità T-linfociti dipendenti [3].

Uno studio pubblicato nel 2014 ha dimostrato che gli anticorpi contro cellule ipofisarie, sviluppati in tutti i casi di ipofisite, erano diretti prevalentemente contro le cellule secernenti TSH e meno frequentemente contro le cellule secernenti FSH o ACTH. È interessante notare che in questo studio è stata dimostrata l'espressione di CTLA-4 su linee cellulari ipofisarie [4]. Quindi, il danno ipofisario potrebbe essere causato da un effetto diretto sulle cellule ipofisarie mediato dall'anticorpo monoclonale e/o dall'azione dei linfociti T attivati diretti verso antigeni condivisi da cellule tumorali e cellule pituitarie o da antigeni cross-reattivi.

Dal punto di vista clinico l'ipofisite immunomediata si manifesta più frequentemente con un quadro di insufficienza surrenalica secondaria. Si può associare a quadri secondari di ipotiroidismo, diabete insipido e ipogonadismo [5].

Uno studio pubblicato nel 2016 ha dimostrato che in tutti i casi di ipotiroidismo secondario ad ipofisite in corso di ipilimumab si assisteva ad un recupero della normale produzione di TSH durante il follow up dell'evento in accordo con altri dati in letteratura [6]. Al contrario, altri lavori riportano un recupero della produzione di TSH in meno del 6% dei casi [7-8].

Per quel che concerne il tempo di insorgenza delle disfunzioni della ghiandola pituitaria in corso di ICI il tempo mediano è di 11 settimane, ma in alcuni casi è stato riportato anche più precocemente con esordio a 4 settimane [9].

Bibliografia

1. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28 Suppl 4:iv119-42.
2. Barroso-Sousa R, Barry WT, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82.
3. Barroso-Sousa R, Ott PA, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer.* 2018;124(6):1111-21.
4. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med.* 2014;6(230):230ra45.
5. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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):1714-68.
6. Brilli L, Danielli R, Ciuoli C, et al. Prevalence of hypophysitis in a cohort of patients with metastatic melanoma and prostate cancer treated with ipilimumab. *Endocrine.* 2017;58(3):535-41.
7. 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):371-81.
8. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer.* 2018;124(18):3706-14.
9. 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;21(7):804-16..

6.4.2 Diagnosi

Per quanto riguarda il work-up diagnostico dell'ipofisite, tenuto conto delle linee guida ASCO di cui viene fatto l'endorsement (vedi sezione "Scopo e obiettivi delle Linee Guida") [1], il panel suggerisce di eseguire i seguenti accertamenti:

- Dosaggio di ACTH, cortisolemia al mattino, TSH, FT4 ed elettroliti.

- Prendere in considerazione il dosaggio di LH, FSH, testosterone negli uomini ed estrogeno nelle donne in premenopausa che manifestino astenia, riduzione della libido e cambi di umore.
- Prendere in considerazione l'esecuzione di una Risonanza Magnetica Nucleare con o senza mdc dell'encefalo, comprendente studio dell'ipofisi/sella turcica, nei pazienti che presentano quadri di poliendocrinopatia con o senza cefalea severa di recente insorgenza o comparsa di disturbi visivi [1].

Tabella 6.3 – Classificazione della gravità dell'ipofisite secondo NCI-CTCAE 5.0 [2]

Evento	G1	G2	G3	G4
Ipofisite	Asintomatico; solo osservazione clinico-diagnostica; intervento non indicato	Moderata; intervento minimo, locale o non invasivo indicato; limitazione nelle ADL strumentali appropriate all'età	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, 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):1714-68.
2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

6.4.3 Gestione dell'ipofisite

Quesito 24: *Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che sviluppano ipofisite immuno-correlata la sospensione dell'immunoterapia in corso fino a stabilizzazione clinica del paziente è raccomandata?*

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 sull'opportunità di sospendere l'ICI in caso di diagnosi di ipofisite.

Una revisione sistematica della letteratura, pubblicata da Tan M.H 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 in 222 casi è stata fatta diagnosi di ipopituitarismo. Solo per 60 su 222 casi è riportata l'informazione relativa alla sospensione di ICI, mentre in tutti i restanti casi il dato è mancante; per i 60 casi di cui è disponibile l'informazione, in 41 casi la terapia con ICI è stata sospesa e nei restanti 19 pazienti è stata proseguita [1].

Lo 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, 7 pazienti hanno sviluppato ipofisite. Nella maggioranza dei casi (5 pazienti) il trattamento con ICI in corso non è stato sospeso; inoltre i 2 pazienti che hanno sospeso ICI lo hanno fatto non nell'ambito del management dell'ipofisite ma per irAEs concomitanti [2].

Uno studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2015 da Le Min et al., ha analizzato 187 pazienti affetti da melanoma metastatico sottoposti dal 2008 al 2014 a terapia con ipilimumab presso il Dana-Farber Cancer Institute, con l'obiettivo di descrivere l'esordio e l'outcome delle ipofisiti in corso di ipilimumab, nonché la risposta ad alte dosi di corticosteroidi. Sono stati descritti 25 casi di ipofisite immuno-correlata. Di questi 25 casi solo 6 hanno discontinuato ICI. La discontinuazione non sembra avere influito sull'outcome dell'evento; infatti la risoluzione dell'ipotiroidismo e dell'ipogonadismo secondari è avvenuta nel 33% dei casi quando l'ICI è stato discontinuato, versus il 64% e il 47% (rispettivamente per ipotiroidismo e ipogonadismo) del gruppo totale [3].

Nello studio osservazionale retrospettivo pubblicato da Garon-Czmlil J. et al nel 2019 sono stati riportati i casi di ipofisite in corso di ICI registrati nel database di farmacovigilanza nazionale francese fino a maggio 2018. Globalmente sono stati riportati 94 casi di ipofisite in corso di ICI; nella maggior parte dei casi (63%) è stato segnalato un evento di grado G3. Dei 94 casi segnalati in soli 35 casi l'immunoterapia è stata proseguita. Limite di questo studio, oltre che la natura retrospettiva di raccolta dei dati comune a tutte le pubblicazioni sopracitate, è quello che spesso tossicità lievi e/o attese non vengono segnalate per cui vi può essere una sottostima del dato [4].

Nel 2015 Frédérique Albarel et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio osservazionale, in parte retrospettivo e in parte prospettico, che aveva l'obiettivo di descrivere i casi di ipofisite sviluppati da pazienti affetti da melanoma in corso di ipilimumab, nel periodo 2006-2012, presso il Timone Hospital di Marsiglia. Sono stati arruolati 131 pazienti, in parte retrospettivamente prima di settembre 2010, e da settembre 2010 in maniera prospettica. Dei 131 pazienti arruolati 15 hanno sviluppato ipofisite in corso del trattamento con ipilimumab. Di questi 15 pazienti solo 2 hanno sospeso ICI, nessun paziente ha avuto bisogno di ricovero e la maggior parte dei pazienti ha continuato ipilimumab, dopo stabilizzazione con terapia sostitutiva, senza recidiva dei sintomi [5].

Uno studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2018 da Alexander T.Faje et al., ha analizzato 98 pazienti affetti da melanoma, sottoposti dal 2008 al 2017 a terapia con ipilimumab presso il Massachusetts General Hospital, e che avevano sviluppato ipofisite immuno-correlata. Dei 98 pazienti che hanno sviluppato l'evento avverso, 28 hanno ricevuto ulteriori dosi di ICI dopo la diagnosi di ipofisite. Non è stato descritto nessun caso di recidiva di ipofisite [6].

Limiti: il limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che sono per lo più dati retrospettivi, talora mancanti di informazioni rilevanti (come ad esempio il grado di tossicità e/o l'outcome dell'evento e il dato relativo all'eventuale discontinuazione di ICI), e senza analisi di correlazione tra il trattamento adottato e l'outcome.

Bilancio beneficio/danno: In assenza di evidenze di elevata qualità, il panel ritiene che vada privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, suggerendo della sospensione del trattamento 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano ipofisite immunocorrelata la sospensione dell'immunoterapia in corso fino alla stabilizzazione clinica del paziente con terapia sostitutiva dovrebbe essere preso in considerazione [1-6].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 25: Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che sviluppino ipofisite immuno-correlata con secondari ipotiroidismo e/o ipocorticosurrenalismo e/o ipogonadismo la terapia endocrina sostitutiva è raccomandata?

Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione sull'opportunità di intraprendere una terapia endocrina sostitutiva in caso di diagnosi di ipofisite immuno-correlata.

La revisione della letteratura pubblicata da Tan M.H et al. nel 2019, già precedentemente citata, ha selezionato 179 articoli relativi alle tossicità endocrine in corso di ICI, per un numero totale di 451 casi. Di questi in 222 casi è stata fatta diagnosi di ipopituitarismo. Per quel che riguarda l'eventuale inizio di terapia sostitutiva: in 31 casi non è riportata l'informazione, in 33 casi è stata instaurata terapia steroidea (spesso ad alte dosi) e non si fa menzione ad inizio di terapia sostitutiva, ed in tutti i restanti casi è stata impostata terapia sostitutiva che ha compreso, in relazione alle necessità, terapia con steroide a dosi fisiologiche (nella maggior parte dei casi idrocortisone), levotiroxina e in alcuni casi testosterone [1].

Uno studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2018 da Villa NM 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 7 pazienti hanno sviluppato ipofisite. Nella maggioranza dei casi (4 pazienti) è stata impostata terapia sostitutiva con steroidi sistemici e levotiroxina e in 2 casi è stata impostata anche terapia con testosterone [2].

Nello studio osservazionale retrospettivo pubblicato da Garon-Czmlil J. et al nel 2019 sono stati riportati i casi di ipofisite in corso di ICI registrati nel database di farmacovigilanza nazionale francese fino a maggio 2018. Globalmente sono stati riportati 94 casi di ipofisite in corso di ICI. Dei 94 casi segnalati in 20 casi è stata prescritta terapia con levotiroxina ed in 85 casi è stato prescritto l'idrocortisone; solo in un caso è stato somministrato, contestualmente all'idrocortisone, anche il testosterone. Limite di questo studio, oltre che la natura retrospettiva di raccolta dei dati comune a tutte le pubblicazioni sopracitate, è quello che spesso tossicità lievi e/o attese non vengono segnalate per cui può esserci una sottostima del dato [4].

Nel 2015 Frédérique Albarel. et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio osservazionale, già precedentemente citato, in parte retrospettivo e in parte prospettico, che aveva l'obiettivo di descrivere i casi di ipofisite sviluppati da pazienti affetti da melanoma in corso di ipilimumab, nel periodo 2006-2012, presso il Timone Hospital di Marsiglia. Sono stati arruolati 131 pazienti, in parte in maniera retrospettiva prima di settembre 2010, e da settembre 2010 in maniera prospettica. Dei 131 pazienti arruolati, 15 hanno sviluppato ipofisite in corso del trattamento con ipilimumab. Di questi 15 pazienti 11 sono stati sottoposti a steroidi ad alte dosi, i restanti 4 hanno ricevuto terapia sostitutiva con glucocorticoidi; 5 pazienti su 15 hanno ricevuto terapia con levotiroxina; nessun paziente è stato trattato con testosterone [5].

Nel 2007 James C. Yang et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio di fase 2 condotto con ipilimumab in pazienti affetti da carcinoma renale metastatico che aveva come obiettivo primario il tasso di risposta. Sono stati arruolati complessivamente 61 pazienti in 2 coorti con diverse schedule/dosaggi di ICI. Dei 61 pazienti arruolati, 2 hanno sviluppato ipofisite in corso del trattamento con ipilimumab. Entrambi hanno ricevuto terapia sostitutiva con cortisonico in maniera definitiva, hanno ottenuto una risoluzione dei quadri radiologici di incremento dimensionale dell'ipofisi, e hanno sospeso la terapia con levotiroxina e con testosterone inizialmente instaurati [7].

Uno studio osservazionale retrospettivo, riportato nel 2016 da Hofmann e colleghi, 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. L'ipofisite è stato riportato nello 0.8 % dei casi; nella metà dei casi è stata intrapresa terapia con idrocortisone, in 2 casi associata a terapia con levotiroxina [8].

Nel 2019 Bajawa R. 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 16 riguardavano una diagnosi di ipofisite/ipopituitarismo indotti da ICI. In 12 casi è stata impostata terapia permanente con idrocortisone; nei restanti casi è stata impostata terapia con levotiroxina, in 1 caso associata a steroidi [9].

Uno studio osservazionale prospettico condotto presso il Melanoma Institute Australia e pubblicato nel 2018 da Scott. E. 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. L'ipofisite si è verificata in 11 pazienti (pari al 6 % dei casi); i pazienti con ipofisite sono stati trattati con terapia steroidea sostitutiva a dosi fisiologiche (5-7.5 mg di prednisone); il testosterone, se indicato, è stato somministrato topicamente o intramuscolo e la terapia sostitutiva per l'ipotiroidismo secondario è stata prescritta come da pratica clinica [10].

Una serie di casi, gestita presso il The Christie di Manchester UK, è stata pubblicata da Tim Cooksley et al. nel 2020. La raccolta ha incluso una prima coorte di pazienti, pari a 4, che presentavano quadri di ipofisite di grado G 2-3 (erano esclusi pazienti con quadri più gravi) che venivano gestiti ambulatorialmente e dimessi con terapia sostitutiva dopo 4 ore di osservazione in caso di stabilità clinica. Tutti e 4 i pazienti hanno ricevuto una prima e unica dose di idrocortisone endovena di 100 mg, e sono stati successivamente avviati a terapia sostitutiva con idrocortisone orale (20+10+10 mg/die iniziali, successivamente ridotta in tutti i casi durante il follow up ad una dose di 10+5+5 mg/die). In un caso è stata impostata anche terapia sostitutiva con levotiroxina [11].

Nel 2018 Kanie K. et al. hanno pubblicato una serie di 2 casi di ipofisite in corso di terapia con ipilimumab. In entrambi i casi si è verificato un quadro di ipocorticosurrenalismo secondario a ridotta produzione di ACTH; l'ipocorticosurrenalismo si è risolto clinicamente con somministrazione di terapia sostitutiva con idrocortisone, proseguita in maniera permanente in entrambi i casi [12].

Nel 2018 Lin CH. et al. hanno pubblicato una serie di 7 casi di ipofisite in corso di immunoterapia che si erano verificati presso la National Taiwan University Hospital di Taipei Taiwan. In tutti e 7 i casi si è verificato un quadro di ipocorticosurrenalismo secondario a ridotta produzione di ACTH, che si è risolto clinicamente in seguito alla somministrazione di terapia corticosteroidea sostitutiva, in 6 casi proseguita in maniera permanente. In 4 casi inoltre si è verificato un quadro di ipotiroidismo centrale che in 3 casi ha richiesto terapia sostitutiva con levotiroxina. 1 paziente è stato inoltre sottoposto a terapia con testosterone topico in gel per un quadro di ipogonadismo secondario [13].

Nel 2015 Lam T. et al. hanno pubblicato una serie di 10 casi di ipofisite in pazienti affetti da melanoma in corso di immunoterapia con ipilimumab, che si erano verificati presso diversi centri ospedalieri in Australia dal 2010 al 2014. In tutti e 10 i casi si è verificato un quadro di ipocorticosurrenalismo secondario a ridotta produzione di ACTH che si è risolto clinicamente in seguito alla somministrazione di terapia sostitutiva con idrocortisone. Quest'ultima è stata proseguita in maniera permanente. In 5 casi inoltre si è verificato un quadro di ipotiroidismo centrale che in 4 casi ha richiesto terapia sostitutiva con levotiroxina. 2 su 5 pazienti che hanno sviluppato ipogonadismo secondario sono stati inoltre sottoposti a terapia con testosterone [14].

Limiti: Come già sottolineato in precedenza, il limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che sono per lo più dati retrospettivi, talora mancanti di informazioni rilevanti (come ad esempio il grado di tossicità e/o l'outcome dell'evento), e senza analisi di correlazione tra il trattamento adottato e l'outcome.

Bilancio beneficio/danno: Alla luce dei risultati degli studi sopra riportati, e considerato il buon profilo di tollerabilità e la facile reperibilità sul territorio, il panel esprime una raccomandazione positiva forte all'impiego di terapia endocrina sostitutiva per il trattamento dell'ipopituitarismo da ipofisite immuno-correlata. L'impiego di tale terapia dovrebbe essere effettuato secondo le raccomandazioni fornite dalle linee guida in ambito endocrinologico sulla terapia sostitutiva dell'ipopituitarismo [15].

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano ipofisite immunocorrelata con un quadro di ipopituitarismo (comprendente ipotiroidismo e/o ipocorticosurrenalismo e/o ipogonadismo), la terapia endocrina sostitutiva dovrebbe essere presa in considerazione [1-2;4-5;7-14]	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

A seconda del deficit riscontrato, la terapia sostitutiva può includere [15]:

- Terapia glucocorticosteroidica sostitutiva:

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

- Terapia tiroidea sostitutiva:

- levotiroxina ad una posologia adeguata per mantenere il livello di FT4 a livello intermedio o nella metà superiore del range del laboratorio di riferimento; solitamente la posologia media è di 1.6 mcg/kg/die. Non è appropriato modificare la posologia in funzione del TSH (non affidabile in caso di ipotiroidismo centrale).

- Terapia gonadica sostitutiva:

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

Quesito 26: *Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che sviluppano ipofisite immuno-correlata la terapia steroidea ad alte dosi è raccomandata?*

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 sull'opportunità di utilizzare terapia steroidea ad alte dosi in caso di diagnosi di ipofisite.

La revisione della letteratura pubblicata da Tan M.H et al. Nel 2019 già precedentemente citata, ha selezionato 179 articoli relativi alle tossicità endocrine in corso di ICI, per un numero totale di 451 casi. Di questi in 222 casi è stata fatta diagnosi di ipopituitarismo. Per quel che riguarda l'impostazione di eventuali terapie in 31 casi non è riportata l'informazione, in 33 casi è stata instaurata terapia steroidea, spesso ad alte dosi, in tutti i restanti casi è stata impostata la sola terapia sostitutiva che ha compreso, in relazione alle necessità, terapia con steroide a dosi fisiologiche (nella maggior parte dei casi idrocortisone) [1].

Uno studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2015 da Le Min et al., ha analizzato 187 pazienti affetti da melanoma metastatico sottoposti dal 2008 al 2014 a terapia con ipilimumab presso il Dana-Farber Cancer Institute con l'obiettivo di descrivere l'esordio e l'outcome delle ipofisiti in corso di ipilimumab, nonché la risposta ad alte dosi di corticosteroidi. Sono stati descritti 25 casi di ipofisite immuno-correlata. Di questi 25 casi 15 hanno ricevuto terapia steroidea ad alte dosi, definita come una dose superiore a 30 mg al giorno di idrocortisone (o equivalenti). Nei restanti casi non è stata somministrata terapia steroidea ad alte dosi. Dei casi in cui è stata somministrata terapia steroidea ad alte dosi, 6/15 (40%) erano casi di ipofisite di grado G2, e 9/15 (60%) di grado G3/4. Dei casi in cui non è stata somministrata terapia ad alte dosi, 7/10 (70%) erano casi di ipofisite G2, 3/10 (30%) erano casi di ipofisite G3/4. Sono stati confrontati i 2 gruppi di pazienti (alte dosi di corticosteroidi vs. no alte dosi di corticosteroidi) in termini di frequenza di risoluzione dell'evento e tempo mediano per la risoluzione. Non sono state descritte risoluzioni di ipocorticosurrenalismo secondario in entrambi i gruppi. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i tassi di risoluzione tra i 2 gruppi per i restanti eventi, sebbene i dati suggeriscano che, per quel che concerne la risoluzione dei quadri di ipotiroidismo secondario, la frequenza sia inferiore nel gruppo che ha ricevuto steroidi ad alte dosi. Inoltre, i tempi di risoluzione degli eventi erano sovrapponibili tra i 2 gruppi [3].

Nel 2015 Frédérique Albarel. et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio osservazionale, già precedentemente citato, in parte retrospettivo e in parte prospettico, che aveva l'obiettivo di descrivere i casi di ipofisite sviluppati da pazienti affetti da melanoma in corso di ipilimumab, nel periodo 2006-2012, presso il Timone Hospital di Marsiglia. Sono stati arruolati 131 pazienti, in maniera retrospettiva prima di settembre 2010, e da settembre 2010 in maniera prospettica. Dei 131 pazienti arruolati, 15 hanno sviluppato ipofisite in corso del trattamento con ipilimumab. Di questi 15 pazienti, 11 sono stati sottoposti a steroidi ad alte dosi, i restanti 4 hanno ricevuto terapia sostitutiva con glucocorticoidi a dosi fisiologiche. È stato registrato un rapido miglioramento dei sintomi in entrambi i gruppi. La terapia steroidea ad alte dosi non ha modificato l'evoluzione dell'ipofisite in particolare per quel che concerne l'ipocorticosurrenalismo secondario, che è risultato persistente indipendentemente dalla dose di steroidi utilizzata (alte dosi o dosi fisiologiche) [5].

Uno studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2018 da Alexander T.Faje et al., ha analizzato 98 pazienti affetti da melanoma sottoposti dal 2008 al 2017 a terapia con ipilimumab presso il Massachusetts General Hospital che avevano sviluppato ipofisite immuno-correlata. Dei 98 pazienti che hanno sviluppato l'iRAEs, 69 hanno ricevuto alte dosi di steroidi e 29 basse dosi. La cefalea è stata il sintomo di esordio più presente e si è risolta negli stessi tempi in entrambi i gruppi. L'ipopituitarismo si è risolto solo in un limitato numero di casi in entrambi i gruppi. Sono stati registrati minori tassi di ipotiroidismo ed ipogonadismo persistenti nel gruppo di pazienti trattati con steroidi a basse dosi. La OS e il TTF mediani non erano stati raggiunti nei pazienti trattati con corticosteroidi a basse dosi, mentre erano rispettivamente 23.3 mesi e 14.5 mesi nei pazienti trattati con corticosteroidi ad alte dosi [6].

Uno studio osservazionale prospettico condotto presso il Melanoma Institute Australia e pubblicato nel 2018 da Scott. E. 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. L'ipofisite si è verificata in 11 pazienti (pari al 6% dei casi); di questi solo 1 paziente ha ricevuto steroidi ad alte dosi andando comunque incontro ad alterazione dei dosaggi ormonali inizialmente normali nonostante suddetta terapia [11].

Lammert A. et al. hanno pubblicato nel 2013 una serie di casi di ipofisite in corso di terapia con ipilimumab, che si erano verificati presso alcuni centri ospedalieri della Germania. Sono stati raccolti 7 casi di ipofisite immuno-correlata, 5 in pazienti affetti da melanoma e 2 da carcinoma prostatico, tutti trattati con ipilimumab. Tutti e 7 i pazienti hanno ricevuto terapia steroidea ad alte dosi che ha consentito di risolvere lo stato flogistico locale, ma in nessun caso ha determinato la risoluzione del quadro di ipopituitarismo che è stato irreversibile in maniera totale o parziale in tutti i 7 pazienti. In aggiunta a questo, la terapia steroidea ad alte dosi ha causato complicanze in 5 su 7 pazienti, di cui 4 hanno avuto necessità di ricovero [16].

Uno studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2014 da Mabel Ryder et al., ha analizzato 256 pazienti affetti da melanoma metastatico sottoposti dal 2007 al 2013 a terapia con ipilimumab presso il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York con l'obiettivo di descrivere l'incidenza, la presentazione e il management delle tossicità endocrine che si sviluppano in corso di ipilimumab. Sono stati descritti 20 casi di ipofisite. In 18 casi è stata intrapresa una terapia steroidea, con un recupero della funzionalità d'organo soltanto in 2 casi, mentre la buona parte dei pazienti ha avuto necessità di proseguire terapia endocrina sostitutiva in maniera permanente [17].

Limiti: Come già sottolineato in precedenza, il limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che sono per lo più dati retrospettivi. La natura retrospettiva degli studi espone a bias di selezione, per cui i pazienti trattati con corticosteroidi ad alte dosi sono quelli con ipofisite più severa e maggiormente sintomatici, quindi a prognosi peggiore.

Bilancio beneficio/danno: Pur con un livello di evidenza basso, nel complesso gli studi considerati suggeriscono che la terapia corticosteroidica ad alte dosi non abbia un ruolo nel migliorare il tasso di risoluzione ed il tempo alla risoluzione dell'ipofisite immuno-correlata, non è scevra da effetti collaterali, e in uno studio sembra essere associato ad una sopravvivenza inferiore rispetto a pazienti non trattati con corticosteroidi ad alte dosi. Per tali motivi, il panel ritiene il bilancio/beneficio danno sfavorevole all'impiego di corticosteroidi ad alte dosi. Tale trattamento potrebbe essere preso in considerazione soltanto in quei pazienti con sintomi da "effetto massa" (cefalea e/o deficit del visus) di grado severo, allo scopo di ridurre l'infiammazione locale dell'ipofisi e di conseguenza l'effetto compressivo sulle strutture circostanti.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano ipofisite immunocorrelata, la terapia steroidea ad alte dosi non dovrebbe essere presa in considerazione [1;3;5-6;11;16;17].	Negativa debole
*	Nei pazienti con ipofisite immunocorrelata associata a sintomi da effetto massa (cefalea, deficit visivi) di grado severo, la terapia ad alte dosi può essere considerata.	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*= opinione del panel

Bibliografia

- Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019;5:1.
- Villa NM, Farahmand A, Du L, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(2):327-32.
- Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res.* 2015;21(4):749-55.
- Garon-Czml J, Petitpain N, Rouby F, et al. Immune check point inhibitors-induced hypophysitis: a retrospective analysis of the French Pharmacovigilance database. *Sci Rep.* 2019;9(1):19419.
- Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):195-204.
- Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer.* 2018;124(18):3706-14.
- Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother.* 2007;30(8):825-30.
- Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016;60:190-209.
- Bajwa R, Cheema A, Khan T, et al. 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;11(4):225-36.
- Scott ES, Long GV, Guminski A, et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(2):173-80.
- Cooksley T, Knight T, Gupta A, et al. Emergency ambulatory outpatient management of immune-mediated hypophysitis. *Support Care Cancer.* 2020;28(9):3995-9.
- Kanie K, Iguchi G, Bando H, et al. Two cases of atezolizumab-induced hypophysitis. *J Endocr Soc.* 2017;2(1):91-5.
- Lin CH, Chen KH, Chen KY, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy-induced hypophysitis ~ a case series of Taiwanese patients. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(1 Pt 3):524-9.
- Lam T, Chan MM, Sweeting AN, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis in melanoma patients: an Australian case series. *Intern Med J.* 2015;45(10):1066-73.
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3888-3921.
- Lammert A, Schneider HJ, Bergmann T, et al. Hypophysitis caused by ipilimumab in cancer patients: hormone replacement or immunosuppressive therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121(10):581-7.

-
17. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. 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):371-81.

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 7.1 [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 di rispetto al basale; lieve aumento nell'evacuazione dalla stomia rispetto al basale	Aumento di 4-6 evacuazioni al di rispetto al basale; aumento moderato nell'evacuazione dalla stomia rispetto al basale; limitazione nelle ADL strumentali	Aumento di ≥ 7 evacuazioni al di 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 sezione "Scopo e obiettivi delle Linee Guida") [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 27: 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.

Limiti: Le evidenze disponibili si basano su un unico studio randomizzato di fase 2, in cui sono stati arruolati soltanto pazienti con melanoma avanzato trattati con ipilimumab a 10 mg/kg. La principale limitazione deriva da problematiche di trasferibilità a pazienti affetti da altre neoplasie o trattati con altri ICI diversi da ipilimumab, o trattati a posologie di ipilimumab diverse da quella utilizzata nello studio.

Bilancio beneficio/danno: Considerate le evidenze disponibili, ed in particolare l'assenza di dimostrazione di efficacia di budesonide nel ridurre l'incidenza di diarrea da ipilimumab, il panel non raccomanda l'utilizzo di budesonide per la profilassi di diarrea da ICI.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti trattati con ICI, budesonide non deve essere preso in considerazione per la profilassi della diarrea/colite immunocorrelata [11].	Negativa forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 28: *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 stato 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 (infiximab, 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).

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: 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.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	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 [19-22].	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 [19-22].	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 [19-22].	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 [19-22].	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 [19-22].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Quesito 29: *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 corticosteroide, o iniziale risposta seguita da ricaduta con necessità di ripristino dello steroide). Quattro pazienti con enterocolite steroideo-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 corticosteroidea 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, immunoistochimica 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%).

Limiti: Il limite di questi studi consiste nella natura retrospettiva e nelle diverse schedule di terapia steroidea utilizzata.

Bilancio beneficio/danno: Nel complesso, questi studi retrospettivi riportano un tasso di risposta allo steroide compreso tra circa il 50% e l'80%. 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con diarrea/colite di grado 2 persistente (durata dei sintomi \geq 5 giorni) o ricorrente, o di grado 3-4, il trattamento con steroidi (metilprednisolone 1-2 mg/kg/die) dovrebbe essere preso in considerazione [22-28].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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 steroide-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 steroide-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

steroido, poi 500 mg due volte al di per tre settimane). Dei pazienti trattati, 4 (36%) hanno avuto una riasacerbazione 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. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
2. El Majzoub I, Qdaisat A, Thein KZ, et al. Adverse effects of immune checkpoint therapy in cancer patients visiting the emergency department of a comprehensive cancer center. *Ann Emerg Med.* 2019;73(1):79-87.
3. Wang DY, Ye F, Zhao S, et al. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology.* 2017;6(10):e1344805.
4. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of pd-1 and pd-1l inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):1008-19.
5. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2691-7.
6. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, et al. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):406-17.
7. Berman D, Parker SM, Siegel J, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immun.* 2010;10:11.
8. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab-associated colitis: CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(5):W468-74.
9. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(8):1695-705.
10. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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):1714-68.
11. Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(17):5591-8.
12. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv264-6.
13. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Ipilimumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_it.pdf. (ultimo accesso maggio 2020).
14. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Nivolumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso maggio 2020).
15. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Pembrolizumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_it.pdf, (ultimo accesso maggio 2020).
16. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Atezolizumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso maggio 2020).
17. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Durvalumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_it.pdf. (ultimo accesso maggio 2020).

18. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Avelumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso maggio 2020).
19. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(9):1093-9.
20. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1310-7.
21. Pollack MH, Betoof A, Dearden H, 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;29(1):250-5.
22. Pollack MH, Betoof A, Dearden H, 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;29(1):250-5.
23. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang X, et al. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):93.
24. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2283-9.
25. De Felice KM, Gupta A, Rakshit S, et al. Ipilimumab-induced colitis in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2015;25(4):321-7.
26. Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(4):395-401.
27. Verschuren EC, van den Eertwegh AJ, Wonders J, et al. Clinical, endoscopic, and histologic characteristics of ipilimumab-associated colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(6):836-42.
28. Franklin C, Rooms I, Fiedler M, et al. Cytomegalovirus reactivation in patients with refractory checkpoint inhibitor-induced colitis. *Eur J Cancer.* 2017;86:248-56.
29. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):37.
30. Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):103.
31. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(5):581-92.
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;29(1):102-6.

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 epatotolisi (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

ULN: upper limit of normal (limite superiore della norma)

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 essere osservati eventi precoci o ritardati [3;5,6].

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 creatinichinasi (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 Anti-HBc, 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 immunocorrelata. In corso di epatite immunocorrelata, la tomografia computerizzata (TC) può mostrare lieve epatomegalia, edema periportale o linfoadenopatia periportale [7]. 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 [7,8].

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 [9,10]. Un recente studio ha caratterizzato distinti modelli istologici associati all'epatite mediata dal blocco CTLA-4 rispetto al blocco PD-1 / PD-L1. [11] 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 sezione "Scopo e obiettivi delle Linee Guida") [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 immunocorrelata 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 immunocorrelata secondaria a ICI, e pertanto non possono essere oggetto di raccomandazione.

Quesito 30: 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.

Bilancio beneficio/danno: 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Quesito 31: 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 nel far regredire l'epatossicità 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).

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: 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 una 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	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 [19].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* 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;13:473-86.
2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
3. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int* 2018;38:976-87.
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;35:3815-22.
5. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, et al. Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma: natural progression and management. *Am J Clin Oncol* 2018;41(8):760-5.
6. Ziemer M, Koukoulitzi E, Beyer S, et al. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *J Hepatol* 2017;66:657-9.
7. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs* 2013;31:1071-7.
8. Kleiner DE, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. *Dig Dis Sci* 2012;57:2233-40.
9. Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and hepatic complications of immune checkpoint inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19(1):3.
10. 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;72:521-33.
11. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018;68:1181-90.
12. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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):1714-68.
13. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Ipilimumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso maggio 2020).
14. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Nivolumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso maggio 2020).
15. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Pembrolizumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso maggio 2020).
16. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Atezolizumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso maggio 2020).
17. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Durvalumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso maggio 2020).
18. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Avelumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso maggio 2020).
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.

21. Doherty GJ, Duckworth AM, Davies SE, et al. Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury. *ESMO Open*. 2017;2(4):e000268.
22. Iwamoto K, Ishitsuka Y, Tanaka R, et al. Azathioprine combination therapy for steroid-refractory hepatic immune system-related adverse events. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):301-3.

7.3 Pancreatite

Tra i possibili eventi avversi da ICI sono stati descritti la pancreatite acuta e l'incremento degli enzimi pancreatici. Nella tabella 7.3 è riportata la classificazione degli eventi avversi pancreatici secondo NCI-CTCAE 5.0 [1].

Tabella 7.3 – Classificazione della severità della tossicità pancreaticata secondo NCI-CTCAE v. 5.0 [1]

	G1	G2	G3	G4
Pancreatite	-	Incremento degli enzimi; soltanto riscontro radiologico	Dolore severo; vomito; indicata terapia medica (es. terapia analgesica supporto nutrizionale)	Conseguenze potenzialmente letali; indicato trattamento urgente
Incremento amilasi	ULN < 1.5 x ULN	>1.5 – 2.0 x ULN; >2.0 – 5.0 x ULN in assenza di sintomi	>2.0 – 5.0 x ULN con segni o sintomi; >5.0 in assenza di sintomi	> 5.0 x ULN con segni o sintomi
Incremento lipasi	ULN < 1.5 x ULN	>1.5 – 2.0 x ULN; >2.0 – 5.0 x ULN in assenza di sintomi	>2.0 – 5.0 x ULN con segni o sintomi; >5.0 in assenza di sintomi	> 5.0 x ULN con segni o sintomi

ULN: upper limit of normal (limite superiore della norma)

7.3.1 Epidemiologia

La pancreatite immuno-correlata è un evento raro nei pazienti trattati con ICI e si manifesta prevalentemente con l'incremento isolato degli enzimi pancreatici, il cui reale significato clinico non è ancora del tutto chiarito. Il picco del rialzo delle lipasi in corso di terapia con ICI è stato riportato in media dopo 2.8 mesi dall'inizio dell'immunoterapia (range, 0.4–11.4) [2]

Nella metanalisi di George *et al*, pubblicata nel 2019, che ha incluso 33 studi per un totale di 7702 pazienti trattati con ICI, l'incidenza di incremento asintomatico di lipasi è stata del 2.7%, e quella di pancreatite di grado 2 è stata del 1.9%, senza eventi fatali [3]. L'incidenza di tossicità pancreaticata è stata maggiore nei pazienti trattati con anti-CTLA-4 rispetto ai pazienti trattati con anti-PD-1/PD-L1 (incremento di lipasi di qualsiasi grado: 4.17% vs 1.29%; pancreatite G2: 3.98% vs 0.94%), e nei pazienti trattati con combinazione

di anti-CTLA-4 e anti-PD-1 rispetto ai pazienti trattati con agenti singoli [3]. Analogamente, una meta-analisi pubblicata da Su *et al* nel 2018, comprendente 15 studi clinici per un totale di 9099 pazienti, ha riportato un incremento di rischio relativo di incremento delle lipasi di qualsiasi grado (RR 6.43) e di grado elevato (RR 6.44) per i pazienti trattati con ipilimumab e nivolumab rispetto ai pazienti trattati con nivolumab da solo [4]. Rispetto alla terapia con agenti singoli, la terapia di combinazione sembra aumentare anche l'incidenza di accesso al pronto soccorso per eventi avversi pancreatici; nello studio retrospettivo di El Majzoub *et al*, che ha valutato 628 pazienti ammessi al pronto soccorso per tossicità da ICI, il motivo dell'accesso è stata una tossicità pancreatica nel 5% dei pazienti trattati con terapia di combinazione rispetto a <2% dei pazienti trattati con agenti singoli [5].

7.3.2 Quadri clinici e iter diagnostico

La diagnosi di pancreatite è una diagnosi clinica, che si basa sulla presenza di almeno due elementi fra i seguenti [6]:

- dolore addominale coerente con la diagnosi di pancreatite acuta (insorgenza acuta di dolore epigastrico persistente, severo, spesso irradiato alla schiena);
- incremento dei valori di amilasi o lipasi sierica (almeno 3 volte rispetto al limite superiore di normalità);
- segni caratteristici di pancreatite acuta evidenziati mediante TC addome con mdc o, meno comunemente, con altre metodiche di diagnostica per immagini (RMN, ecografia dell'addome).

Si riconoscono due forme cliniche di pancreatite [7]:

- (a) pancreatite edematosa interstiziale (IEP) senza evidenza di necrosi.
- (b) pancreatite necrotizzante (NP) con presenza di necrosi, più grave ma meno frequente.

Le caratteristiche radiologiche della pancreatite immuno-corelata alla TC con mdc o alla RMN sono aspecifiche e consistono principalmente nell'ingrossamento focale o globale del pancreas per lo stato infiammatorio, nel ridotto enhancement contrastografico (rispetto al pancreas normale), nel segno dell'ansa sentinella e nell'addensamento del grasso peripancreatico. Possibili complicanze evidenziabili all'imaging

sono le raccolte fluide periepatiche, le pseudocisti, le raccolte necrotiche [7-8]. In corso di pancreatite immuno-correlata, la FDG-PET può evidenziare una intensa captazione da parte del pancreas [9].

Le linee guida ASCO non raccomandano di eseguire il dosaggio degli enzimi pancreatici routine, ma è opportuno eseguirlo in caso di sintomi sospetti di pancreatite [10], tenendo tuttavia presente che vomito o dolore addominale nel paziente oncologico non necessariamente sono segni/sintomi di pancreatite ma possono essere espressioni di numerose condizioni cliniche [2;8;11-12].

7.3.3 Gestione della tossicità pancreatica

Quesito 32: In pazienti con tossicità pancreatica da ICI, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Nello studio retrospettivo di Abu-Sbeih *et al*, pubblicato nel 2019 [13], su 2279 pazienti trattati con ICI nei quali sono state dosate le lipasi, 82 pazienti hanno avuto un incremento delle lipasi di grado ≥ 3 . Di questi, il 15% era in trattamento con anti-CTLA-4, il 65% con anti-PD-1, e il 21% con la combinazione di anti-CTLA-4/anti-PD-1. Degli 82 pazienti inclusi in questa analisi retrospettiva, il 50% dei pazienti aveva solo un incremento enzimatico in assenza di sintomi (pancreatite G2), mentre nel restante 50% l'incremento enzimatico era associato a dolore, vomito o necessità di terapia medica (pancreatite G3). In questo studio, 47 degli 82 pazienti hanno interrotto il trattamento con ICI. L'interruzione è stata significativamente più frequente tra i pazienti sintomatici rispetto ai pazienti asintomatici ($p=0.012$). La tossicità è stata reversibile nella maggior parte dei pazienti, tuttavia 12 pazienti (15%) hanno avuto complicanze a lungo termine, in forma di pancreatite cronica (3 pazienti), ricaduta di tossicità pancreatica (4 pazienti), e diabete mellito (5 pazienti). Dei 35 pazienti che hanno successivamente ripristinato il trattamento con ICI, 4 (11%) hanno avuto una ricaduta dell'incremento delle lipasi. In questa analisi retrospettiva, 31 pazienti hanno ricevuto steroidi, e 32 pazienti fluidoterapia endovenosa. L'utilizzo di steroidi o fluidoterapia non ha avuto impatto sull'interruzione dell'ICI.

Nello studio retrospettivo di Hofmann *et al*, pubblicato nel 2016 [14], sono stati inclusi 9 pazienti con pancreatite di grado 2-4. Di questi, in 3 pazienti il trattamento con ICI è stato sospeso temporaneamente (in un paziente con pancreatite G3) o definitivamente (in due pazienti con pancreatite G4). Tutti e 9 i pazienti

con pancreatite hanno ricevuto steroidi, ed in un paziente è stata somministrata anche fluidoterapia ev. In 6 pazienti la pancreatite si è completamente risolta (inclusi i 3 pazienti in cui il trattamento con ICI era stato sospeso), in un paziente la pancreatite acuta si è risolta ma è residuata una insufficienza pancreatica, nei restanti 2 pazienti la pancreatite è soltanto migliorata.

Limiti: I limiti delle evidenze sono legati alla natura retrospettiva degli studi e al limitato numero di pazienti inclusi. Non è quindi possibile un confronto tra la strategia di interruzione rispetto alla prosecuzione dell'ICI.

Bilancio beneficio/danno: I dati presenti in letteratura riportano l'interruzione dell'ICI nella maggior parte dei pazienti con tossicità pancreatica, e più frequentemente in quelli con pancreatite sintomatica. Pur in presenza di un livello di evidenza molto basso, il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno variabile, in relazione al grado di tossicità. In particolare, in presenza di pancreatite sintomatica o di incremento asintomatico degli enzimi pancreatici di elevata entità (oltre 5 volte il limite superiore della norma), il panel ritiene che debba essere privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, ed esprime una raccomandazione positiva forte in favore dell'interruzione del trattamento con ICI. Nei casi di tossicità meno severa (incremento degli enzimi pancreatici entro 5 volte il limite superiore della norma, in pazienti senza segni o sintomi clinici sospetti per pancreatite ed in assenza di reperti radiologici suggestivi di pancreatite) il panel ritiene il bilancio beneficio/danno favorevole alla prosecuzione della terapia con ICI, sottoponendo il paziente ad un monitoraggio clinico e laboratoristico più frequente (si ritiene ragionevole una valutazione clinica e degli enzimi pancreatici ogni 7-10 giorni fino a miglioramento della tossicità ad un grading inferiore). Negli altri casi (incremento degli enzimi pancreatici fino a 5 volte il limite superiore della norma, in pazienti senza segni o sintomi clinici sospetti per pancreatite ma con reperti radiologici suggestivi di pancreatite) il panel ritiene ragionevole raccomandare la sospensione del trattamento. Nei pazienti che sospendono il trattamento con ICI per tossicità pancreatica, qualora si ottenga un miglioramento della tossicità pancreatica ad un grado ≤ 1 , considerato la bassa incidenza di ricaduta di tossicità riportato negli studi considerati, il panel suggerisce di prendere in considerazione la possibilità del rechallenge; tale decisione andrebbe valutata su base individuale, tenendo conto delle preferenze del paziente, delle sue condizioni generali, dello stato della malattia oncologica e delle possibili alternative terapeutiche.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti in trattamento con ICI, che presentano incremento asintomatico di lipasi/amilasi fino a 5 volte il limite superiore della norma, in assenza di segni radiologici di pancreatite, la sospensione del trattamento con ICI non dovrebbe essere presa in considerazione [13-14].	Negativa debole
Molto bassa	In pazienti in trattamento con ICI, che presentano incremento asintomatico di lipasi/amilasi fino a 5 volte il limite superiore della norma associato a segni radiologici suggestivi di pancreatite, la sospensione del trattamento con ICI può essere presa in considerazione [13-14].	Positiva debole
Molto bassa	In pazienti in trattamento con ICI, che presentano tossicità pancreatica G3-G4 (incremento asintomatico di lipasi/amilasi oltre 5 volte il limite superiore della norma o pancreatite sintomatica), la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione [13-14].	Positiva forte
Molto bassa	In pazienti che hanno sospeso il trattamento con ICI in seguito a tossicità pancreatica, al miglioramento della tossicità ad un grado G0-G1 il ripristino del trattamento con ICI può essere preso in considerazione [13].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 33: In pazienti con tossicità pancreatica da ICI, la fluidoterapia è raccomandata?

Nel già citato studio retrospettivo di Abu-Sbeih *et al.*, pubblicato nel 2019 [13], su 82 pazienti con incremento delle lipasi di grado ≥ 3 , 32 pazienti hanno ricevuto fluidoterapia endovenosa. L'impiego della fluidoterapia endovenosa è risultato associata ad un minor tasso di complicanze tardive (9% in chi riceveva fluidoterapia vs. 44% in chi non riceveva fluidoterapia, $p=0.044$), ma non è risultato associato significativamente agli outcomes a breve termine (tempo medio tra il picco enzimatico e il miglioramento ad un grado 1, durata media di ospedalizzazione, incidenza di pseudocisti, interruzione di ICI), ad eccezione di un maggior tasso di ospedalizzazione (44 in chi riceveva fluidoterapia rispetto al 2% in chi non riceveva fluidoterapia), sebbene tale differenza possa essere interpretata con la necessità logistica di ricoverare il paziente per effettuare la fluidoterapia.

Nel già citato studio retrospettivo di Hofmann *et al*, pubblicato nel 2016 [14], sono stati inclusi 9 pazienti con pancreatite di grado 2-4. Di questi, soltanto un paziente è stato trattato con fluidoterapia in associazione alla terapia steroidea, ottenendo una risoluzione della pancreatite. Riguardo gli altri 8 pazienti, tutti hanno ricevuto terapia steroidea, 3 hanno interrotto temporaneamente o definitivamente il trattamento, 2 hanno ricevuto micofenolato. Degli 8 pazienti non trattati con fluidoterapia, 5 pazienti hanno ottenuto la risoluzione della pancreatite, 1 paziente la risoluzione del quadro di pancreatite acuta ma con insufficienza pancreatica residua, negli altri 2 pazienti vi è stato un miglioramento della pancreatite.

Limiti: I limiti delle evidenze sono legati alla natura retrospettiva degli studi e al limitato numero di pazienti inclusi. Non è quindi possibile un confronto tra la somministrazione di fluidoterapia rispetto ad altri trattamenti o alla non somministrazione di fluidoterapia.

Bilancio beneficio/danno: Nel complesso, i dati presenti in letteratura riportano una possibile riduzione di rischio di complicanze a lungo termine con l'impiego della fluidoterapia. Pur in presenza di un livello di evidenza molto basso, il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno a favore del beneficio, in quanto la fluidoterapia endovenosa è un trattamento facilmente reperibile e con un favorevole profilo di tossicità, esprimendo una raccomandazione positiva forte in caso di tossicità pancreatica severa.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti in trattamento con ICI, che presentano tossicità pancreatica G3-G4 (incremento asintomatico di lipasi/amilasi oltre 5 volte il limite superiore della norma o pancreatite sintomatica), la fluidoterapia ev dovrebbe essere presa in considerazione [13-14].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 34: In pazienti con tossicità pancreatica da ICI, la terapia steroidea è raccomandata?

Nel già citato studio retrospettivo di Abu-Sbeih *et al*, pubblicato nel 2019 [13], su 82 pazienti con incremento delle lipasi di grado ≥ 3 , 31 pazienti hanno ricevuto terapia steroidea. L'impiego della terapia steroidea non risultava associato significativamente ad outcome a breve termine (tempo medio tra il picco

enzimatico e il miglioramento ad un grado 1, tasso di ospedalizzazione, durata media di ospedalizzazione, incidenza di pseudocisti, interruzione di ICI) né si è dimostrato efficace nel ridurre le complicanze a lungo termine.

Nel già citato studio retrospettivo di Hofmann *et al*, pubblicato nel 2016 [14], sono stati inclusi 9 pazienti con pancreatite di grado 2-4. Tutti e 9 i pazienti hanno ricevuto terapia steroidea, ottenendo una risoluzione della pancreatite in 6 pazienti, la risoluzione della pancreatite acuta con insufficienza pancreatica residua in 1 paziente, il miglioramento della pancreatite negli altri 2 pazienti. Di questi pazienti, 3 avevano anche interrotto temporaneamente o definitivamente il trattamento con ICI, 2 pazienti hanno ricevuto anche micofenolato, 1 paziente ha ricevuto anche fluidoterapia.

Limiti: I limiti delle evidenze sono legati alla natura retrospettiva degli studi e al limitato numero di pazienti inclusi. Non è quindi possibile un confronto tra la somministrazione di steroidi rispetto ad altri trattamenti o rispetto alla non somministrazione di steroidi.

Bilancio beneficio/danno: Nel complesso, i dati presenti in letteratura non documentano un ruolo definito della terapia steroidea nel trattamento della pancreatite immuno-correlata. Tuttavia, considerata l'assenza di alternative terapeutiche e la maneggevolezza dei corticosteroidi, in analogia ad altre tossicità immuno-correlate, il panel esprime una raccomandazione positiva debole in favore dell'impiego dello steroide utilizzando la stessa posologia generalmente raccomandata per altri eventi avversi immuno-correlati.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti in trattamento con ICI, che presentano tossicità pancreatica G3-G4 (incremento asintomatico di lipasi/amilasi oltre 5 volte il limite superiore della norma o pancreatite sintomatica), la terapia steroidea (metilprednisolone 1-2 mg/kg o equivalente) dovrebbe essere presa in considerazione [13-14].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
2. Michot JM, Ragou P, Carbone F, et al. Significance of immune-related lipase increase induced by antiprogrammed death-1 or death ligand-1 antibodies: A brief communication. *J Immunother*. 2018;41(2):84-5.
3. George J, Bajaj D, Sankaramangalam K, et al. Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2019;19(4):587-94.
4. Su Q, Zhang XC, Zhang CG, et al. Risk of immune-related pancreatitis in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: Systematic assessment with meta-analysis. *J Immunol Res*. 2018;2018:1027323.
5. Majzoub I, Qdaisat A, Thein KZ, et al. Adverse effects of immune checkpoint therapy in cancer patients visiting the emergency department of a comprehensive cancer center. *Ann Emerg Med*. 2019;73(1):79-87.
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
7. Porcu M, Solinas C, Migali C, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury: imaging findings and literature review. *Target Oncol*. 2020;15(1):25-35.
8. Hsu C, Marshall JL, He AR. Workup and management of immune-mediated hepatobiliary pancreatic toxicities that develop during immune checkpoint inhibitor treatment. *Oncologist*. 2020;25(2):105-11.
9. Widmann G, Nguyen VA, Plaickner J, et al. Imaging features of toxicities by immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Curr Radiol Rep*. 2016;5(11):59.
10. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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):1714-68.
11. Rajha E, Chaftari P, Kamal M, et al. Gastrointestinal adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;8(1):25-30.
12. Ahmed M. Checkpoint inhibitors: What gastroenterologists need to know. *World J Gastroenterol*. 2018 Dec 28;24(48):5433-8.
13. Abu-Sbeih H, Tang T, Lu Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):31.
14. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:190-209.

8. Tossicità polmonare

8.1 Epidemiologia

Globalmente, l'incidenza della polmonite immuno-correlata in corso di trattamento con ICI varia tra il 3 e il 5%, con un tasso di mortalità compreso tra il 10 e il 17% [1-5].

Una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2017 ha analizzato tutti gli eventi avversi relativi al trattamento con ICI in 6938 pazienti di 48 trials clinici [6]. Per quanto riguarda il trattamento con anti-PD-1 in monoterapia (n = 4077), in questo studio veniva 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 [6].

Nel tumore polmonare la polmonite immuno-correlata ha una maggiore morbilità (7-13%) [1-5;7-9]. In questa revisione sistematica non emergono casi di polmonite immuno-correlata nei pazienti trattati con anti-PD-L1 in monoterapia (n = 275) [6]. 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 inclusi in 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 [8].

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 [6]. L'incidenza è invece maggiore quando l'anti-CTLA-4 è somministrato in combinazione con un anti-PD-1 [10]. 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 [11]. 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 [12]. In uno studio nel tumore polmonare non a piccole cellule, nei pazienti trattati con nivolumab e ipilimumab (N=139), il tasso di polmoniti immuno-correlate durante trattamento di combinazione era dell'8% e si sono verificati tre casi di morte a seguito di polmoniti verosimilmente correlate al trattamento [13].

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 [14-15]. 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 volti a dimostrare l'efficacia dell'associazione tra ICI e farmaci a target molecolare o chemioterapia citotossica [16]. 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 [17]. 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 [18]. Al contrario, sempre nel carcinoma polmonare, lo sviluppo clinico di combinazioni di ICI con farmaci a bersaglio molecolare come l'osimertinib è stato interrotto proprio a causa dell'elevata incidenza di polmoniti immuno-correlate, sottolineando come possa essere cruciale l'associazione con altri farmaci, sia concomitante che sequenziale, nel determinare rischio e gravità di tale evento avverso [19].

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 [5]. 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 in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, tutti i tre casi di morte per evento avverso immuno-correlato sono stati causati dall'insorgenza di polmonite [18].

La patogenesi della polmonite immuno-correlata è legata al meccanismo d'azione intrinseco degli ICI e si verifica attraverso 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. I meccanismi patogenetici ipotizzati sono comuni ad altre tossicità immuno-correlate [20]. Le peculiarità della tossicità polmonare sono correlate alle modalità di presentazione radiologica e clinica, che può mimare quadri flogistici di diversa natura, ed alla possibilità di presenza concomitante di diversi fattori flogistici legati a condizioni infiammatorie croniche pre-esistenti o a sovra-infezioni. Ad esempio, oltre al classico quadro clinico-radiologico di polmonite, sono stati descritti casi di versamento pleurico, sarcoidosi polmonare e reazioni granulomate di tipo sarcoidosico [21-22]. Il decorso della tossicità polmonare può essere complicato da processi infiammatori di tipo infettivo sovrapposti o conseguenti a terapia steroidea ad alte dosi o immunosoppressiva impiegata nel trattamento [22].

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 e questo testimonia la potenziale gravità dell'evento avverso [23].

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 [24-29].

Riguardo al rischio di polmonite da ICI in pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia sul torace, è rilevante ricordare 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. E' stato infatti dimostrato che la somministrazione di ICI dopo radioterapia non aumenta significativamente il rischio di polmonite rispetto ai pazienti che non ricevono ICI [30].

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 sezione "Scopo e obiettivi delle Linee Guida") [31], in caso di sospetto clinico 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, può essere utile anche condurre indagini microbiologiche di base per la diagnostica differenziale e per screening delle possibili sovrainfezioni (tampone nasale, esame culturale 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 radiologico dell'evento immuno-correlato, sarebbe indicato ripetere un TC del torace dopo 3 o 4 settimane dal primo riscontro. La broncoscopia con biopsia ed esami microbiologici può essere utile nelle tossicità di grado 2 o superiore [31]. 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 per una corretta gestione. La gestione della tossicità dipende dalla gravità del quadro (Tabella 8.1) ed anche da fattori di rischio addizionali legati alle condizioni del paziente, le comorbidità e eventuali altri trattamenti anti-neoplastici somministrati in associazione o in precedenza. Si basa

principalmente sulla sospensione almeno temporanea dell'immunoterapia e, ove necessario, sul trattamento immunosoppressivo con corticosteroidi.

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 [32-33].

Al fine del riconoscimento precoce della polmonite immuno-correlata, 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 valutati rapidamente per intraprendere 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 [31;34-36]. I corticosteroidi sono i farmaci più utilizzati per il trattamento degli eventi avversi immuno-correlati (irAEs) moderati o severi. Vengono impiegati in fase acuta per via orale (prednisone 1 mg/kg) nelle tossicità di grado 2, o per via endovenosa (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 lenta e progressiva riduzione di dose, nell'arco di almeno 4-6 settimane. Per i pazienti che non rispondono alla terapia steroidea entro 48 ore vi sono dati riguardo l'utilizzo di altre terapie immunosoppressive (influximab, micofenolato, tacrolimus, ciclofosfamide, metotrexate, rituximab, tocilizumab, plasmferesi) 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 [31;36-37].

Oltre alla polmonite, il trattamento con ICI è stato associato a casi di sarcoidosi e a reazioni granulomatose "sarcoid-like". La sintomatologia di tali manifestazioni consiste in astenia, tosse, broncospasmo e talvolta dolore toracico. La comparsa di sarcoidosi richiede la sospensione del trattamento ma sembrerebbe essere associata ad una risposta 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 [21;38].

Quesito 35: *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 presi in considerazione studi retrospettivi e raccolte di casi clinici [3;26;39-42], 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 [43-68].

Non sono invece concordi i dati relativi alla gestione delle polmoniti asintomatiche e all'eventuale ruolo dell'estensione radiologica 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 [3].

Limiti: Il principale limite degli studi è la loro natura retrospettiva, la ridotta numerosità del campione e la mancanza di un confronto tra la prosecuzione e la sospensione del trattamento.

Bilancio beneficio/danno: 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	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 [3;26;39-42].	Positiva forte
Molto bassa	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 [3;26;39-42].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 36: *Nei pazienti con polmonite immuno-correlata di grado 1, la terapia steroidea è raccomandata?*

Dalla revisione sistematica della letteratura non emergono studi clinici che rispondano a tale quesito. Nelle casistiche retrospettive di polmonite da ICI già citate, il comportamento in caso di polmonite di grado 1 è eterogeneo [3;39-40;69] . 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.

Limiti: Il principale limite è rappresentato dalla natura retrospettiva degli studi e dall'assenza di dati di confronto tra diverse strategie terapeutiche in caso di polmonite di grado 1.

Bilancio beneficio/danno: Pur con i limiti sopra riportati, basandosi sugli algoritmi di gestione della tossicità riportati nei protocolli degli studi clinici con ICI, in caso di polmonite di grado 1 (polmonite asintomatica, evidenziata dal solo riscontro radiologico) il panel non ritiene raccomandato il trattamento

steroido, che potrebbe potenzialmente causare complicanze secondarie all'immunosoppressione sistemica, senza un dimostrato beneficio sulla tossicità.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [3;39-40;69].	Negativa debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 37: *Nei pazienti con polmonite immuno-correlata di grado 2, la terapia steroidea è raccomandata?*

Dalla revisione sistematica della letteratura non emergono studi clinici che rispondano a tale quesito. Sono state quindi considerate casistiche retrospettive che descrivono il comportamento assunto in alcune serie di casi [39-40;69], e gli algoritmi di gestione della tossicità riportati nei protocolli degli studi clinici con ICI. In serie di casi di pazienti con polmonite da ICI, in presenza di polmonite di grado 2 veniva generalmente messa in atto la sospensione temporanea del trattamento immunoterapico [39-40;69].

Per quanto riguarda il trattamento adottato, nello studio retrospettivo di Nishino *et al.*, pubblicato nel 2016, dei 20 casi descritti 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 [3].

Limiti: Le evidenze disponibili derivano da studi retrospettivi, in assenza di un confronto diretto tra la somministrazione di trattamento steroideo e la non somministrazione del trattamento in presenza di polmonite di grado 2. Inoltre, nell'ambito della polmonite di grado 2 può essere compresa una popolazione eterogenea di pazienti (con sintomi lievi o moderati, e con diversa estensione radiologica della polmonite).

Bilancio beneficio/danno: Nonostante le evidenze siano molto limitate, il panel ritiene che il trattamento steroideo possa essere preso in considerazione, in quanto da un lato l'inizio non tempestivo del trattamento steroideo potrebbe esporre il paziente al rischio di peggioramento e dall'altro non vi sono evidenze della correlazione tra terapia steroidea somministrata per la gestione di irAEs e ridotta efficacia del trattamento immunoterapico. La scelta di intraprendere o meno il trattamento steroideo in caso di polmonite G2

dovrebbe tener conto anche dei fattori di rischio legati al paziente (concomitante patologia polmonare che espone il paziente a maggior rischio di sviluppare insufficienza respiratoria).

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [3;39-40;69].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 38: In pazienti con polmonite immuno-correlata di grado 3-4 la terapia steroidea è raccomandata?

Dalla revisione sistematica della letteratura non emergono studi clinici che rispondano a tale quesito. Nelle casistiche retrospettive già citate, nei pazienti con polmonite immuno-correlata di grado 3-4 è stata in genere praticata l'interruzione dell'immunoterapia e l'ospedalizzazione del paziente [3;39-41;69-72]. 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 particolare, in una raccolta di cinque casi clinici, l'unico caso fatale era caratterizzato da un ritardo nell'introduzione della terapia steroidea [41]. Questa evidenza supporta indirettamente tale atteggiamento.

Limiti: Le evidenze disponibili derivano da studi retrospettivi, in assenza di confronto tra terapia steroidea ed altri approcci terapeutici.

Bilancio beneficio/danno: 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [3;39-41;69-72].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 39: Nei pazienti con polmonite immuno-correlata sottoposti a terapia steroidea, la riduzione progressiva della terapia steroidea in almeno 4-6 settimane è raccomandata?

Dalla revisione sistematica della letteratura non emergono studi clinici che rispondano a tale quesito. Sono state prese quindi in considerazione raccolte retrospettive di casi clinici [3;39-40;69;73] e gli algoritmi utilizzati nei protocolli degli studi clinici con ICI. 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 veniva ridotto gradualmente nell'arco di almeno 4-6 settimane (circa 5-10 mg di riduzione a settimana); dati provenienti dalle casistiche retrospettive suggeriscono come una riduzione precoce del farmaco possa ritardare la risoluzione dell'evento ed essere associata ad un maggior rischio di recidiva [3;39-40;69;73].

Limiti: Le evidenze disponibili derivano da casistiche retrospettive di tipo descrittivo, in assenza di studi che abbiano confrontato differenti modalità di sospensione della terapia steroidea.

Bilancio beneficio/danno: Pur con i limiti sopra riportati, considerato che la sospensione precoce o la riduzione rapida del trattamento steroideo può essere potenzialmente associata ad un maggior rischio di recidiva della polmonite, il panel ritiene raccomandata la riduzione graduale della posologia dello steroide in un arco temporale di almeno 4-6 settimane (circa 5-10 mg a settimana).

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [3;39-40;69;73].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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 [3;5;36;39;74]. 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 40: *Nei pazienti con polmonite da ICI che richieda trattamento steroideo prolungato (oltre le 12 settimane), la profilassi antimicrobica per infezioni opportunistiche è raccomandata?*

Dalla revisione sistematica della letteratura non emergono studi clinici che rispondano a tale quesito. Anche le raccolte retrospettive di casi che descrivano l'atteggiamento terapeutico riguardo l'utilizzo della profilassi antimicrobica in caso di terapia steroidea prolungata sono limitati. In alcuni casi di polmonite da ICI trattati con terapia steroidea prolungata viene riportato l'utilizzo di profilassi per *Pneumocystis carinii* con trimetoprim/sulfametossazolo [73].

Limiti: Le evidenze disponibili derivano da raccolte retrospettive di casi, senza un confronto tra l'utilizzo o il non utilizzo della profilassi antimicrobica rispetto agli outcomes dei pazienti.

Bilancio benefico/danno: Pur con i limiti sopra riportati, alla luce della consolidata evidenza che terapie immunosoppressive sistemiche di durata prolungata possano essere associate ad un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, e considerato il favorevole profilo di sicurezza dei farmaci antimicrobici utilizzati per la profilassi antimicrobica, il panel ritiene che la profilassi antimicrobica possa essere presa in considerazione in caso di necessità di terapia steroidea prolungata.

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 [73].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 41: Nei pazienti con precedente tossicità polmonare da immunoterapia, la ripresa del trattamento immunoterapico è raccomandata?

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.

Nella serie retrospettiva di casi 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 irAE in corso di terapia con associazione di anti-CTLA-4 e anti-PD-1. In questo studio sono stati inclusi cinque pazienti con precedente polmonite sottoposti a trattamento di rechallenge, ma nessun caso di polmonite di grado 3 o 4 [75].

In un'altra 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 [3]. Infine, in uno studio retrospettivo di coorte che studiava pazienti dopo tossicità immuno-correlata 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 [76].

In un altro studio osservazionale, è stato confermato come il rechallenge con ICI dopo l'insorgenza di polmonite sia associata ad un maggior rischio di una recidiva dell'evento avverso [42].

Limiti: Le evidenze disponibili derivano da studi retrospettivi, e non esistono dati di confronto tra sospensione definitiva del trattamento immunoterapico e rechallenge in caso di polmonite immuno-correlata.

Bilancio benefico/danno: 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). Per

pazienti con polmonite di grado 3-4, considerata la potenziale letalità di tale tossicità, la ripresa del trattamento non dovrebbe essere presa in considerazione.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [3;42;75;76].	Positiva debole
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 [3;42;75;76].	Negativa debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1607-16.
- Nishino M, Hatabu H. Programmed death-1/programmed death ligand-1 inhibitor-related pneumonitis and radiographic patterns. *J Clin Oncol.* 2017;35(14):1628-9.
- Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res.* 2016;22(24):6051-60.
- De Velasco G, Je Y, Bosse D, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from ctla-4 and pd-1/pd-l1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol Res.* 2017;5(4):312-8.
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721-8.
- Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2377-85.
- Suresh K, Naidoo J, Lin CT, et al. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: benefits and pulmonary toxicities. *Chest.* 2018;154(6):1416-23.
- Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. 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;152(2):271-81.
- Suzuki Y, Karayama M, Uto T, et al. Assessment of immune-related interstitial lung disease in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A multi-center prospective study. *J Thorac Oncol.* 2020;15(8):1317-27.
- Wu J, Hong D, Zhang X, et al. PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:44173.
- Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1270-1.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-90.
- Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2093-104.
- Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709-17.
- Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors. *J Thorac Oncol.* 2018;13(12):1930-9.

16. Yan Y, Kumar AB, Finnes H, et al. Combining immune checkpoint inhibitors with conventional cancer therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1739.
17. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116-27.
18. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-92.
19. Oxnard GR, Yang JC, Yu H, et al. TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(4):507-16.
20. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-68.
21. Lomax AJ, McGuire HM, McNeil C, et al. Immunotherapy-induced sarcoidosis in patients with melanoma treated with PD-1 checkpoint inhibitors: Case series and immunophenotypic analysis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(9):1277-85.
22. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. 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;5(1):95.
23. Suresh K, Psoter KJ, Voong KR, et al. Impact of checkpoint inhibitor pneumonitis on survival in NSCLC patients receiving immune checkpoint immunotherapy. *J Thorac Oncol.* 2019;14(3):494-502.
24. Katsura H, Suga Y, Araya T, et al. Efficacy and safety of nivolumab and safety of nivolumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *J Cancer.* 2019;10(10):2139-44.
25. Tone M, Izumo T, Awano N, et al. High mortality and poor treatment efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with severe grade checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Thor Cancer.* 2019;10(10):2006-12.
26. Nakanishi Y, Masuda T, Yamaguchi K, et al. 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;57(5):451-9.
27. Hu C, Lin CT, Ding K, et al. Relationship between prior radiotherapy and checkpoint-inhibitor pneumonitis in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(4):e470-9.
28. Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, et al. 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;125:212-7.
29. Shibaki R, Murakami S, Matsumoto Y, et al. Association of immune-related pneumonitis with the presence of preexisting interstitial lung disease in patients with non-small lung cancer receiving anti-programmed cell death 1 antibody. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(1):15-22.
30. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-29.
31. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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):1714-68.
32. Possick JD. Pulmonary toxicities from checkpoint immunotherapy for malignancy. *Clin Chest Med.* 2017;38(2):223-32.
33. Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. *Lancet Respir Med.* 2018;6(6):472-8.
34. Hryniewicki AT, Wang C, Shatsky RA, et al. Management of immune checkpoint inhibitor toxicities: A review and clinical guideline for emergency physicians. *J Emerg Med.* 2018;55(4):489-502.
35. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onco.* 2018;29(Suppl 4):iv264-6.
36. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *New Engl J Med.* 2015;373(3):288-90.
37. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv119-42.
38. Vogel WV, Guislain A, Kvistborg P, et al. Ipilimumab-induced sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing complete remission. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):e7-10.
39. Akella P, Loganathan S, Jindal V, et al. 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.
40. Cho JY, Kim J, Lee JS, et al. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018;125:150-6.

41. Helber HA, Hada AL, Pio RB, et al. Immunotherapy-induced pneumonitis: cases report. *Einstein*. 2018;16(2):eRC4030.
42. Dolladille C, Ederhy S, Sassièr M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):865-71.
43. Tamiya M, Tamiya A, Hosoya K, et al. 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;37(6):1266-73.
44. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, et al. 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;22(4):828-37.
45. Leigh NB, Hellmann MD, Hui R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(4):347-57.
46. Nishio M, Takahashi T, Yoshioka H, et al. 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;110(3):1012-20.
47. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. 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;5(4):546-50.
48. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. 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;393(10167):156-67.
49. Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):111.
50. Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, et al. 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;19(11):1468-79.
51. Garassino MC, Cho BC, Kim JH, et al. 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;19(4):521-36.
52. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1493-501.
53. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. 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;18(11):1483-92.
54. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. 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;3(9):e172411.
55. Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al. 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;18(9):1202-10.
56. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. 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;18(5):599-610.
57. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):312-22.
58. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. 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;18(2):212-20.
59. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2836-44.
60. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. 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;17(7):976-83.
61. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-26.

62. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. 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;387(10031):1909-20.
63. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. 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;16(3):257-65.
64. Arrieta O, Barron F, Ramirez-Tirado LA, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab plus docetaxel vs docetaxel alone in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer: The PROLUNG phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):856-64.
65. Juergens RA, Hao D, Ellis PM, et al. A phase IB study of durvalumab with or without tremelimumab and platinum-doublet chemotherapy in advanced solid tumours: Canadian Cancer Trials Group Study IND226. *Lung Cancer.* 2020;143:1-11.
66. Felip E, Ardizzoni A, Ciuleanu T, et al. CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations. *Eur J Cancer.* 2020;127:160-72.
67. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced neuroendocrine tumors: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Clin Cancer Res.* 2020;26(9):2124-30.
68. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506-17.
69. Park C, Keam B, Yoon SH, et al. Clinical insights on outcomes of corticosteroid administration in immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis by retrospective case series analysis. *ESMO Open.* 2019;4(6):e000575.
70. Koyama N, Iwase O, Nakashima E, et al. High incidence and early onset of nivolumab-induced pneumonitis: four case reports and literature review. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):23.
71. Kato T, Masuda N, Nakanishi Y, et al. Nivolumab-induced interstitial lung disease analysis of two phase II studies patients with recurrent or advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017;104:111-8.
72. 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.
73. Nishino M, Chambers ES, Chong CR, et al. Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. *cancer immunology research.* 2016;4(4):289-93
74. Andruska N, Mahapatra L, Hebbard C, et al. Severe pneumonitis refractory to steroids following anti-PD-1 immunotherapy. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.
75. Pollack MH, Betof A, Dearden H, 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;29(1):250-5.
76. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1310-7.

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 [1].

9.1 Epidemiologia

L'incidenza di tossicità renale (TR) in corso di trattamento con ICI è stata valutata nell'ambito di diverse revisioni sistematiche e meta-analisi [2-5].

In un'analisi combinata su 3695 pazienti trattati con ICI in corso di studi di fase II e III, veniva riportata una incidenza globale di TR di qualsiasi grado del 2,2%, e di TR di grado 3-4 (definita come incremento della creatinina sierica oltre 3 volte il livello basale, od oltre 4 mg/dl, oppure la necessità di emodialisi) del 0,6% [2].

Una meta-analisi pubblicata nel 2016 ha incluso sei trials clinici (uno studio di fase II randomizzato e cinque studi di fase III) di confronto tra immunoterapia (nivolumab, pembrolizumab o ipilimumab in monoterapia o terapia di combinazione ipilimumab/nivolumab) e chemioterapia per un totale di 4070 pazienti analizzati [3].

L'incidenza di TR di qualsiasi grado nei pazienti trattati con immunoterapia oscillava tra lo 0,7-6%, e quella di alto grado tra lo 0% e il 2%. Tale meta-analisi evidenziava un incremento di rischio di TR di qualsiasi grado per i pazienti trattati con ICI rispetto a quelli trattati con chemioterapia, senza differenze significative in merito a TR di alto grado.

L'incidenza di TR da ICI è stata valutata anche in una successiva meta-analisi, pubblicata da Iacovelli *et al.* nel 2017, che ha incluso 11 studi clinici per un totale di 5722 pazienti [4]. Tali studi utilizzavano prevalentemente ICI (anti-PD-1) in monoterapia, mentre solo in uno degli studi inclusi era presente un braccio di combinazione ipilimumab/nivolumab. In questa meta-analisi, nei pazienti trattati con ICI, l'incidenza complessiva di TR di qualsiasi grado è stata del 1,4% e quella di alto grado dello 0,2%, con un aumento significativo del rischio relativo di TR di qualsiasi grado nei pazienti trattati con anti-PD-1 rispetto

ai controlli (Rischio Relativo: 1,85, IC95% 1,07-3,2), ma senza differenze significative in termini di tossicità di alto grado. L'incidenza di TR in pazienti trattati con ICI non sembrava influenzata dalla tipologia dei precedenti trattamenti chemioterapici utilizzati (in particolare platino-derivati o non platino-derivati) [4]. 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 rispetto al braccio di controllo (Rischio Relativo: 4,91; $p=0,01$), 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 è risultata significativa da un punto di vista statistico ($p=0,004$). Una possibile spiegazione per questa differenza osservata tra i due farmaci anti-PD-1 può risiedere nel fatto che in questa meta-analisi i pazienti con neoplasia uroteliale, in linea teorica più suscettibili al danno renale, erano stati trattati con pembrolizumab [4].

La meta-analisi di Wang *et al.* del 2017, ha valutato 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 monoterapia 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. Complessivamente l'incidenza di TR di qualsiasi grado è stata inferiore all'1%. Casi di insufficienza renale acuta sono stati riportati con l'utilizzo di nivolumab, ma comunque con una bassa incidenza (circa 2% per qualsiasi grado, circa 1% per l'alto grado).

Considerati complessivamente i dati delle meta-analisi, la TR in corso di terapia con ICI sembra essere un evento poco frequente. Tuttavia, l'utilizzo della combinazione di ICI (anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1) si associa ad un incremento del tasso d'incidenza di tossicità renale [3-5]. Nella già citata network meta-analisi del 2016 [3], infatti, 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). Anche le combinazioni di ICI con farmaci chemioterapici potenzialmente nefrotossici potrebbero aumentare il rischio di TR. Ad esempio, nello

studio randomizzato di fase III che ha confrontato la chemioterapia a base di derivati del platino (cisplatino o carboplatino + pemetrexed) in associazione a placebo o a pembrolizumab, l'incidenza di insufficienza renale acuta e di nefrite è stata maggiore nei pazienti trattati con ICI rispetto a quelli nel braccio placebo (insufficienza renale acuta: 6.2% vs 0.5%; nefrite di qualsiasi grado: 2% vs 0%; grado 3-5: 1.5% vs 0%) [6]. In conclusione, seppure il tasso di TR riportato nei vari trials clinici sia sostanzialmente basso, è possibile che l'effettiva incidenza di questo evento avverso sia sottostimata [1]. 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

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 costimola 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 [7]. 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 [7].

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 immuno-mediata 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'augmentata 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 [8-12]. Esperimenti su topi knock-out 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 riperfusionione dopo ischemia [10-12].

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) [1-2]. 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 [1-2].

Dal punto di vista anatomico-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 [1-2;13-14].

- 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 immunohistochimica 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;15-17].

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 ICI è stata effettuata solo in alcuni casi, dunque vi potrebbero essere altre modalità di danno renale non ancora valutate adeguatamente [18-20].

9.3 Diagnosi

Per il work-up diagnostico di nefropatia in corso di ICI, tenuto conto di quanto riportato dalle linee guida ASCO [20], 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) [21]. 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 sua gestione terapeutica e follow-up. Pertanto, le raccomandazioni di seguito riportate, si basano sull'analisi delle maggiori linee guida internazionali [20;22-23], sui dati estrapolati dagli studi registrativi, sulle indicazioni riportate nelle schede tecniche dei farmaci in commercio e su una serie limitata di dati retrospettivi e case report.

In caso di incremento significativo dei valori di creatinemia 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) [21]. 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 [20;22-23], 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 [21]

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 42: *Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino come complicanza una nefrite immuno-correlata G1, la prosecuzione 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 [24-26]. 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.

Limiti: Non esistono studi clinici disegnati ad hoc per rispondere al quesito in esame, ma sono disponibili soltanto evidenze indirette estrapolate dagli studi clinici di fase III registrativi dei vari ICI.

Bilancio beneficio/danno: Pur con i limiti sopra riportati, considerato che la nefrite immuno-correlata G1 è generalmente asintomatica, il panel ritiene che la prosecuzione del trattamento con ICI possa essere presa in considerazione (aumentando la frequenza di monitoraggio degli indici di funzionalità renale); tuttavia, la

raccomandazione è positiva debole alla luce della mancanza di sufficienti dati riguardo eventuali danni derivati dalla prosecuzione del trattamento con ICI.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [24-26].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 43: 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 [24-26]. Le relative schede tecniche approvate dagli enti regolatori per l'immissione in commercio di questi farmaci [27-31] 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.

Limiti: Non esistono studi clinici disegnati ad hoc per rispondere al quesito in esame, ma sono disponibili soltanto evidenze indirette estrapolate dagli studi clinici di fase III registrativi dei vari ICI.

Bilancio beneficio/danno: Il panel ritiene che vada privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, esprimendo una raccomandazione positiva forte riguardo la sospensione del trattamento con ICI in caso di nefrite di grado ≥ 2 . Viene espressa raccomandazione positiva debole riguardo l'eventuale ripristino del trattamento stesso 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 oncologica, delle possibili alternative terapeutiche e delle preferenze del paziente.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [24-26].	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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Quesito 44: 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 [32-33]. Per quanto riguarda la posologia dello steroide, in accordo con quanto riportato dal consensus di esperti dell'ASCO [20], 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.

Limiti: non sono disponibili studi clinici disegnati ad hoc per rispondere al quesito in esame; nel complesso disponiamo solo di dati estrapolati dagli studi clinici di fase III registrativi dei vari ICI e di evidenze indirette da studi sulla nefrite immuno-correlata legata ad altre cause; pertanto, la qualità globale delle prove è molto bassa.

Bilancio beneficio/danno: i gradi di tossicità in esame si associano ad un quadro clinico sintomatico nella maggior parte dei pazienti e necessitano di un monitoraggio della funzionalità renale più frequente (ogni 48-

72 ore); iniziare precocemente un trattamento steroideo a dosi adeguate potrebbe consentire di limitare l'evoluzione del danno renale. Pertanto, pur in presenza di un basso livello di evidenza, e considerata l'accessibilità e la maneggevolezza della terapia steroidea, il panel ha espresso una raccomandazione positiva forte per il trattamento corticosteroido.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino come complicanza una nefrite immuno-correlata di grado ≥ 2 , il trattamento corticosteroido dovrebbe essere preso in considerazione [20;32-33].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Altri trattamenti per la nefrite immuno-correlata

In caso di mancato miglioramento con la terapia steroidea le linee guida ASCO [20] 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 [34].

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 45: Nei pazienti trattati con ICI che sviluppano 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?

Le indicazioni delle schede tecniche dei vari ICI in commercio in merito alla possibilità di ripresa dello stesso trattamento nei casi di risoluzione completa di una tossicità renale G3 non sono univoche, mentre suggeriscono l'interruzione definitiva del trattamento in caso di nefrite G4.

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 [25].

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 [35]. 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 [2]. 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. In uno studio retrospettivo multicentrico più recente gli stessi autori hanno pubblicato i dati di outcome relativi a 138 pazienti con insufficienza renale acuta secondaria a trattamento con ICI [36]. Di questi pazienti, 31 (22%) hanno ripreso il trattamento con ICI (nell'87% dei casi lo stesso ICI) dopo una latenza mediana di 1.8 mesi dall'evento avverso iniziale. Una parte minoritaria ma significativa di essi (39%), aveva ancora in corso il trattamento steroideo all'epoca del rechallenge. Dei 31 pazienti ritrattati con ICI, 7 pazienti (23%) hanno presentato una recidiva di danno renale acuto, soprattutto in quei casi in cui il ritrattamento è avvenuto dopo un periodo di latenza più breve dall'evento iniziale. Il recupero della funzionalità renale dopo l'ulteriore sospensione dell'ICI è avvenuto in 6 pazienti (85%).

Uno studio retrospettivo trasversale di farmacovigilanza ha analizzato il tasso di ricorrenza di un evento avverso immuno-correlato, che ha portato poi alla sospensione della terapia con ICI, dopo il rechallenge. La popolazione in esame è ricavata dal Vigibase, un database con più di 20 milioni di safety reports, provenienti da almeno 130 stati membri del Programma per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci della Organizzazione Mondiale della Sanità. Su un totale di 24079 reports caratterizzati da almeno un evento avverso immuno-correlato in corso di trattamento con ICI, 6123 (25.4%) erano relativi a pazienti che avevano poi ripreso il trattamento dopo risoluzione/miglioramento dell'evento avverso. Tra questi, 78 casi di nefrite sottoposti a ritrattamento su un totale di 276 (28.2%). Tuttavia, viene riportato l'outcome solo di 8 di questi 78 casi mentre dei restanti 70 l'esito del ritrattamento non è noto, così come non è noto il grado di

tossicità iniziale. Degli 8 pz noti, 4 (50%) hanno presentato una recidiva della nefrite dopo ritrattamento con ICI [37].

Limiti: non esistono studi clinici disegnati ad hoc per rispondere al quesito in esame; nel complesso si tratta di evidenze provenienti da studi non analitici rappresentati da serie di casi.

Bilancio beneficio/danno: riguardo la ripresa del trattamento con ICI in caso di risoluzione di nefrite di grado 3-4, il bilancio beneficio/danno è incerto, per cui il panel ritiene opportuno privilegiare un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, formulando una raccomandazione negativa debole.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [2;25;35-37]	Negativa debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

9.5 Pazienti con pre-esistente patologia renale

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 [27-31]. 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 [38]. 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 [39], 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.* [2], 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 [40]. 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 [2]. 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 immu-nosoppressivi alternativi capaci di ridurre l'incidenza di rigetto nei pazienti candidati a trattamento con ICI [41].

Bibliografia

1. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, 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):160-9.
2. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int.* 2016;90:638-47.
3. 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;8(5):665-74.
4. Iacovelli R, Ciccarese C, Fantinel E, et al. Renal toxicity in patients treated with anti-PD-1 targeted agents for solid tumors. *J Onco-Nephrol* 2017;1(2):132-42.
5. Wang PF, Cheng Y, Song SY, et al. Immune-related adverse events associated with anti-pd-1/pd-1l1 treatment for malignancies: A meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2017:730.
6. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 May 10;38(14):1505-1517.
7. Honeychurch J, Cheandle EJ, Dovedi SJ, et al. Immuno-regulatory antibodies for the treatment of cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(6):787-801.
8. 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.
9. Jaworska K, Ratajczak J, Huang L, et al. Both PD-1 ligands protect the kidney from ischemia reperfusion injury. *J Immunol.* 2015;194:325-33.
10. Menke J, Lucas J, Zeller G et al. Programmed death 1 ligand (PD-L) 1 and PD-L2 limit autoimmune kidney disease: distinct roles. *J Immunol* 2007;179:7466-77.
11. Waeckerle-Men Y, Starke A, Wuthrich R, et al. PD-L1 partially protects renal tubular epithelial cells from the attack of CD8+ cytotoxic T cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1527-36.
12. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999;11:141-51.
13. Vandiver JW, Singer Z, Harshbenger C, et al. Severe hyponatremia and immune nephritis following an initial infusion of nivolumab. *Target Oncol.* 2016;11:553-6.
14. Jung K, Zen X, Bilusic M, et al. Nivolumab-associated acute glomerulonephritis: a case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):188.
15. Bottlaender L, Breton AL, Laforcade L, et al. Acute interstitial nephritis after sequential ipilimumab - nivolumab therapy of metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):57.
16. Escandon J, Peacock S, Trabolsi A, et al. Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. *J Immunother Cancer.* 2017;5:3.
17. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):2.
18. Kishi S, Minato M, Saijo A, et al. IgA Nephropathy after Nivolumab Therapy for Postoperative Recurrence of Lung Squamous Cell Carcinoma. *Intern Med.* 2018;57(9):1259-63.
19. El Bitar S, Weerasinghe C, El-Charabati E, et al. Renal tubular acidosis an adverse effect of pd-1 inhibitor immunotherapy. *Case Rep Oncol Med.* 2018;2018:8408015.
20. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider B, 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):1714-68.
21. National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0.
22. Haanen J, Carbonel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(4):iv119-42.
23. Thompson JA, Schneider B, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2019;17(3):255-89.
24. Robert C, Schachter J, Long G, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521-32.
25. Robert C, Long G, Brady G, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372:320-30.
26. Postow MA, Chesney J, Pavlick A, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2006-17.

27. Agenzia Europea per i Medicinali EMA. RCP Opdivo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_it.pdf.
28. Agenzia Europea per i Medicinali EMA. RCP Keytruda. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138672/anx_138672_it.pdf.
29. Agenzia Europea per i Medicinali EMA. RCP Tecentric. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138659/anx_138659_it.pdf.
30. Agenzia Europea per i Medicinali EMA. RCP Bavencio. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138675/anx_138675_it.pdf.
31. Agenzia Europea per i Medicinali EMA. RCP Imfinzi. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_it.pdf.
32. Clarkson MR, Giblin L, O'Conner F, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2778-83.
33. Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2008;73:940-6.
34. Daanen RA, Maas R, Koornsta R, et al. Nivolumab-associated nephrotic syndrome in a patient with renal cell carcinoma: a case report. *J Immunother*. 2017;40:345-8.
35. Weber J, Gibney G, Kudchadkar R, et al. Phase I/II study of metastatic melanoma patients treated with nivolumab who had progressed after ipilimumab. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(4):345-53.
36. Cortazar FB, Kibbelaar Z, Glezerman I, et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: A multicenter study. *JASN*. 2020;31(2):435-46.
37. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):865-71.
38. Borghaei H, Paz-Arez L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
39. Herz S, Hofer T, Papanagiotou M, et al. Checkpoint inhibitors in chronic kidney failure and an organ transplant recipient. *Eur J Cancer*. 2016;67:66-72.
40. Kittai AS, Oldham H, Cetnar J, et al. Immune checkpoint inhibitors in organ transplant patients. *J Immunother*. 2017;40:277-81.
41. Chae YK, Galvez C, Anker J, 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;63:116-21.

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]. Dubey *et al.* hanno riportato un'incidenza di tossicità severa nel 1.0% dei pazienti trattati con anti-PD-1/PD-L1, 2.2% dei trattati con anti-CTLA-4 e nel 2.8% dei pazienti trattati con terapie di combinazione (anti-PD-1 + anti-CTLA-4) presso il Massachusetts General Hospital tra il 2011 ed il 2017 [4].

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 (SNC) che il sistema nervoso periferico (SNP), sebbene quest'ultimo sia più frequentemente interessato [3;5-6]. Le tossicità a carico del SNC sembrano avere un'insorgenza più tardiva rispetto alle tossicità periferiche [6]. Le forme meglio descritte in letteratura, perché più frequenti o di maggior gravità, includono: meningite asettica, encefalite, 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 [5;7-9].

Analizzando VigiBase (database di raccolta delle segnalazioni spontanee di eventi avversi gestito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità), Johnson *et al.* [10] 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.* [11] 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 invece l'associazione tra tipo di ICI adoperato e sviluppo di specifiche sindromi neurologiche, l'analisi epidemiologica di Johnson *et al.* [10] 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 biomorali) 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) [12].

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;13–17].

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'eziologia 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 [12]

	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, proteinorachia, glicorachia, 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 [18-19]

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 dermatomerico). Il coinvolgimento del midollo superiore può causare disturbi respiratori. Le alterazioni del sistema autonomo 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 [12]

	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 mielite 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) [5-6;9;20-22]

È una poliradiculoneuropatia 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 mielino (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 poliradicolitica. 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 [23].

Tabella 10.5 – Classificazione della severità della sindrome di Guillain-Barré da ICI secondo le linee guida ASCO 2018 [12]

	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) [12]

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

Neuropatia periferica [5-6;9;20-22]

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 [11].

Una forma particolare recentemente descritta in associazione ad ICI è una polineuropatia assonale dolorosa riportata da Chen et al. [21]. Un interessamento dei nervi cranici, in particolare con paralisi del facciale, appare anch'esso relativamente frequente in pazienti con tossicità neurologiche da ICI [6;22].

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 [12]

	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 [12]

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 [9;20;24-26]

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 non legati ad ICI; 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 significativamente frequente l'interessamento anche del muscolo scheletrico e/o del miocardio [10;24;26]. Quando estensivamente valutati con markers di danno muscolare (es., CPK) o RMN muscolare, la maggior parte di pazienti con diagnosi clinica di MG da ICI dimostra un interessamento miopatico [24;27-28], talora anche

del miocardio [24;27]. Anche la positività per gli anticorpi anti-AChR dev'essere contestualizzata in tali pazienti, poiché è stata recentemente associata ad una predisposizione per lo sviluppo di miosite da ICI [29]. 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) [26]. 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) [24]. 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%) [10]. 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 [12]

	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 [30]

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 [9;2-,26;31-33]

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, ptosi e testa cadente come sintomi suggestivi [31-32]. 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, sebbene questi ultimi siano frequentemente negativi. Nelle forme relate alla terapia con ICI è riportato il frequente interessamento di altri target del sistema nervoso periferico (MG, poliradicolonevrite) che può essere evidenziato con esami mirati: 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. L'aspetto istopatologico della miosite da ICI è quello di una miosite necrotizzante multifocale. Il prelievo biotico dovrebbe essere mirato ai muscoli che si dimostrano interessati agli esami paraclinici (EMG, RMN muscolare) per ridurre il rischio di falsi negativi a causa della natura focale del processo. La biopsia muscolare può inoltre identificare forme secondarie, quali arterite a cellule giganti, lupus sistemico, sarcoidosi.

Forme di particolare severità sono state associate all'estensione del processo miopatico al miocardio ed al diaframma, con insorgenza di miocardite ed insufficienza respiratoria ad elevata letalità. L'associazione con la miocardite appare di particolare frequenza, giustificando uno screening mirato in tutti i pazienti con miosite da ICI.

Come per la MG, anche per la miosite in corso di ICI è riportata un'elevata morbidità e mortalità. Dall'analisi di VigiBase, Anquetil et al. [34] 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%) [26].

Tabella 10.12 – Classificazione della severità della miosite da ICI secondo le linee guida ASCO 2018 [12]

	G1	G2	G3-G4
Miosite	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
ASCO 2018			

Tabella 10.13 – Percorso diagnostico raccomandato in caso di miosite da ICI [12]

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 miociti paraneoplastiche
Considerare un esame neurofisiologico (EMG ad ago, considerare lo 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) [24;26;32;35-38]. 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 [26]. La forma di associazione più comune appare essere quella tra MG e miosite, cui sovente si associa un interessamento miocardico almeno

subclinico (con elevazione dei markers sierici) [24;32;38]. Forme di danno polineuritico in associazione alla combinazione di miosite e MG sono state recentemente descritte [35-37]. Tali forme appaiono sostanzialmente esclusive di un’eziologia ICI-relata, e sono associate a più elevate gravità e mortalità rispetto alle singole sindromi [10;26;34].

Discussione

Le complicanze neurologiche in corso di terapia con ICI sono frequentemente esposte al rischio di essere sottodiagnosticate o misdiagnosticate [26]. 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 patognomonic 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 biumorali di infiammazione sono tuttavia utili nel supportare tale ipotesi.

10.3 Gestione della tossicità neurologica

Quesito 46: Nei pazienti che sviluppano sintomi neurologici in corso di terapia con ICI la sospensione dell’immunoterapia è raccomandata?

Per tale quesito sono stati selezionati 13 lavori (13 casistiche retrospettive). Sebbene sia unanimemente considerata punto cardine della gestione iniziale del paziente con sospetta tossicità neurologica, 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 retrospettiva 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 retrospettiva multicentrica 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 nello studio retrospettivo monocentrico di Mancone et al.[18] del 2018, il trattamento è stato sospeso in tutti i pazienti (100%), definitivamente in 3 (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.[39] 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%).

Nella casistica retrospettiva monocentrica pubblicata nel 2020 da Shi et al.[40] sono compresi 17 pazienti con tossicità neurologiche da anti-PD-1 (41.2% grado 1-2, 58.8% grado 3-4). L'immunoterapia è stata interrotta in 16 casi su 17 (94%), in maniera temporanea in 1 e definitiva in 15.

Bruna et al.[6] hanno riportato nel 2020 una raccolta multicentrica retrospettiva di 14 pazienti con tossicità neuromuscolare in corso di ICI (neuropatia sensitiva assonale, n=5; sindrome di Guillain-Barré, n=4; miosite/MG, n=4; stiff-person syndrome, n=1). In tutti e 14 i pazienti il trattamento è stato interrotto in maniera definitiva (100%).

Considerando casistiche di specifiche tossicità neurologiche, nei 10 casi di miosite in corso di ICI pubblicati da Touat et al. [32] 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. [31] 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. [24] il farmaco è stato sospeso alla diagnosi dell'effetto avverso, ed interrotto definitivamente in 10 casi (83%). In una serie di quattro pazienti con sindrome "overlap" MG/miosite/poliradicoloneurite pubblicata da Mohn et al. nel 2019 [35], il trattamento con ICI è stato interrotto in tutti e quattro i casi, definitivamente in 3 e riprendendo in monoterapia dopo tossicità in corso di terapia di combinazione in 1. Vogrig et al.[17] hanno identificato retrospettivamente 19 pazienti con tossicità neurologiche centrali in corso di ICI (encefalite limbica, n=8; meningoencefalite, n=4; cerebellite, n=4; confusione isolata, n=2; parkinsonismo, n=1), tutti di grado CTCAE ≥ 3 . Il trattamento con ICI è stato interrotto in tutti e 19 i casi (100%), in maniera definitiva in 17 (89%). Sanchis-Borja e colleghi[15] hanno riportato nel 2020 una casistica multicentrica di pazienti con encefalite in corso di anti-PD1/PDL1 per NSCLC. In tutti e 9 i pazienti con encefalite identificati da 6 Centri partecipanti il trattamento è stato interrotto in maniera definitiva (100%).

Limiti: Il limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dalla loro natura di studi retrospettivi; ulteriori limiti sono rappresentati dalla disomogenea definizione della gravità dell'evento avverso in differenti studi (secondo grading CTCAE oppure secondo scala di Rankin modificata); in alcuni lavori inoltre non è specificato il grading corrispondente ai pazienti in cui è stato proseguito oppure sospeso il

trattamento, ma solo le proporzioni totali, impedendo di avere un'indicazione legata al grading di tossicità. In molti casi infine sono inclusi nelle tossicità neurologiche sintomi aspecifici e possibilmente non legati ad un interessamento neurologico (es. sincope, vertigine, astenia, cefalea).

Bilancio beneficio/danno: 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con tossicità neurologica da ICI di grado 1 la sospensione del trattamento con ICI può essere presa in considerazione [2-3;5-6;15;17-18;24;31-32;35;39-40].	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 [2-3;5-6;15;17-18;24;31-32;35;39-40].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 47: Nei pazienti che hanno presentato una tossicità neurologica in corso di terapia con ICI, la ripresa dell'immunoterapia è raccomandata?

Per tale quesito sono stati identificati 20 lavori (17 casistiche retrospettive, 3 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, su 8 pazienti con tossicità neurologica di grado ≥ 2 descritti nella casistica monocentrica di Spain et al. [3], la terapia con ICI è stata ripresa in 1 caso (12.5%): un paziente con meningite grado 2 in corso di ipilimumab + nivolumab è stato

ritrattato con la stessa terapia di combinazione dopo 4 settimane dalla risoluzione dell'evento senza segnalazione di una ripresa di tossicità.

Otto pazienti su 35 (23%) con tossicità neurologica da ICI riportati da Larkin e colleghi [2] hanno ripreso la terapia con ICI dopo un'interruzione temporanea per tossicità (non è specificato per tali casi il grading di severità dell'evento né l'outcome neurologico specifico).

Nel lavoro di Mancone et al. [18] 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 (da 2 a 4 settimane); 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. [39] 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-PD-1 descritti da Kao et al. [5] una prosecuzione del trattamento è riportata con successo 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; corticosteroide, n=1).

Nella casistica retrospettiva di Shi et al. [40], su 16 pazienti che hanno interrotto il trattamento con ICI per tossicità neurologica (6 grado 1-2, 10 grado 3-4), la ripresa di terapia è riportata in un solo caso (6%), per il quale non è specificato l'outcome clinico.

Nessuno dei 14 pazienti con tossicità neurologica periferica riportati da Bruna et al. [6] è stato sottoposto a rechallenge.

Facendo riferimento a casistiche di tossicità specifiche, Suzuki et al. [24] 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 (es. ≤ 10 mg/die). In entrambi i pazienti non si è verificata una recidiva della tossicità neurologica. Nella casistica di miosite da ICI di Seki et al. [31] un solo paziente su 19 (5%) è stato sottoposto a rechallenge con pembrolizumab (anti-PD-1). 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. [32] in nessun caso il paziente è stato sottoposto a ritrattamento con ICI. Nei quattro pazienti con sindrome "overlap" MG/miosite/poliradicoloneurite pubblicata da Mohn et al. nel 2019 [35], il trattamento con ICI è stato interrotto definitivamente in 3 (75%), riprendendo monoterapia con nivolumab dopo tossicità occorsa con terapia di combinazione (ipilimumab + nivolumab) in 1 paziente, senza recidiva di tossicità. Su 19 pazienti con tossicità al SNC da ICI descritti da Vogrig et al. [17] nel 2020, l'immunoterapia è stata interrotta definitivamente in 17 (89%). Due casi sono stati sottoposti a rechallenge (11%): un paziente con cerebellite è stato sottoposto a rechallenge con lo stesso farmaco (nivolumab) alla risoluzione completa dell'evento avverso, senza recidiva di tossicità e con beneficio oncologico; un paziente che aveva sviluppato tossicità neurologiche periferiche (poliradicoloneurite) e centrali (parkinsonismo) e non neurologiche (tiroidite e colite) in corso di terapia di combinazione (ipilimumab + nivolumab) è stato sottoposto a rechallenge con solo nivolumab senza recidive. Nessuno dei 9 pazienti con encefalite in corso di anti-PD-1/PD-L1 per NSCLC riportati da Sanchis-Borja et al. [15] è stato sottoposto a rechallenge con ICI.

Nel 2017, Menzies et al.[41] hanno riportato 67 pazienti sottoposti a rechallenge con anti-PD-1 dopo tossicità di grado 2-4 in corso di ipilimumab (G2 13%, G3 76%, G4 10%), inclusi due pazienti con tossicità neurologica (un caso di MG ed un caso di paralisi di Bell). Una recidiva dell'evento avverso è riportata in

due soli casi (3%), e nessuno evento è occorso nei 2 pazienti con pregressa tossicità neurologica; 14 pazienti hanno sviluppato una nuova tossicità di grado 3-4 (21%), con necessità di interrompere definitivamente il trattamento con anti-PD-1 in 8 (12%).

Pollack et al.[42] 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.

Una recente casistica retrospettiva pubblicata da Simonaggio et al.[43] ha analizzato l'outcome di 93 pazienti che avevano sviluppato tossicità immuno-relata di grado ≥ 2 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 di tipo muscolare. Considerando tutta la casistica, 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.

Dolladille et al.[44] hanno recentemente analizzato il database di farmacovigilanza mondiale VigiBase con riferimento a frequenza e ad outcome di rechallenge con ICI dopo sviluppo di tossicità. Su 24079 eventi avversi identificati, 6123 (25.4%) erano associati a rechallenge di immunoterapia; per quanto riguarda gli eventi avversi neurologici è riportato un tasso di rechallenge analogo a quello della popolazione globale (424 su 1667, 25.4%). Il dato di rechallenge è analogo per i casi con miosite (152/607, 25.0%). In solo il 7.4% di tutti i casi sottoposti a rechallenge è tuttavia riportato il dato di outcome; in questi, una ricorrenza dell'evento avverso è riportata nel 28.8%. Solo 19 casi di rechallenge in pazienti con tossicità neurologica riportano

l'outcome : sono descritti 3 recidive (16%). Due pazienti con recidiva sono riportati su 9 sottoposti a rechallenge dopo miosite (22%). Non è riportato per tali casi un dato di severità dell'evento avverso iniziale o alla recidiva.

Ulteriori segnalazioni in letteratura sono riportate sotto forma di singoli case report. Boisseau et al. [45] 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 e con stabilità oncologica. Delyon et al.[46] 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. Tebbert e colleghi [47] hanno riportato un paziente con MG in corso di pembrolizumab. Il paziente è stato sottoposto a rechallenge con nivolumab a causa della progressione oncologica a 15 mesi dalla diagnosi di MG da ICI. Il paziente ha dimostrato beneficio oncologico e solo una lieve ripresa della malattia neurologica, controllata con un temporaneo aumento della terapia corticosteroidica.

Limiti: Il limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dalla loro natura di studi retrospettivi (case series o singoli case reports), in alcuni casi (cfr. Menzies et al., Pollack et al., Simonaggio et al., Dolladille et al.) composti principalmente da pazienti con tossicità non-neurologiche; ulteriori limiti rilevati sono rappresentati dalla disomogenea definizione della gravità dell'evento avverso in differenti studi e dal disomogeneo approccio in caso di ripresa del trattamento (associazione con terapia immunomodulante a lungo termine, modifica dello schema di trattamento, passaggio da terapia di combinazione a singolo farmaco, passaggio ad una differente categoria di ICI).

Bilancio beneficio/danno: In conclusione, pur mancando evidenze di un confronto diretto di outcome tra sospensione definitiva e ripresa del trattamento, l'approccio prevalente in letteratura è quello di non ripresa

del trattamento con ICI in caso di sospensione per tossicità neurologica. Tale pratica si giustifica sulla potenziale morbilità e mortalità delle tossicità neurologiche da ICI (vedi sopra).

In alcuni casi tuttavia è stata riportata la fattibilità, seppure limitata a singoli casi, della ripresa del trattamento, quasi sempre modificando la schedula di trattamento in atto (associazione con corticoterapia a lungo termine, modifica della frequenza dei cicli) oppure passando a differente categoria di ICI. In particolare il tasso di recidiva di tossicità appare significativamente inferiore dopo rechallenge con anti-PD-1/PD-L1 in pazienti con tossicità in corso di terapia con anti-CTLA-4 o di combinazione, seppure i dati riguardino in grande maggioranza casi con tossicità non-neurologiche. La scelta di ripresa dell'immunoterapia appare in letteratura giustificata principalmente dall'assenza di alternative terapeutiche negli specifici pazienti. In presenza di un bilancio beneficio/danno incerto, il panel ritiene opportuno privilegiare un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, formulando una raccomandazione negativa debole.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con tossicità neurologica da ICI la ripresa del trattamento con ICI non dovrebbe essere presa in considerazione [2-3;5-6;15;17-18;24;27;31-32;35;39-46].	Negativa debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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 (es. ≤ 10 mg/die di prednisone o dose equivalente) in presenza di manifestazioni lievi o la terapia a base di steroidi ev ad alte dosi (es. 1-2 mg/kg/die di prednisone equivalente) o in boli (es. metilprednisolone 500-1000 mg/die per 3-5 giorni) per le sindromi più gravi seguite, in caso di inefficacia, da IVIG o plasmateresi. 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 sono stati selezionati 11 studi (1 revisione sistematica, 1 casistica prospettica, 9 casistiche retrospettive).

Quesito 48: *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 ad una dose e a una posologia diverse, 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 dell'evento avverso con introduzione in terapia di IVIG. Nella casistica retrospettiva multicentrica di tossicità neurologiche da ICI, pubblicata da Fellner et al. [39] 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. [13] 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. [14] 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 (29%; in associazione di prima linea con metilprednisolone in 4 casi, 14%; in seconda linea in altri 4 casi, 14%): un beneficio è riportato in 5 (63%); in tre casi i pazienti sono stati trattati con plasmaferesi + metilprednisolone in prima linea di terapia, con risoluzione completa o parziale in due (66%). Vogrig et al. [17] hanno riportato trattamento ed outcome di 8 pazienti con encefalite limbica attribuita a ICI. La gestione comprendeva sospensione dell'immunoterapia e bolo di corticosteroidi in tutti i casi (100%), in associazione ad IVIG in 4 (50%) e plasmaferesi in uno (12%). Due pazienti (25%) hanno ricevuto una seconda linea di trattamento con rituximab. Quattro pazienti (50%) sono deceduti per l'evento avverso, uno (12%) ha mostrato un'evoluzione dei sintomi nonostante il trattamento, due (25%) una stabilizzazione, ed uno (12%) un miglioramento clinico rilevante (mRS 5→3).

Lo stesso lavoro riportava quattro casi con diagnosi di meningoencefalite da ICI. Tutti i casi sono stati gestiti con sospensione dell'immunoterapia e bolo corticosteroidi (100%). Un miglioramento clinico è riportato in due (50%, mRS 3→0 and mRS 5→2), stabilizzazione in uno (25%). Un paziente è deceduto per complicazioni oncologiche.

Sanchis-Borja et al. [15] hanno descritto 9 casi di encefalite durante il trattamento con ICI per tumore polmonare non a piccole cellule. In tutti i casi (100%) la terapia con ICI è stata sospesa e sono stati amministrati corticosteroidi, ad alte dosi (≥ 1 mg/kg/die di prednisone equivalente) o in boli di metilprednisolone 1 g/die nella maggioranza dei casi. Una risoluzione dei sintomi è riportata in 8 casi su 9

(89%). In un caso (11%) il paziente è deceduto a causa della complicanza neurologica; tale paziente presentava il maggior intervallo tra esordio dei sintomi ed introduzione della terapia corticosteroidica (18 giorni).

Un'analisi del database di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità VigiLyze di D.B. Johnson e colleghi [16] ha identificato 22 casi di encefalite su 2501 pazienti trattati in quattro centri accademici americani. L'uso di corticosteroidi è riportato in 19 (86%; a dose pulse in 3 [14%], a dose di 1-2 mg/kg/die di prednisone equivalente in 16 [73%]). L'outcome è riportato per l'intera coorte ed include una risoluzione dell'evento in 15 pazienti (68%), una persistenza dei sintomi in 5 (22%) e due fatalità (9%).

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. [48] 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. [49] nel 2013, il trattamento di prima linea più utilizzato era corticosteroidico (da solo o in associazione ad IVIG o plasmaferesi, 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. [50] 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 plasmaferesi); 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 [51], 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).

Limiti: Il limite principale degli studi sopra riportati è rappresentato dalla natura retrospettiva e dalla scarsa numerosità del campione in esame nei lavori che fanno direttamente riferimento alla popolazione in corso di trattamento con ICI, e dalla natura indiretta delle conclusioni che si possono trarre dai lavori di maggior qualità che però non fanno riferimento a popolazioni di pazienti in corso di trattamento con ICI. Ulteriore limite è rappresentato dalla disomogeneità delle diverse schedule di trattamento utilizzate e delle misure di outcome riportate.

Bilancio beneficio/danno: A favore dell'utilizzo dei corticosteroidi sono da considerare 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 * [2;13-17;39;48-51]. <i>(*una volta ottenuta la negatività degli accertamenti infettivologici)</i>	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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. [13] 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. [14] due dei cinque casi pubblicati sono stati trattati con IVIG in associazione a steroide (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 plasmaferesi + metilprednisolone in prima linea di terapia, con risoluzione completa o parziale in due (66%). Tra gli 8 pazienti con encefalite limbica in corso di ICI descritti da Vogrig et al. [17], il trattamento corticosteroideo è stato amministrato in associazione ad IVIG in 4 (50%) e plasmaferesi in uno (12%); due pazienti hanno ricevuto una seconda linea con rituximab (25%). Quattro dei 22 casi riportati da Johnson et al. [16] hanno ricevuto IVIG (18%), uno rituximab (5%) ed uno plasmaferesi (5%). Negli ultimi due studi citati, un outcome specifico per ogni trattamento non è riportato.

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 plasmaferesi rispetto al placebo in pazienti con malattia demielinizzante 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 [52]. Nella casistica di sindromi immuno-mediate post-infettive del SNC pubblicata da Marchioni et al. [51], una risposta ad IVIG è riportata nel 37,5% dei pazienti non responsivi in prima linea a corticosteroide. Nella casistica di 577 pazienti con encefalite da anti NMDAR di Titulaer et al. [49], l'uso di IVIG in prima linea (da sole o in associazione a corticosteroide e/o plasmaferesi) è riportato nel 69% dei pazienti, l'uso di plasmaferesi (da sole o in associazione a corticosteroide e/o IVIG) nel 33%.

Quesito 49: *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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

10.3.2 Trattamento della mielite

Per i quesiti pertinenti al trattamento della mielite da ICI, sono stati selezionati 3 studi (tre casistiche retrospettive).

Quesito 50: 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. [18] 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 per via orale (posologia non riportata). In una case series del 2014 del centro neuro-oncologico del MD Anderson di Houston [19] 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 [53]: 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.

Limiti: Il limite principale degli studi sopra riportati è rappresentato dalla natura retrospettiva e dalla scarsissima numerosità del campione (due soli casi) nei lavori che fanno direttamente riferimento alla popolazione in corso di trattamento con ICI, e dalla natura indiretta delle conclusioni che si possono trarre dai lavori di maggior qualità che però non fanno riferimento a popolazioni di pazienti in corso di trattamento con ICI. Ulteriore limite è rappresentato dalla incompletezza dei dati in merito alle diverse schedule di trattamento utilizzate.

Bilancio beneficio/danno: A favore dell'utilizzo dei corticosteroidi sono da considerare 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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* [18-19;53] <i>(*una volta ottenuta la negatività degli accertamenti infettivologici)</i>	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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 corticosteroidea, erano inclusi 5 pazienti con mielite (23%) [52].

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 [54] 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.

10.3.3 Trattamento della sindrome di Guillain-Barré (GBS)

Per i quesiti pertinenti al trattamento della sindrome di Guillain-Barré sono stati selezionati 8 lavori (due metanalisi, una revisione sistematica, una revisione non sistematica e quattro casistiche retrospettive).

Quesito 51: *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. [26] 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. [39] hanno riportato nel 2018 una casistica retrospettiva multicentrica di tossicità neurologiche in corso di trattamento con ICI (inclusa nella metanalisi di Johansen et al. [26]), 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.[26]), tra i 10 casi identificati erano presenti una poliradicolopatia assonale toraco-lombare, 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.[55] hanno identificato 15 casi di neuropatia acuta in corso di trattamento con ICI (parzialmente inclusi nella metanalisi di Johansen et al. [26]), 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 caso (9%, 1/11 pazienti) rispetto ad una mortalità del 75% nei pazienti non esposti a trattamento cortisonico (3/4 pazienti). Nella casistica retrospettiva di tossicità neuromuscolari riportata da Bruna et al. [6] nel 2020, sono presenti 4 casi di GBS in corso di anti-PD-1/PD-L1. Tre pazienti (75%) sono stati trattati con corticosteroidi a dosi "pulse" (metilprednisolone 1 g/die per 5 giorni), mentre un caso (25%) in combinazione con IVIG. Un miglioramento è riportato nei due casi trattati con corticosteroidi da solo, una stabilità del deficit nel paziente trattato con la combinazione di corticosteroidi ed IVIG. Nella casistica di neuropatie ICI-relate pubblicata da Dubey et al. [22] nel 2019 sono descritti 6 casi di poliradicolonevrite. Un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi è riportato in 3 (50%), in tutti i casi in combinazione con IVIG. Due pazienti (66%) hanno dimostrato beneficio dal trattamento, mentre un paziente (33%) è deceduto a causa dell'evento avverso.

Limiti: Il limite principale degli studi sopra riportati è rappresentato dalla loro natura retrospettiva, con una possibile sovrapposizione di casi nelle differenti casistiche. Ulteriori limiti sono rappresentati dalla disomogenea definizione di sindrome di Guillain-Barré e dalla disomogeneità delle diverse schedule di corticosteroidi utilizzate.

Bilancio beneficio/danno: A favore dell'utilizzo dei corticosteroidi sono da considerare 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [5-6;22;26;39;55].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 52: In pazienti con sindrome di Guillain-Barré in corso di terapia con ICI, un trattamento con IVIG o plasmaferesi è raccomandato?

Non sono stati identificati studi specifici di efficacia sul trattamento con IVIG o plasmaferesi in pazienti con GBS da ICI. Nella revisione sistematica del 2019 di Johansen et al. [26] 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 plasmaferesi nel 10% (2 casi). Come illustrato nel paragrafo precedente in relazione allo stesso studio, 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 poliradiculopatia assonale toraco-lombare 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. Due pazienti con GBS in corso di ICI su quattro (50%) riportati da Bruna et al. [6] sono stati trattati con IVIG (in prima linea, n=1 o dopo metilprednisolone, n=1). Un miglioramento è riportato nel primo caso, una stabilità nel secondo. Tre dei sei casi (50%) di poliradiculonevrite in corso di ICI riportati da Dubey et al. [22] sono stati trattati con IVIG (da sole, n=1 o in combinazione con corticosteroidi, n=2). Un miglioramento è riportato nei due casi trattati con la combinazione, mentre il paziente trattato con IVIG. Non sono state identificate ulteriori evidenze in letteratura, oltre a singoli case reports, a favore dell'efficacia di IVIG o plasmaferesi 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 sviluppo di GBS non ICI-relata. Il beneficio della plasmaferesi rispetto a placebo è stato riportato da una metanalisi Cochrane che ha analizzato i dati di 649 pazienti inclusi in sei trials clinici [56]. 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 [57].

Limiti: I limiti principali degli studi sopra riportati sono rappresentati dalla natura retrospettiva e dalla scarsa numerosità del campione nei lavori che fanno direttamente riferimento alla popolazione in corso di trattamento con ICI, dall'incompletezza del dato di outcome e dalla natura indiretta delle conclusioni che si possono trarre dai lavori di maggior qualità che però non fanno riferimento a popolazioni di pazienti in corso di trattamento con ICI. Per quanto riguarda l'applicabilità delle raccomandazioni, va inoltre considerato che sia la plasmateresi che le IVIG presentano una minor reperibilità sul territorio rispetto alla terapia corticosteroidica.

Beneficio/danno: a favore dell'utilizzo del trattamento con plasmateresi oppure IVIG nei pazienti con sindrome di Guillain-Barré da ICI sono da considerare l'esperienza diffusa acquisita con l'utilizzo nelle forme non ICI-relate, in cui questi trattamenti rappresentano la prima linea, la loro relativa sicurezza, la rapidità d'azione e la mancanza di evidenze sufficienti a supportare terapie alternative in pazienti non cortico-responsivi e necessitanti ulteriori interventi.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [5-6;20;22;56-57].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

10.3.4 Trattamento della miastenia gravis (MG)

Per i quesiti pertinenti al trattamento della miastenia gravis da ICI sono stati selezionati 9 lavori (cinque revisioni sistematiche, un trial clinico di fase II ed una casistica retrospettiva).

Quesito 53 : 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 casistica di Suzuki et al. [24], l'uso di prednisolone orale è riportato nell'83% e l'uso di

metilprednisolone ev in boli nel 42% dei casi; l'outcome specifico di tali casi non è riportato. Nella revisione sistematica del 2019 di Johansen et al. [26] 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. Safa et al. [58] hanno riportato nel 2019 trattamento ed outcome di 63 pazienti con diagnosi di MG ICI-relata, di cui 14 compresi in una casistica monocentrica retrospettiva dell'Istituto MD Anderson Cancer Center e 51 identificati dalla letteratura. Tra questi, 24 pazienti presentavano inoltre una diagnosi di miosite, 5 di miocardite e 2 entrambe. L'uso di corticosteroidi è descritto in 59 casi (94%), da soli in 38 (62%). Il 63% dei pazienti trattati con corticosteroidi da solo (24/38) ha dimostrato un miglioramento, mentre 37% (14/38) non ha risposto al trattamento. Un paziente con sindrome overlap MG/miosite è presente nella casistica retrospettiva di tossicità neuromuscolari riportata da Bruna et al. [6]. Il paziente è stato trattato con corticosteroidi ad alte dosi, IVIG e plasmaferesi senza beneficio, ed è deceduto a causa dell'effetto avverso neurologico. Nel trial clinico di fase II open-label sull'uso di pembrolizumab in tumori epiteliali timici pubblicato da Cho e colleghi[59] nel 2018 sono riportati tre casi di MG da ICI (grado 2-4, in associazione a epatite grado 3 in uno e miocardite grado 4 in uno; due pazienti avevano una storia nota di MG in remissione clinica). Tutti e tre i pazienti sono stati gestiti con corticosteroidi, in associazione a piridostigmina in 2, IVIG in 2, ed azatioprina in 1, ottenendo una remissione in 16-24 settimane.

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 [60].

Limiti: i limiti principali degli studi riportati sono la loro natura retrospettiva e l'assenza di una comparazione diretta dell'intervento con steroide versus altro approccio nelle casistiche di pazienti con tossicità in corso di ICI, e la natura indiretta delle conclusioni che si possono trarre dalla revisione Cochrane che analizza trials clinici su pazienti con forme non-ICI relate di MG. La casistica retrospettiva pubblicata da Safa et al. di 51 casi pubblicati si compone in grande parte di case report, che possono essere oggetto di

rilevanti bias, limitando di molto l'interpretazione dei dati. Ulteriori limiti sono la frequente associazione dei corticosteroidi con ulteriori terapie immunomodulanti, che limita la valutazione di efficacia del singolo intervento, e l'assenza di outcome specifico dei pazienti trattati con corticosteroidi in alcuni lavori (cfr. Suzuki et al, Johansen et al.). Va inoltre considerata la relativa frequenza di forme di miosite ICI-relate con presentazione "MG-like" oppure di sovrapposizione tra le due patologie; alla luce delle attuali conoscenze alcuni casi riportati in letteratura come MG ICI-relate potrebbero rappresentare diagnosi erranee o incomplete.

Bilancio beneficio/danno: A favore dell'utilizzo dei corticosteroidi sono da considerare 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [6;24;26;58-60].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto di interessi		

Quesito 54: In pazienti con miastenia gravis in corso di terapia con ICI, un trattamento con IVIG o plasmaferesi 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 sistematica di Johansen et al. [26] l'utilizzo di IVIG e di plasmaferesi è riportato nel 35% dei casi (8/23) per ciascuna terapia. 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. Nella casistica di 64 casi pubblicata da Safa e colleghi [58], comprensiva di 14 casi retrospettivi monocentrici e 51 casi identificati dalla revisione della letteratura

(parzialmente inclusi nella revisione di Johansen et al. [26]), l'uso di IVIG e plasmateresi è riportato rispettivamente in 30 (48%) e in 28 (44%) pazienti, peraltro con differenti associazioni con i corticosteroidi. Gli Autori evidenziano un tasso di risposta ai trattamenti significativamente superiore nei pazienti trattati con IVIG o plasmateresi (con o senza associati corticosteroidi) in prima linea (18/19, 95%) rispetto ai pazienti trattati con corticosteroidi da soli (24/38, 63%). L'uso di IVIG o plasmateresi è descritto in 12 casi su 14 non responsivi ad una prima linea di corticosteroidi, senza significativa risposta in tutti e 12 i casi. In due dei tre pazienti che hanno sviluppato MG in corso del trial clinico di fase II sull'uso di pembrolizumab in tumori epiteliali timici refrattari è riportato l'uso di IVIG, in entrambi i casi in associazione a corticosteroidi, con risoluzione dell'evento avverso in 16-20 settimane [59].

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, attraverso l'analisi di 5 RCT, conclude per l'efficacia delle IVIG nei pazienti con esacerbazione di MG in atto [61]. Per quanto riguarda l'evidenza a supporto dell'uso delle plasmateresi 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 [62].

Limiti: i limiti principali degli studi riportati sono la loro natura retrospettiva nelle casistiche di pazienti con tossicità in corso di ICI, e la natura indiretta delle conclusioni che si possono trarre dalle revisioni Cochrane riportate, che analizzano trials clinici su pazienti con forme di MG non-ICI relate. Ulteriori limiti sono la frequente associazione di IVIG e plasmateresi tra loro o con ulteriori terapie, che limita la valutazione di efficacia del singolo intervento, e l'assenza di outcome specifico dei pazienti trattati con differenti interventi nel lavoro di Johansen et al. Per quanto riguarda il lavoro di Safa et al., la casistica si compone in gran parte di case reports identificati dalla letteratura, con un rilevante rischio di reporting bias che limita la significatività dei risultati riportati.

Bilancio beneficio/danno: a favore dell'utilizzo del trattamento con plasmateresi oppure IVIG nei pazienti con MG da ICI sono da considerare la relativa esperienza nelle forme non-ICI relate, la loro relativa sicurezza, la rapidità d'azione e la mancanza di evidenze sufficienti a supportare terapie alternative in

pazienti non corticoresponsivi e necessitanti ulteriori interventi. Per quanto riguarda l'applicabilità delle raccomandazioni, va inoltre considerato che sia la plasmaferesi che le IVIG presentano una minor reperibilità sul territorio rispetto alla terapia corticosteroidica.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<p>Molto bassa</p>	<p>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 [26;58-59;61-62].</p>	<p>Positiva debole</p>
<p>COI: Nessun conflitto dichiarato</p>		

Quesito 55: 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. [26] l'uso di piridostigmina è riportato nel 48% (11/23) dei casi, e nel 51% (32/61) dei casi descritti da Safa et al. [58], 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 [63].

Limiti: il limite principale delle evidenze sopra riportate è legato alla loro natura retrospettiva, all'assenza di comparazione diretta tra pazienti trattati versus quelli non trattati, ed all'assenza di dati di efficacia disponibili nelle forme ICI-relate.

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

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [26;58;63].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto di interessi		

10.3.5 Trattamento della miosite

Per i quesiti pertinenti al trattamento della miosite da ICI sono stati selezionati 11 lavori (una revisione sistematica, una revisione non sistematica, tre trials clinici e sei casistiche retrospettive).

Quesito 56: 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 retrospettiva multicentrica pubblicata da Moreira et al. [25] 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 specificati), ottenendo una completa risoluzione dei sintomi nel 47% dei casi. Nella casistica riportata da Touat et al. [32] 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 pre-trattamento: 3, mRS medio post-trattamento 0.67) e biomorale con normalizzazione dei valori di CPK entro una mediana di 44 giorni. In una case series pubblicata da Seki et al. [31] 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 raccolta multicentrica di tossicità neuromuscolari da ICI, Bruna e colleghi [6] hanno riportato 4 casi di miosite, in associazione con MG in un

caso. I tre casi di miosite isolata sono stati trattati con prednisone orale a dose di 1 mg/kg/die; il caso di miosite/MG con boli di metilprednisolone (1 g/die per 5 giorni). Due pazienti hanno dimostrato una risposta al prednisone (67%) ed il terzo caso una stabilizzazione della malattia (33%). Il paziente con miosite/MG è deceduto a causa della tossicità nonostante una seconda linea con IVIG e plasmateresi. Matas-Garcia et al. [33] hanno retrospettivamente identificato nove pazienti con diagnosi istologica di miosite da ICI. In 7 casi il trattamento di prima linea è stato metilprednisolone a dosi pulse (1-2 g/die per 3 giorni); due casi hanno ricevuto prednisone orale (1 mg/kg/die). Cinque pazienti hanno necessitato ulteriori linee di trattamento (IVIG in 5, plasmateresi in 2) e due sono deceduti a causa della complicità nonostante i trattamenti. Vermeulen et al. [64] hanno riportato nel 2020 tre casi identificati retrospettivamente di miosite da ICI (associata a miocardite in 1, a MG in 2). Il trattamento ha compreso corticosteroidi ad alte dosi in tutti i pazienti, in associazione a plasmateresi in due e ciclosporina in uno. Una risposta è riportata in due casi, mentre il terzo paziente è deceduto per complicanze infettive legate al deterioramento clinico. In una revisione non sistematica pubblicata nel 2019, Kadota et al. [65] 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. [26] 29 pazienti (inclusi tutti i 15 casi riportati da Kadota et al. [65]) 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.

Limiti: il limite principale degli studi riportati è la loro natura retrospettiva. Ulteriori limiti sono la frequente associazione dei corticosteroidi con ulteriori terapie immunomodulanti, che limita la valutazione di efficacia del singolo intervento, e l'assenza di outcome specifico dei pazienti trattati con corticosteroidi in alcuni lavori (cfr. Johansen et al.).

Bilancio beneficio/danno: A favore dell'utilizzo dei corticosteroidi sono da considerare 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moito 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 [6;25-26;31-33;64-65].	Positiva forte
Moito 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 [6;25-26;31-33;64-65].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 57: In pazienti con miosite in corso di terapia con ICI, un trattamento con IVIG o plasmaferesi è raccomandato?

Non sono stati identificati studi specifici di efficacia sul trattamento con IVIG o plasmaferesi in pazienti con miosite da ICI. Nella casistica retrospettiva multicentrica di Touat et al. [32], 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 plasmaferesi 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. [31] in 4 dei 5 pazienti con grading ≥ 4 (80%) al corticosteroidi sono state associate plasmaferesi (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, un miglioramento incompleto in 2, il mancato recupero in 1 e il decesso (a causa della concomitante miocardite) in 1. Nella casistica retrospettiva multicentrica di Moreira et al. [25] l'uso di IVIG in associazione al corticosteroidi 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. Nei due casi di severità maggiore (associazione con MG in entrambi, con miocardite in uno) dei tre pazienti con miosite da

ICI descritti da Vermeulen et al. [64] è stata utilizzata una seconda linea con plasmateresi dopo un'insufficiente risposta ai corticosteroidi ad alte dosi, con beneficio in un caso. Su sette pazienti con necessità di metilprednisolone iv nella casistica riportata da Matas-Garcia e colleghi [33], in cinque sono state associate IVIG e plasmateresi in due; un outcome specifico per i differenti trattamenti non è riportato. Nella revisione non sistematica della letteratura di Kadota et al. [65] l'uso di IVIG è riportato in 6 pazienti (40%), sempre in associazione a corticosteroidi, e in associazione ad altre terapie (plasmateresi, infliximab) in 4 pazienti; in 5 casi (83%) è riportata una risposta. Nella stessa casistica l'uso di plasmateresi 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. [26] (inclusiva anche dei casi riportati da Kadota et al. [65]), 7 pazienti (24%) sono stati trattati con IVIG e 6 (21%) con plasmateresi. Come per il trattamento corticosteroidico, 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 Medical Research Council [MRC] for Muscle Strength) significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con placebo) in un RCT in doppio cieco, in cui 15 pazienti con dermatomiosite steroide-refrattaria sono stati randomizzati a ricevere IVIG o placebo, proseguendo lo steroide [66].

L'utilizzo delle plasmateresi 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) [67]. Tale beneficio non è stato tuttavia confermato da un successivo trial clinico randomizzato e controllato su 39 pazienti [68].

Limiti: i limiti principali degli studi riportati sono la loro natura retrospettiva, l'esigua numerosità del campione e l'assenza di una comparazione diretta dell'intervento con IVIG o plasmateresi versus altro approccio nelle casistiche di pazienti con tossicità in corso di ICI, e dalla natura indiretta delle conclusioni che si possono trarre dai trials clinici su pazienti con forme non-ICI relate. Ulteriori limiti sono la frequente

associazione di IVIG e plasmaferesi tra loro o con ulteriori terapie, che limita la valutazione di efficacia del singolo intervento, e l'assenza di outcome specifico dei pazienti trattati con differenti interventi in alcuni dei lavori citati (cfr. Johansen et al., Matas-Garcia et al.).

Bilancio beneficio/danno: a favore dell'utilizzo del trattamento con plasmaferesi oppure IVIG nei pazienti con miosite da ICI sono da considerare la relativa esperienza nelle forme non-ICI relate, la loro relativa sicurezza, la rapidità d'azione e la mancanza di evidenze sufficienti ad supportare terapie alternative in pazienti non corticoresponsivi e necessitanti ulteriori interventi. Per quanto riguarda l'applicabilità delle raccomandazioni, va inoltre considerato che sia la plasmaferesi che le IVIG presentano una minor reperibilità sul territorio rispetto alla terapia corticosteroidica.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [25-26;31-33;64-68].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017; 73:1–8.
- Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, 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.
- Spain L, Walls G, Julve M, et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol*. 2017; 28(2):377-85.
- Dubey D, David WS, Reynolds KL, et al. Severe neurological toxicity of immune checkpoint inhibitors: growing spectrum. *Ann Neurol*. 2020;87(5):659-69.
- Kao JC, Liao B, Markovic SN, et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (pd-1) antibodies. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1216–22.
- Bruna J, Argyriou AA, Anastopoulou GG, et al. Incidence and characteristics of neurotoxicity in immune checkpoint inhibitors with focus on neuromuscular events: Experience beyond the clinical trials. *J Peripher. Nerv Syst*. 2020;25(2):171-77.
- Touat M, Talmasov D, Ricard D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(6):659-68.
- 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.
- Psimaras D, Velasco R, Birzu C, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: From pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24(S2):S74–85.
- Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):134.

11. Xu M, Nie Y, Yang Y, et al. Risk of neurological toxicities following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Neurologist* 2019;24(3):75-83.
12. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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):1714-68.
13. Williams TJ, Benavides DR, Patrice K-A, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer. *JAMA Neurol.* 2016;73(8):928-33.
14. Galmiche S, Lheure C, Kramkimel N, et al. Encephalitis induced by immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma: a monocentric retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2019;33(12):e440-3.
15. Sanchis-Borja M, Ricordel C, Chiappa AM, et al. Encephalitis related to immunotherapy for lung cancer: Analysis of a multicenter cohort. *Lung Cancer Amst Neth.* 2020;143:36-9.
16. Johnson DB. A case report of clonal EBV-like memory CD4+ T cell activation in fatal checkpoint inhibitor-induced encephalitis. *Nat Med.* 2019; 25(8):1243-50.
17. Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, et al. Central nervous system complications associated with immune checkpoint inhibitors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(7):772-8.
18. Mancone S, Lycan T, Ahmed T, et al. Severe neurologic complications of immune checkpoint inhibitors: a single-center review. *J Neurol.* 2018;265(7):1636-42.
19. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, et al. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro-Oncol.* 2014;16(4):589-93.
20. Kolb NA, Trevino CR, Waheed W, et al. Neuromuscular complications of immune checkpoint inhibitor therapy. *Muscle Nerve* 2018. doi:10.1002/mus.26070.
21. Chen X, Haggiagi A, Tzatha E, et al. Electrophysiological findings in immune checkpoint inhibitor-related peripheral neuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(8):1440-5.
22. Dubey D, David WS, Amato AA, et al. Varied phenotypes and management of immune checkpoint inhibitor-associated neuropathies. *Neurology* 2019;93(11):e1093-103.
23. Tanaka R, Maruyama H, Tomidokoro Y, et al. Nivolumab-induced chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking rapid-onset Guillain-Barré syndrome: a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 2016; 46(9):875-8.
24. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017;89(11):1127-34.
25. Moreira A, Loquai C, Pföhler C, et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* 2019;106:12-23.
26. Johansen A, Christensen SJ, Scheie D, et al. Neuromuscular adverse events associated with anti-PD-1 monoclonal antibodies: Systematic review. *Neurology* 2019;92(14):663-74.
27. Becquart O, Lacotte J, Malissart P, et al. Myasthenia gravis induced by immune checkpoint inhibitors. *J Immunother.* 2019;42(8):309-12.
28. Kamo H, Hatano T, Kanai K, et al. Pembrolizumab-related systemic myositis involving ocular and hindneck muscles resembling myasthenic gravis: a case report. *BMC Neurol.* 2019;19(1):184.
29. Mammen AL, Rajan A, Pak K, et al. Pre-existing antiacetylcholine receptor autoantibodies and B cell lymphopenia are associated with the development of myositis in patients with thymoma treated with avelumab, an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(1):150-2.
30. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards | Reprinted with permission from *Neurology* 2000;55:16-23.
31. Seki M. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J. Autoimmun.* 2019;100:105-13.
32. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018;91(10):e985-94.
33. Matas-García A, Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, et al. Emerging PD-1 and PD-1L inhibitors-associated myopathy with a characteristic histopathological pattern. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(2):102455.
34. Anquetil C, Salem J-E, Lebrun-Vignes B, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myositis. *Circulation* 2018;138(7):743-5.
35. Möhn N, Sühs K-W, Gingele S, et al. Acute progressive neuropathy-myositis-myasthenia-like syndrome associated with immune-checkpoint inhibitor therapy in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2019;29(4):435-40.
36. Rota E, Varese P, Agosti S, 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;14:4-5.

37. 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;96(50):e9262.
38. Takamatsu K, Nakane S, Suzuki S, et al. Immune checkpoint inhibitors in the onset of myasthenia gravis with hyperCKemia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(11):1421-7.
39. Fellner A, Makranz C, Lotem M, et al. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *J Neurooncol.* 2018;137(3):601-9.
40. Shi S, Jaoube JA, Kanwar R, et al. Neurological adverse effects due to programmed death 1 (PD-1) inhibitors. *J Neurooncol.* 2020;148(2):291-7.
41. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, 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.
42. Pollack MH, Betof A, Dearden H, 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; 29(1):250-5.
43. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1022.
44. Dolladille C, Ederly S, Sassier M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0726.
45. Boisseau W, Touat M, Berzero G, et al. Safety of treatment with nivolumab after ipilimumab-related meningoradiculitis and bilateral optic neuropathy. *Eur J Cancer* 2017; 83:28–31.
46. Delyon J, Brunet-Possenti F, Leonard-Louis S, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge in patients with immune-related myositis. *Ann Rheum Dis.* 2018;78(11):e129.
47. Tedbirt B, De Pontville M, Branger P et al. Rechallenge of immune checkpoint inhibitor after pembrolizumab-induced myasthenia gravis. *Eur J Cancer* 2019;113:72-4.
48. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;(4):CD001331.
49. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013; 12(2):157-65.
50. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016;87(14):1449-56.
51. Marchioni E, Ravaglia S, Montomoli C, et al. Postinfectious neurologic syndromes: a prospective cohort study. *Neurology* 2013;80(10):882-9.
52. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999;44(6):878-86.
53. Greenberg BM, Thomas KP, Krishnan C, et al. Idiopathic transverse myelitis: corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide. *Neurology* 2007;68(19):1614-7.
54. Absoud M, Brex P, Ciccarelli O, 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 Winch Engl.* 2017;21(31):1-50.
55. Gu Y, Menzies AM, Long GV, et al. Immune mediated neuropathy following checkpoint immunotherapy. *J Clin Neurosci* 2017; 45:14-7.
56. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;2:CD001798.
57. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9):CD002063.
58. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1):319.
59. Cho J, Kim HS, Ku BM, et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: an open-label phase II trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(24):2162-70.
60. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005;(2):CD002828.
61. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;12:CD002277.
62. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4):CD002275.

63. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD006986.
64. Vermeulen L, Depuydt CE, Weckx P, et al. Myositis as a neuromuscular complication of immune checkpoint inhibitors. *Acta Neurol. Belg.* 2020; 120(2):355-64.
65. Kadota H, Gono T, Shirai Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis: a case report and literature review. *Curr. Rheumatol Rep.* 2019;21(4):10.
66. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1993-2000.
67. Dau PC. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients. *Arch Neurol.* 1981;38(9):544-52.
68. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al. Controlled Trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1992;326(21):1380-4.

11. Tossicità cardiovascolare

11.1 Epidemiologia e quadri clinici

La tossicità cardiovascolare è una complicanza rara della terapia con ICI, ma potenzialmente fatale. Le sue manifestazioni possono essere molteplici: miocardite, pericardite, versamento pericardico, sindrome di Takotsubo, anomalie di conduzione fino al blocco atrioventricolare completo, sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco, arresto cardiaco e vasculite [1-11]. Nella presente edizione delle linee guida vengono formulate raccomandazioni sulla gestione della miocardite e della tossicità pericardica. La vasculite è affrontata nel capitolo sulla tossicità reumatologica (vedi capitolo 12).

Miocardite

La manifestazione più rilevante di tossicità cardiovascolare 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 potrebbero tuttavia rappresentare una sottostima della reale incidenza di miocardite, in quanto nell'ambito degli studi clinici 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%, arrivando fino al 2,4% nei pazienti trattati con associazione anti-PD1/anti-CTLA-4 [3]. 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 rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di miocardite [4].

La miocardite 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 miocardite 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 [1;3-5]. In circa il 50% dei casi, la miocardite può associarsi ad altri eventi avversi immuno-correlati, principalmente miosite ed epatite [1;3;5].

Le manifestazioni cliniche della miocardite comprendono scompenso cardiaco acuto, edema polmonare e, in casi severi, shock cardiogeno, insufficienza multiorgano ed aritmie ventricolari. La miocardite è gravata da una elevata mortalità. In una analisi retrospettiva di Vigilyze, database di farmacovigilanza della Organizzazione Mondiale della Sanità, la miocardite si è rivelata essere l'irAE con la mortalità più elevata (39,7%, pari a 52 dei 131 casi riportati di miocardite) [12]. Sono state descritte anche forme latenti di miocardite, caratterizzate da sintomi lievi ed aspecifici associati ad incremento della troponina, ma il loro significato clinico non è ancora del tutto noto [13].

Tossicità pericardica

La tossicità pericardica può manifestarsi con pericardite (in forma isolata o associata a coinvolgimento miocardico in un quadro di perimiocardite o miopericardite) e/o versamento pericardico fino al quadro grave di tamponamento cardiaco [4;14].

L'esatta incidenza di pericardite in corso di ICI non è nota. Una valutazione retrospettiva osservazionale del database di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Vigibase), pubblicata nel 2018 e che ha riportato 95 casi di eventi avversi del pericardio in pazienti trattati con ICI, suggerisce una insorgenza precoce di tale tossicità, con un tempo mediano alla insorgenza di 30 giorni (IQR 9-90). In questo studio, la

tossicità pericardica è stata severa nella maggior parte dei casi (81%), con mortalità del 21% [15]. Si tratta di una tossicità riportata maggiormente nei pazienti trattati con anti-PD1/anti-PDL1 rispetto a quelli trattati con anti-CTLA4, senza significative differenze in termini di incidenza tra pazienti trattati in monoterapia o con combinazioni di ICI, e nei pazienti con neoplasia polmonari [15]. A tal proposito, un recente studio retrospettivo italiano, pubblicato da Canale *et al* nel 2020, ha riportato un'incidenza non trascurabile (6.7%) di versamento pericardico in corso di trattamento con ICI in una popolazione di 60 pazienti con NSCLC [16].

11.2 Iter diagnostico

Analogamente a quanto raccomandato dalle linee guida ESMO per i pazienti oncologici candidati a trattamenti potenzialmente cardi tossici [17], prima dell'inizio della terapia con ICI il panel suggerisce di:

- valutare la presenza di eventuali fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, diabete mellito, tabagismo, obesità, dislipidemia) e patologie concomitanti a carico del sistema cardiocircolatorio
- trattare i fattori di rischio modificabili
- richiedere una consulenza cardiologica in caso di patologie del sistema cardiocircolatorio non adeguatamente controllate.

In corso di trattamento con ICI, il clinico dovrebbe mantenere una elevata attenzione al riscontro di eventuali segni e/o sintomi di nuova insorgenza. La tossicità cardiovascolare da ICI, infatti, può avere un ampio spettro di manifestazioni cliniche (aritmie, palpitazioni, dolore toracico, dispnea, segni e sintomi di scompenso cardiaco e, in casi più severi, shock cardiogeno e morte improvvisa), in alcuni casi anche senza specifici sintomi cardiovascolari ma con disturbi aspecifici quali astenia, malessere, dolori muscolari ed ipostenia, anche in assenza di sintomi cardiovascolari. In caso di nuova comparsa di sintomi e/o segni sospetti per tossicità cardiovascolare da ICI, dovrebbe essere prontamente iniziato l'appropriato iter diagnostico.

Per quanto riguarda nello specifico l'iter diagnostico della tossicità cardiovascolare (miocardite, pericardite, aritmia, alterata funzione ventricolare con scompenso cardiaco, vasculite) in corso di trattamento con ICI,

tenuto conto delle linee guida ASCO sulla tossicità da ICI, di cui viene fatto l'endorsement (vedi sezione "Scopo e obiettivi delle Linee Guida") [18], il panel suggerisce di eseguire i seguenti accertamenti:

Al basale:

- ECG a 12 derivazioni
- 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 a 12 derivazioni
- 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
- Test di ischemia inducibile (ECG da sforzo, ecostress/fisico o farmacologico, scintigrafia miocardica)
- RMN cardiaca
- Ecocolor Doppler TSA, arti superiori e inferiori (nel caso in cui si sospetti una vasculite)

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

11.3 Gestione della miocardite

La classificazione della severità della miocardite secondo NCI-CTCAE versione 5.0 è riportata in tabella 11.1 [19].

Tabella 11.1 – Classificazione della severità della miocardite secondo NCI-CTCAE v 5.0 [19]

	G1	G2	G3	G4
Miocardite	-	Sintomi per attività lieve o moderata	Sintomi al minimo sforzo o a riposo; indicato il trattamento	Conseguenze pericolose per la vita; necessità di trattamento urgente

Nell'attuale versione di NCI-CTCAE non è contemplato il grado 1 di miocardite (che nella precedente versione era invece definito come presenza di alterazioni all'ECG o incremento di biomarcatori in assenza di sintomi [20]) dal momento che, in assenza di sintomi, il solo incremento dei biomarcatori o l'evidenza di alterazioni elettrocardiografiche non dovrebbero essere considerati sufficienti per la diagnosi di miocardite.

Indipendentemente dal grading, il trattamento della miocardite da ICI si basa principalmente sulla sospensione dell'ICI e sull'impiego di steroidi. 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 può essere utile l'ospedalizzazione per un monitoraggio clinico e per il trattamento e, nei casi più severi (G3-G4), la gestione in ambiente specialistico cardiologico (reparto o unità intensiva coronarica).

Quesito 58: *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, ed uno studio retrospettivo che riporta dati sul *rechallenge* del trattamento dopo sospensione temporanea [3;21;22]. 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 cardiotossicità da ICI, di cui 42 miocarditi, tutti i casi di miocardite sono stati gestiti sospendendo il trattamento con ICI [21].

Nello studio retrospettivo pubblicato da Peleg Hasson *et al* nel 2020, su 849 pazienti trattati con ICI nel 2019 presso il Tel Aviv Sourasky Medical Center, è stata diagnosticata una miocardite in 7 pazienti, tutti gestiti con sospensione dell'ICI e terapia steroidea [22]. Tre dei 7 pazienti hanno ricevuto un *rechallenge* con ICI, associato a terapia steroidea a basse dosi e monitoraggio settimanale della troponina. Dei 3 pazienti sottoposti a *rechallenge*, 2 hanno proseguito il trattamento con ICI senza recidiva di cardiotossicità, mentre in 1 paziente si è verificata una recidiva di cardiotossicità con scompenso cardiaco conclamato, per cui il trattamento con ICI è stato definitivamente interrotto ed il paziente è deceduto dopo due mesi per progressione della patologia tumorale. Il paziente con recidiva di cardiotossicità aveva avuto una miocardite più severa (definita dagli autori di grado 3 e caratterizzata da: incremento di biomarcatori, comparsa di dispnea e dolore toracico, riduzione di nuova insorgenza della frazione di eiezione), mentre i due pazienti in cui il *rechallenge* non si è associato a recidiva della cardiotossicità avevano avuto una miocardite più lieve (definita rispettivamente: di grado 1, caratterizzata da incremento asintomatico dei biomarcatori; e di grado 2, caratterizzato da incremento dei biomarcatori e peggioramento di una dispnea pre-esistente, con già nota riduzione della frazione di eiezione). In totale, su 3 pazienti sottoposti a *rechallenge* è stato riportato un solo decesso (per progressione di malattia), mentre su 5 pazienti non sottoposti a *rechallenge* sono stati riportati 3 decessi (uno per progressione di malattia, uno per insufficienza respiratoria associata a miosite, uno per miocardite ed emorragia gastrointestinale).

Limiti: Il limite principale delle evidenze è costituito dalla natura degli studi e dalla mancanza di confronto tra la sospensione e la prosecuzione dell'ICI in caso di miocardite. Per quanto riguarda le evidenze sul *rechallenge*, i limiti principali sono rappresentati dalla loro natura retrospettiva, dalla scarsa numerosità del campione (3 pazienti sottoposti a *rechallenge* e 5 pazienti non sottoposti a *rechallenge*) che non consente di trarre conclusioni definitive, e dal bias di selezione in quanto i pazienti sottoposti a *rechallenge* erano quelli in condizioni generali migliori [22].

Bilancio beneficio/danno: 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 quindi una

raccomandazione positiva forte riguardo la sospensione del trattamento indipendentemente dal grado di tossicità. Per quanto riguarda un eventuale ripristino del trattamento con ICI dopo risoluzione della tossicità, le evidenze al momento sono estremamente limitate con un bilancio beneficio/danno incerto, per cui il *rechallenge* non andrebbe considerato come opzione di prima intenzione.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti con miocardite da ICI, la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione [3;21].	Positiva forte
Molto bassa	In pazienti con miocardite da ICI che hanno ottenuto la risoluzione dell'evento avverso, il <i>rechallenge</i> con ICI non dovrebbe essere preso in considerazione [22].	Negativa debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 59: 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;21;23].

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 [23]. 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* [21], 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 Atallah-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%). Tali dati si riferiscono tuttavia ai casi di cardiotoxicità in generale, e non nello specifico alla miocardite.

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 cardi-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).

Limiti: I limiti delle evidenze derivano dalla natura prevalentemente retrospettiva degli studi e dalla conseguente assenza di confronti randomizzati tra il trattamento con steroidi ed altri trattamenti. Inoltre, le casistiche sono eterogenee in termini di neoplasia primaria del paziente, ICI utilizzato, e schedula del trattamento corticosteroidico.

Bilancio beneficio/danno: 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 miocardite 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [3;5;21;23].	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) [3;5;21;23].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Altri trattamenti della miocardite

Sono riportati in letteratura dati estremamente limitati su altri approcci terapeutici per il trattamento dei pazienti con miocardite da ICI, comprendenti: farmaci immunosoppressori non steroidei, plasmaferesi ed immunoglobuline endovenose (IGIV). 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 [23], 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 [21], comprendente 99 casi di cardiotossicità 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 [21]. 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) 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 [24].

Infine, in una serie di casi pubblicata da Balanescu *et al* nel 2020 e costituita da tre casi di miocardite da ICI diagnosticati nel 2017 presso l'MD Anderson, tutti e 3 i pazienti sono stati trattati con IGIV, statine e colchicina (2 casi) o idrossiclorochina (1 caso). In tutti i pazienti si è verificata una risoluzione della sintomatologia e una normalizzazione della funzionalità cardiaca [25].

11.4 Gestione della tossicità pericardica

Nella tabella 11.2 è riportata la classificazione della severità della pericardite e di altre possibili alterazioni ad essa associate (versamento pericardico, tamponamento cardiaco), secondo NCI-CTCAE v. 5.0 [19].

Tabella 11.2 – Classificazione della severità della miocardite secondo NCI-CTCAE v. 5.0 [19]

	G1	G2	G3	G4
Pericardite	Paziente asintomatico, reperti ECG o obiettivi (es. sfregamento pericardico) coerenti con pericardite	Pericardite sintomatica (es. dolore toracico)	Pericardite con conseguenze fisiologiche (es. costrizione pericardica)	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente
Versamento pericardico	-	Versamento asintomatico, di entità lieve-moderata	Versamento con conseguenze fisiologiche	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente
Tamponamento cardiaco	-	-	-	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente

È importante sottolineare che pericardite e versamento pericardico sono manifestazioni cliniche non infrequenti nei pazienti oncologici, con una prevalenza riportata tra lo 0,1% e il 4%. Tali manifestazioni nel paziente oncologico in trattamento con ICI non rappresentano necessariamente una tossicità immuno-correlata, ma possono essere correlate ad altre cause quali infezioni (più frequentemente virali, meno frequentemente batteriche, inclusa la tubercolosi, e molto più raramente fungine o parassitarie), progressione tumorale a livello pericardico, patologie autoimmuni, alterazioni dismetaboliche, danni post-traumatici, o tossicità da altri farmaci antineoplastici o da radioterapia.

Le raccomandazioni che seguono si applicano esclusivamente al trattamento della tossicità pericardica immuno-correlata, mentre per pericardite da altre cause si deve far riferimento alle principali linee guida cardiologiche su questo argomento [14].

Quesito 60: *In pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI, che sviluppano tossicità pericardica (pericardite, versamento pericardico di nuova insorgenza o tamponamento cardiaco) immuno-corelata, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?*

Saade *et al* hanno pubblicato nel 2019 una serie di casi (n=3) associati ad una revisione della letteratura di case reports, per un totale di 16 casi di tossicità pericardica in corso di terapia con nivolumab. Questa raccolta di casi rappresenta al momento la più ampia disponibile in letteratura [26]. Di questi 16 casi, 10 pazienti (63%) hanno interrotto definitivamente l'ICI, 4 (25%) hanno sospeso temporaneamente l'ICI e sono

stati successivamente sottoposti a *rechallenge* senza recidiva di pericardite, 2 (13%) hanno proseguito il trattamento con ICI. È stato necessario un trattamento del versamento con pericardiocentesi in 11 pazienti (69%) pazienti, finestra pericardica in 5 pazienti (31%) e drenaggio chirurgico in 2 pazienti (13%). Inoltre, 7 pazienti (44%) hanno ricevuto trattamento steroideo e 2 pazienti (13%) colchicina. Il versamento pericardico si è risolto in 12 pazienti (75%) ed è recidivato in 3 pazienti (19%), mentre un paziente è morto per arresto cardiaco.

Limiti: I limiti principali delle evidenze derivano dalla natura dello studio (raccolta retrospettiva di casi e revisione non sistematica della letteratura), dalla mancanza di rilevanti informazioni quali l'associazione tra la sospensione del trattamento con ICI e la risoluzione della tossicità pericardica, o l'associazione tra grading e decisione del clinico di interrompere il trattamento. Inoltre, dal momento che tutti i pazienti sono stati trattati con lo stesso ICI, possono esserci problemi di trasferibilità dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: Pur in presenza di un livello di evidenza molto basso, considerato il buon tasso di risoluzione del versamento riportato nella revisione sopra citata (75%) e che la maggior parte dei pazienti aveva sospeso temporaneamente o definitivamente il trattamento con ICI, il panel ritiene che nei casi di pericardite G3-G4, versamento pericardico G2 di grado moderato (10-20 mm in telediastole) o severo (oltre 20 mm in telediastole) [27], versamento pericardico G3-G4, o tamponamento cardiaco vada privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, esprimendo quindi una raccomandazione positiva forte riguardo la sospensione del trattamento con ICI.

Nei casi di tossicità più lieve quali pericardite G1-G2 o versamento pericardico G2 di grado minimo (versamento visibile solo in sistole) o di grado lieve (<10 mm in telediastole) [27], pur in assenza di evidenze specifiche, il panel ritiene ragionevole la prosecuzione del trattamento con ICI in pazienti selezionati (tenendo conto delle condizioni generali, dello stato di malattia e della risposta della malattia al trattamento con ICI); in tal caso, si suggerisce un monitoraggio clinico frequente con valutazione ecocardiografica periodica (ogni 2-4 settimane o con tempistiche concordate con il cardiologo in base al quadro clinic), procedendo a sospensione dell'ICI in caso di peggioramento del grado di severità dell'evento avverso.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	In pazienti con pericardite immuno-correlata G1-G2 o con versamento pericardico G2 di entità minima o lieve, la sospensione del trattamento con ICI non dovrebbe essere presa in considerazione. <i>In caso di prosecuzione del trattamento con ICI si suggerisce un frequente monitoraggio clinico ed ecocardiografico</i>	Negativa debole
Molto bassa	In pazienti con pericardite immuno-correlata G3-G4, con versamento pericardico immuno-correlato G2 di entità moderata/severa, versamento pericardico G3-G4, o tamponamento cardiaco immuno-correlati, la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione [26].	Positiva forte
Molto bassa	In pazienti con tossicità pericardica immuno-correlata G2-G4, dopo la risoluzione completa dell'evento avverso, un eventuale <i>rechallenge</i> con ICI può essere preso in considerazione [26]	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Quesito 61: In pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI, che sviluppano pericardite, versamento pericardico o tamponamento cardiaco immuno-correlati, la terapia steroidea è raccomandata?

Nella già citata revisione di Saade *et al*, pubblicata nel 2019, e comprendente 16 casi di tossicità pericardica, in 7 casi (44%) è stata somministrata terapia steroidea. Inoltre, è stato necessario un trattamento del versamento con pericardiocentesi in 11 pazienti (69%) pazienti, finestra pericardica in 5 pazienti (31%) e drenaggio chirurgico in 2 pazienti (13%). Il versamento pericardico si è risolto in 12 pazienti (75%) ed è recidivato in 3 pazienti (19%), mentre un paziente è morto per arresto cardiaco [26].

Nella già citata revisione di Mir *et al*, pubblicata nel 2018 e comprendente 99 casi di cardiotoxicità [21], erano inclusi 15 casi di tossicità pericardica. In questa revisione sono state riportate 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%). Tali dati si riferiscono tuttavia ai casi di cardiotoxicità in generale, e non nello specifico alla tossicità pericardica.

Limiti: I limiti principali derivano dalla natura degli studi, dalla mancanza di rilevanti informazioni quali l'associazione tra terapia steroidea ed outcome, ed il confronto tra terapia steroidea e altri approcci terapeutici.

Bilancio beneficio/danno: Pur in presenza di un livello di evidenza molto basso, non essendo disponibili valide alternative terapeutiche e considerata la possibile letalità della tossicità pericardica, in caso di pericardite sintomatica o versamento pericardico il panel esprime una raccomandazione positiva forte riguardo l'utilizzo dei corticosteroidi. Nella maggior parte dei casi descritti in letteratura è stato utilizzato prednisone (1 mg/kg/die), pertanto la posologia suggerita è prednisone o steroide equivalente 1 mg/kg/die, con successivo lento scalaggio dopo risoluzione della tossicità.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti che sviluppano pericardite G2-G4, versamento pericardico G2 di entità moderata, versamento pericardico G3-G4 o tamponamento cardiaco in corso di terapia con ICI, la terapia steroidea (prednisone 1 mg/kg/die) dovrebbe essere presa in considerazione [21;26].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 62: *In pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI, che sviluppano pericardite o versamento pericardico immuno-correlati, la terapia con aspirina/FANS e colchicina è raccomandata?*

Aspirina/FANS e colchicina sono raccomandati nelle linee guida dell'European Society of Cardiology per il trattamento della pericardite acuta o recidivante, e per il trattamento del versamento pericardico se associato ad infiammazione sistemica; la colchicina non è raccomandata in caso di insufficienza renale [14].

Non ci sono tuttavia studi specifici che hanno valutato il ruolo di tali agenti nel trattamento di pericardite e versamento pericardico immuno-correlati. Shaheen *et al* hanno pubblicato nel 2018 il caso di un paziente affetto da NSCLC che ha sviluppato un versamento pericardico G3 senza tamponamento cardiaco in corso di terapia con nivolumab; il paziente è stato gestito con somministrazione di fluidi endovena per il sostegno del circolo, terapia steroidea e colchicina, ottenendo una completa risoluzione del versamento dopo 4 settimane, ma vi è stata poi una recidiva del versamento dopo la sospensione dello steroide [28].

Limiti: I limiti sono dovuti alla natura stessa delle evidenze rappresentate da un case report trattato con colchicina, per cui non si possono derivare conclusioni sul ruolo della colchicina nella gestione della tossicità pericardica immuno-correlata.

Bilancio beneficio/danno: I bilancio tra beneficio/danno di un trattamento con aspirina/FANS o colchicina in caso di tossicità pericardica immuno-correlata resta incerto. Ciononostante, derivando le evidenze disponibili sul trattamento di pericardite acuta e versamento pericardico non immuno-correlati e considerando l'ampia disponibilità ed il profilo di sicurezza favorevole di tali farmaci, il panel suggerisce di considerarne l'impiego in caso di tossicità lieve (pericardite G1-G2 o versamento pericardico di lieve entità).

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti con pericardite immuno-correlata G1-G2 o versamento pericardico immuno-correlato di entità lieve, una terapia con aspirina/FANS e colchicina può essere presa in considerazione [27].	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 63: *In pazienti con versamento pericardico emodinamicamente significativo (G3-G4) o tamponamento cardiaco in corso di terapia con ICI, la pericardiocentesi è raccomandata?*

Nello studio retrospettivo pubblicato da Palaskas *et al* nel 2019 [29] sono stati inclusi pazienti oncologici trattati dal 2015 al 2017 con terapia antitumorale sistemica al MD Anderson Cancer Center, con ICI (3966 pazienti) o senza ICI (82517). Tra i 3966 pazienti trattati con ICI è stata eseguita pericardiocentesi in 14 pazienti (0.35%), di cui 1 ha avuto necessità di una ulteriore pericardiocentesi per recidiva del versamento. Tra gli 82517 pazienti non trattati con ICI è stata eseguita pericardiocentesi in 122 pazienti (0.11%), di cui 13 hanno avuto necessità di ulteriore pericardiocentesi per recidiva del versamento. Non vi sono state differenze significative in termini di sopravvivenza tra i pazienti sottoposti a pericardiocentesi che erano stati trattati con ICI e quelli trattati senza ICI.

Nella già citata revisione di Saade *et al*, comprendente 16 casi di tossicità pericardica, 11 pazienti (69%) sono stati sottoposti a pericardiocentesi, 5 pazienti (31%) a finestra pericardica e 2 pazienti (13%) a

drenaggio chirurgico. Inoltre, 7 pazienti (44%) hanno ricevuto trattamento steroideo e 2 pazienti (13%) colchicina. Il versamento pericardico si è risolto in 12 pazienti (75%) ed è recidivato in 3 pazienti (19%), mentre un paziente è morto per arresto cardiaco.

Limiti: I limiti delle evidenze derivano dalla natura retrospettiva degli studi e dalla mancanza di rilevanti informazioni quali dati di confronto tra pericardiocentesi ed altri approcci terapeutici in relazione all'outcome dei pazienti.

Bilancio beneficio/danno: Pur in presenza di un basso livello di evidenze, in presenza di un versamento pericardico emodinamicamente significativo che pone a rischio di vita il paziente, il panel ritiene fortemente raccomandata l'esecuzione di una pericardiocentesi e/o altre procedure invasive per il trattamento del versamento pericardico. La pericardiocentesi, oltre che migliorare rapidamente l'emodinamica del paziente, è una procedura utile dal punto di vista diagnostico per chiarire meglio la natura del versamento stesso.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti che sviluppano versamento pericardico emodinamicamente significativo (G3-G4) o tamponamento cardiaco in corso di terapia con ICI, la pericardiocentesi dovrebbe essere presa in considerazione [28].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-55.
2. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet.* 2018;391(10124):933.
3. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755-64.
4. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):e447-58.
5. Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation.* 2017;136(21):2085-7.
6. Yamaguchi S, Morimoto R, Okumura T, et al. Late-onset fulminant myocarditis with immune checkpoint inhibitor nivolumab. *Can J Cardiol.* 2018;34(6):812.
7. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016;60:210-25.

8. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:50.
9. Agrawal N, Khunger A, Vachhani P, et al. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: case series and review of the literature. *Case Rep Oncol*. 2019;12(1):260-76.
10. Ederhy S, Cautela J, Ancedy Y, et al. Takotsubo-like syndrome in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1187-90.
11. Tomita Y, Sueta D, Kakiuchi Y, et al. 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;28(11):2893-5.
12. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-1728. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1792.
13. Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):91.
14. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-64.
15. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579-89.
16. Canale ML, Camerini A, Casolo G, et al. Incidence of pericardial effusion in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving immunotherapy. *Adv Ther*. 2020;37(7):3178-84.
17. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90.
18. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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):1714-68.
19. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda: National Cancer Institute; 2010. Available from: National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda: National Cancer Institute; 2010.
20. Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, et al. Cardiac complications associated with checkpoint inhibition: a systematic review of the literature in an important emerging area. *Can J Cardiol*. 2018;34(8):1059-68.
21. Peleg Hasson S, Salwen B, Sivan A, et al. Re-introducing immunotherapy in patients surviving immune checkpoint inhibitors-mediated myocarditis. *Clin Res Cardiol*. 2020;15.
22. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(6):1527-57.
23. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40.
24. Balanescu DV, Donisan T, Palaskas N, et al. Immunomodulatory treatment of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis: Pathway toward precision-based therapy. *Cardiovasc Pathol*. 2020;47:107211.
25. Saade A, Mansuet-Lupo A, Arrondeau J, et al. Pericardial effusion under nivolumab: case-reports and review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):266. doi: 10.1186/s40425-019-0760-4. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2019 Dec 2;7(1):335.
26. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):965-1012.
27. Shaheen S, Mirshahidi H, Nagaraj G, et al. Conservative management of nivolumab-induced pericardial effusion: a case report and review of literature. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7:11.
28. Palaskas N, Morgan J, Daigle T, et al. Targeted cancer therapies with pericardial effusions requiring pericardiocentesis focusing on immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol*. 2019;123(8):1351-7.

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. Molti autori sottolineano la necessità di una collaborazione fra specialisti oncologici e reumatologi fin dalla comparsa dell'irAE reumatologico per ottimizzare la gestione clinica di tale evento.

12.1 Epidemiologia

La tossicità reumatologica in corso di immunoterapia presenta un'incidenza molto variabile a seconda delle casistiche considerate, risultando tuttavia non infrequente, stimabile approssimativamente intorno al 10% dei pazienti trattati, e viene osservata più frequentemente con gli anti PD-1/PD-L1 e con la combinazione di anti PD-1 e anti CTLA-4 [1-7]. 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 e casi sporadici di sclerosi sistemica, ischemia digitale, sarcoidosi e nefrite lupica. Le sindromi descritte rispecchiano solo parzialmente le classiche malattie reumatiche, distinguendosi da esse per alcune caratteristiche, tra cui una diversa distribuzione tra i generi, un maggior potenziale erosivo articolare e una minor sieropositività autoanticorpale [1;6;7].

Il dato di incidenza di tossicità reumatologica ricavabile dai trial 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%, di sindrome secca dal 3 al 24% e di mialgie dal 2 al 21% [1]. Informazioni derivate da numerosi studi osservazionali, sia retrospettive che prospettive, mostrano un'incidenza di eventi reumatologici variabile tra il 1,5% e il 22%, suggerendo una sottostima degli irAE reumatologici nei trials clinici [2-5;7;10;11].

Il tempo di esposizione a ICI prima della comparsa di un irAE reumatologico è molto variabile, andando da pochi giorni dopo il primo ciclo di immunoterapia fino a 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 irAE per il fatto di poter persistere a lungo, anche dopo la sospensione dell'immunoterapia [12].

Ad oggi sono disponibili pochi dati di prevalenza di eventi immunomediati o riattivazione di malattia in soggetti con pre-esistente malattia autoimmune, in quanto tali pazienti sono stati finora esclusi dai trial clinici. Una revisione sistematica della letteratura ha identificato complessivamente 123 pazienti con cancro e pregressa malattia autoimmune trattati con ICI; di questi, complessivamente il 50% presentava una riattivazione della sottostante malattia autoimmune e il 34% manifestava un irAE de novo [9]. Un recente studio retrospettivo condotto in Francia ha incluso 112 pazienti con pre-esistente malattia autoimmune, seguiti per un periodo medio di 8 mesi; circa ¼ dei pazienti stava assumendo una terapia immunosoppressiva all'inizio del trattamento con ICI. Un flare della pre-esistente malattia autoimmune o un irAE de novo avvenivano complessivamente nel 71% dei pazienti (47% dei pazienti presentavano un flare e 42% un irAE de novo), confermando un elevato rischio di immunotossicità in questi pazienti; tuttavia nel 79% dei casi l'evento è stato gestito senza discontinuazione della terapia con ICI. Lo stesso studio ha mostrato globalmente tassi di risposta oncologica migliori rispetto a quelli ottenuti nei trial clinici [13]. Sulla scorta di tali dati, una recente task force suggerisce che in pazienti con pregressa malattia autoimmune la terapia con ICI non è controindicata a priori, ma necessita di un'adeguata informazione del paziente e di uno stretto

monitoraggio clinico. Tale processo decisionale va condiviso tra l'oncologo, il reumatologo e il paziente. Il regime immunosoppressivo all'avvio di ICI dovrebbe essere il più basso possibile [7].

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;4-6;14]. La miosite è rara ma può essere severa e potenzialmente fatale, potendo esitare in rabdomiolisi e miocardite, che rappresenta un irAE ad elevata mortalità. 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 altre sindromi reumatiche, fra le quali: artralgie e mialgie non meglio specificate; sinovite simmetrica sieronegativa remittente con pitting edema (RS3PE); tenosinoviti; entesiti; condizioni muscoloscheletriche non infiammatorie e osteoartrosi [2;3;5;14-18]. Nelle presenti linee guida non sono state considerate le artralgie a carattere meccanico.

Accanto a manifestazioni muscolo-scheletriche sono state riportate, con minor frequenza, sindromi sistemiche, tra le quali la più frequente è la sindrome secca [1;14;19;20]. Essa si caratterizza principalmente per la xerostomia, meno frequentemente per la xeroftalmia, e può accompagnarsi a manifestazioni extraghiandolari, tra cui l'impegno cutaneo, polmonare e neurologico (SNP). Un recente studio retrospettivo multicentrico su 26 pazienti con sindrome secca ICI indotta ha evidenziato una predominanza nel sesso maschile, una maggior frequenza di coinvolgimento extraghiandolare ed una minor frequenza di autoanticorpi (50% ANA, 20% Ro/SS-A, 9% FR, 8% La/ss-B) rispetto alla sindrome di Sjögren classica [19]. Un secondo studio ha dimostrato come la sindrome secca ICI-indotta compaia in genere acutamente, entro i primi 3 mesi di terapia; sul piano istologico si caratterizza per un danno epiteliale con distruzione acinare mediato da linfociti T-citotossici, che si discosta dall'infiltrato tipico della Sindrome di Sjögren. In nessun paziente si è osservato un pieno recupero della funzione salivare [20].

Sono inoltre state segnalate ulteriori sindromi sistemiche, fra cui: sarcoidosi; sindromi sclerosi sistemica-like (generalmente autoanticorpi-negative e con bassa prevalenza del fenomeno di Raynaud); sindromi lupus-like principalmente riferibili a lupus cutaneo, con un'unica segnalazione di nefrite lupica [7].

Nell'ambito della tossicità reumatologica vengono descritte inoltre diverse forme di vasculite, tra cui le vasculiti dei grossi vasi, le vasculiti isolate del sistema nervoso centrale e periferico e la granulomatosi con poliangeite [8;21].

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, psoriasi. E' infrequente il riscontro di positività dell'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 secca 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 [1-6;10;11;14-17].

La gravità segue la definizione per gradi secondo i criteri del NCI-CTCAE versione 5.0 [22] (Tabella 12.1).

Tabella 12.1 – Classificazione della gravità dell’artropatia infiammatoria (secondo NCI-CTCAE 5.0 [20]) e della sindrome “polymyalgia-like” (secondo quanto riportato dalle linee guida ASCO del 2018 [23])

	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) [23], 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. Ciò è suggerito anche da recenti raccomandazioni sul management della tossicità reumatologica [7].

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 tipicamente un significativo rialzo degli indici di flogosi, ma vengono descritte sindromi PMR-like con indici di flogosi assenti; FR e ACPA sono negativi; la creatin-kinasi (CPK) è in range di normalità, elemento che differenzia questa condizione dalla miosite; analogamente indagini di RMN e EMG non mostrano alcuna alterazione [1;3;5;7;10;11].

Non esiste un grading specifico della sindrome “polymyalgia-like” nel NCI-CTCAE [22]. Pertanto, per tale evento avverso, in questa linea guida si fa riferimento alla definizione del grading riportata dalle linee guida ASCO [23] (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) [23], 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. Ciò è suggerito anche da recenti raccomandazioni sul management della tossicità reumatologica [7].

Vasculiti

Le informazioni disponibili sulle vasculiti secondarie all'uso di ICI derivano principalmente da case reports e da due revisioni sistematiche della letteratura [8;21]. 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 anche vasculiti dei piccoli e medi vasi, tra cui vi sono segnalazioni di vasculiti ANCA-associate tipo granulomatosi con poliangite e granulomatosi eosinofila con poliangite. 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 [8].

Per la classificazione della gravità delle vasculiti si può far riferimento a NCI-CTCAE v. 5.0 [22] (Tabella 12.4)

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 medico	Sintomi severi, intervento medico	Conseguenze pericolose per la vita; evidenza di ischemia periferica o viscerale; indicato intervento urgente

12.3 Gestione della tossicità reumatologica

I dati che abbiamo a disposizione riguardo la gestione della tossicità reumatologica derivano principalmente 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 64: *Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?*

Ad oggi non esistono trial randomizzati che forniscano indicazioni sulla sospensione dell’immunoterapia e/o sull’introduzione di un trattamento immunosoppressivo alla comparsa di un irAE reumatologico. Le evidenze disponibili derivano in gran parte da case series e studi retrospettivi, nei quali non è sempre indicato il processo decisionale che ha guidato la scelta di mantenere o sospendere ICI ed è arduo ricavare il dato relativo a sospensioni temporanee dell’immunoterapia. A ciò va aggiunto un progressivo mutamento nell’atteggiamento terapeutico, che ha visto un maggior ricorso alla terapia immunomodulante o immunosoppressiva ed una progressiva riduzione del tasso di sospensione dell’immunoterapia, in particolare per gradi più bassi di tossicità.

Belkhir R. 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. 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 [10].

Nello studio retrospettivo condotto da Buder-Bakhaya K. 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 C. 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 [11].

Altri lavori riportano tassi di sospensione dell'immunoterapia variabili, a seconda della gravità dell'immunotossicità. La sospensione veniva considerata per gradi di tossicità ≥ 2 e nei casi in cui non si riusciva a ridurre lo steroide $< 10\text{mg/die}$ [8;15-16;24-25].

Nelle recenti raccomandazioni EULAR si afferma che la decisione di sospendere o proseguire l'immunoterapia dovrebbe tener conto della severità della tossicità reumatologica, del tipo di trattamento immunosoppressivo necessario per gestire l'irAE, della risposta oncologica e delle prospettive future di trattamento oncologico, in un processo decisionale condiviso con il paziente [7].

Limiti: si tratta di evidenze provenienti principalmente da studi retrospettivi. Le motivazioni che hanno portato alla sospensione temporanea o persistente dell'immunoterapia non sono sempre chiaramente esplicitate nel testo e si fondano sia su considerazioni relative al grado di tossicità sia sulla risposta oncologica al momento dello sviluppo di tossicità; ciò non ha consentito pertanto di ottenere un dato univoco relativo alla sospensione motivata dalla sola tossicità. Mancano studi prospettici disegnati ad hoc.

Bilancio beneficio/danno: Nonostante il livello basso della qualità delle evidenze a sostegno della sospensione dell'ICI, le attuali evidenze scientifiche appaiono sufficienti per esprimere una raccomandazione

negativa forte contro la sospensione del trattamento per tossicità di grado 1. In caso di tossicità 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado 1, la sospensione del trattamento non deve essere presa in considerazione [2;7-8;10-11;15-16;24-25].	Negativa forte
Bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado ≥ 2 la sospensione dell'immunoterapia dovrebbe essere presa in considerazione [2;7-8;10-11;15-16;24-25].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 65: *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. 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 [2].

Nello studio prospettico di Kostine M et al, 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 [15]. 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].

Limiti: le evidenze si basano principalmente su studi di natura retrospettiva e su un unico lavoro prospettico, il cui limite principale è rappresentato da un bias di codifica della tossicità reumatologica, che è stata ricavata da questionari compilati dal paziente e che non è stata ben caratterizzata né in termini di classificazione clinica né di severità.

Bilancio beneficio/danno: Pur con i limiti legati al livello basso della qualità delle evidenze, il panel si è espresso a favore dell'utilizzo di FANS o di trattamenti infiltrativi e/o fisioterapici nella gestione della tossicità reumatologica di grado 1, anche in considerazione della facilità di accesso, della maneggevolezza e della relativa sicurezza nell'utilizzo a breve termine. Va considerato attentamente il potenziale danno a livello gastrico, renale, ematologico dei FANS nell'uso a medio-lungo termine.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 [2-3;5;15].</p> <p><i>Il trattamento con FANS va proseguito per un periodo limitato e sospeso rapidamente se non efficace.</i></p>	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 66: *Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppano un irAE muscoloscheletrico di grado 2-3, la terapia corticosteroidica è raccomandata?*

In caso di inefficacia di trattamenti sintomatici o infiltrativi, numerose evidenze suggeriscono il ricorso al trattamento con glucocorticoidi per via sistemica; la dose e la via di somministrazione andranno decise in base alla tipologia e alla severità dell'evento avverso e il dosaggio andrà ridotto alla dose minima efficace.

Tali dati provengono principalmente da studi retrospettivi con casistica modesta. Sono state utilizzate 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;9-11;14-17;26-30]. Per manifestazioni come la sindrome secca, in assenza di manifestazioni extraghiandolari, il cortisone risulta scarsamente efficace e non è raccomandato.

Nello studio di Belkhir et al., su 6 pazienti con poliartrite ICI-relata, 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 [10].

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 [14].

Nella revisione di Pundole et al. sono stati identificati 90 casi con artrite infiammatoria o sindrome correlata, fra cui 10 casi di artrite reumatoide. 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 + DMARD (metotrexato, sulfasalazina, idrossiclorochina, o leflunomide), ottenendo il miglioramento o la risoluzione dei sintomi, generalmente mantenendo la terapia con ICI, che è stata sospesa in 3 soli casi [28].

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 [29].

Mooradian et al. 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 DMARD (idrossiclorochina e 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 [15].

In relazione al possibile impatto degli steroidi sulla risposta anti-tumorale, la letteratura fornisce dati di sicurezza per dosaggi di prednisone <10mg/die [16], mentre dati pre-clinici e clinici retrospettivi mostrano come i glucocorticoidi a dosaggi superiori a 10mg/die impattino significativamente sulla attivazione e sulla capacità di killing dei linfociti infiltranti il tumore [31] e sull'outcome clinico in pazienti che lo assumevano al basale [32]. Una recente task force ha pertanto suggerito di limitare l'utilizzo di boli o steroidi ad alto dosaggio alle condizioni life-threatening quali ad esempio la miosite, raccomandando negli altri casi un rapido tapering degli steroidi a dosi < 10mg/die (equivalenti di prednisone) e favorendo ove possibile il ricorso a farmaci steroide-risparmiatori [7].

Limiti: nel complesso si tratta di evidenze provenienti da studi retrospettivi e con casistica limitata; il regime di trattamento steroideo (dose e durata) non è standardizzato, variando ampiamente tra i diversi studi e nei singoli pazienti di uno stesso studio; in alcuni studi il dosaggio steroideo non viene riportato. Nessuno studio è stato disegnato per confrontare due approcci terapeutici diversi (con e senza steroide). Altro limite è legato alla disomogeneità di presentazione clinica della tossicità muscoloscheletrica, che comprende condizioni maggiormente responsive allo steroide rispetto al altre.

Bilancio beneficio/danno: nonostante il basso livello della qualità delle evidenze disponibili a sostegno della terapia steroidea per il trattamento della tossicità muscoloscheletrica di grado 2-3, il panel ritiene fortemente raccomandato l'utilizzo degli steroidi alla dose minima efficace, tenuto anche conto della facile reperibilità e maneggevolezza del loro impiego nel breve termine. Vanno soppesati attentamente i potenziali eventi avversi degli steroidi nell'utilizzo a medio-lungo termine, in termini di danno osteometabolico, glicometabolico, cardiovascolare. Vanno inoltre considerate le alternative terapeutiche riportate in letteratura nei pazienti refrattari o con ricaduta al decalage dello steroide.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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/die di prednisone o equivalenti dovrebbe essere presa in considerazione [2-7;9-11;14-17;26-32].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 67: *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?*

Nei pazienti con insufficiente risposta a dosi accettabili di glucocorticoidi o per i quali non è possibile ridurre il dosaggio di steroide < 10 mg/die (equivalenti di prednisone) dovrebbe essere considerata l'introduzione di un farmaco immunosoppressore. In letteratura è riportato frequentemente l'utilizzo di DMARD convenzionali sintetici (csDMARD); il più utilizzato è metotrexato, seguito da idrossiclorochina e sulfasalazina, sia in monoterapia che in combinazione. Il metotrexato trova impiego anche in prima linea in associazione agli steroidi [2-6;9-11;14-18;25-28;33]. Nel primo studio di coorte che ha riportato l'utilizzo di metotrexato nel trattamento della poliartrite ICI-indotta refrattaria agli steroidi, metotrexate ha permesso di ottenere la remissione clinico-ecografica dell'artrite in 6/6 pazienti e non ha presentato problemi di safety a lungo termine; non vi è stato un impatto negativo sulla risposta oncologica e nessun paziente ha avuto necessità di interrompere definitivamente l'immunoterapia [17]. Numerose case series successive e il recente studio prospettico di Braaten TJ et al hanno confermato l'utilità dei farmaci immunomodulanti nella gestione della tossicità muscoloscheletrica e hanno confermato l'assenza di un loro impatto negativo sulla risposta

oncologica [12]. Alla luce delle numerose evidenze scientifiche una task force ha recentemente asserito che i csDMARD dovrebbero essere presi in considerazione in pazienti con irAE muscoloscheletrici refrattari allo steroide [7]. È stata segnalata una più alta proporzione di reazioni da ipersensibilità con la sulfasalazina nel contesto della tossicità muscoloscheletrica ICI-indotta [7].

In letteratura vi sono evidenze crescenti dell'utilizzo di DMARD biologici in pazienti con tossicità muscoloscheletrica severa [6-7;11;14;25;29-30;34-35]. Nella revisione contestualizzata di Leipe J et al emerge come un quinto dei pazienti con artropatia infiammatoria ICI-relata ha avuto necessità di passaggio a DMARD convenzionali, mentre un decimo ha richiesto l'introduzione di un DMARD biologico (bDMARD), quale un inibitore del TNF alfa o dell'IL-6 [34]. Entrambi questi bDMARD non risultano contrastare l'effetto antitumorale degli ICI; vi sono evidenze preliminari in modelli animali di melanoma e cancro colonrettale che il blocco del TNF e dell'IL-6 in presenza di un anti-PD-1 porterebbe ad un aumentato effetto antitumorale e vi sono dei trial in corso di associazione ab initio (NCT03293784, NCT03601611). Al contrario, viene sconsigliato in linea teorica l'utilizzo di abatacept per l'effetto biologico opposto a quello di ipilimumab e vi è un alert sull'utilizzo dell'anticorpo monoclonale inibitore dell'IL-17 (secukinumab) legato ad una segnalazione di riattivazione di cancro del colon metastatico. Le sindromi PMR-like rispondono nella maggior parte dei casi allo steroide, al dosaggio medio di 15-20 mg/die (equivalenti di prednisone); nei casi refrattari sono stati utilizzati con successo metotrexato e l'anticorpo monoclonale anti IL-6 (tocilizumab) [34]. Anche nello studio prospettico di Braaten TJ et al l'utilizzo di Infliximab con un follow up medio di 9 mesi non risulta aver impattato l'outcome oncologico [12]. Tali osservazioni sono supportate da dati pre-clinici che indicano una minor influenza di infliximab sulla attivazione T cellulare e sulla capacità di killing dei linfociti infiltranti il tumore rispetto agli steroidi [31]. In Italia questi farmaci non sono approvati per il trattamento degli irAEs, pertanto non possono essere oggetto di raccomandazione e il loro impiego nell'ambito della tossicità da immunoterapia è da ritenersi off-label.

Per le sindromi reumatologiche ICI-relate di tipo sistemico vi sono segnalazioni sporadiche di utilizzo di DMARD. Nei pazienti con sindrome secca non viene indicato l'utilizzo di DMARD, a meno di interessamenti extraghiandolari. Sono stati utilizzati idrossiclorochina o metotrexato in case report di

vasculite leucocitoclastica, lupus ICI-indotto, sclerodermia-like syndrome e sarcoidosi. Segnalati casi di sclerodermia-like syndrome trattati con micofenolato mofetile [7].

Limiti: la maggior parte delle evidenze proviene da studi retrospettivi osservazionali, con casistica limitata; esistono ad oggi solo due studi prospettici al riguardo.

Bilancio beneficio/danno: nonostante il basso livello della qualità delle evidenze a sostegno dell'impiego di DMARD convenzionali nei pazienti con tossicità muscoloscheletrica di grado > 2 non responsiva a terapia steroidea, il panel si è espresso fortemente a favore della raccomandazione, tenuto conto principalmente dell'effetto steroid-sparing di tali trattamenti e tenuto conto anche dei dati di sicurezza, sia in termini di tossicità diretta che di potenziale interferenza con la risposta oncologica, che giungono da numerosi studi.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado ≥ 2 e che non rispondano alla terapia corticosteroidica o che richiedano dosi ≥ 10 mg/die di prednisone (o equivalenti), l'impiego di DMARD tradizionali (come ad es. il metotrexato) dovrebbe essere preso in considerazione [2-7;9-12;14-18;25-30;33-35].	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 68: Nei pazienti che sospendono il trattamento con ICI per irAE muscoloscheletrico, il *rechallenge* con ICI dopo risoluzione dell'evento avverso è raccomandato?

Pochi lavori si sono focalizzati sul tema del *rechallenge* dopo risoluzione di un evento avverso immuno-relato.

Nello studio retrospettivo di Simonaggio A et al. sono stati inclusi 93 pazienti con un pregresso irAE di grado >2, al fine di valutare l'incidenza di recidiva dopo *rechallenge* con anti-PD-1/PD-L1. 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, 22 pazienti (pari al 55% dei pazienti ritrattati) presentavano un nuovo irAE, la cui gravità era generalmente sovrapponibile al primo evento. Tra i 6 pazienti con un primo irAE reumatologico (definito come artralgie) sottoposti a *rechallenge*, 5 presentavano una recidiva dello

stesso evento avverso (di cui 2 anche un diverso irAEs) e un paziente presentava un evento avverso di altra natura [35].

Nella revisione di Steven NM et al si afferma che, pur non essendovi dati relativi al tasso di recidiva di un irAE reumatologico dopo rechallenge, quest'ultimo può essere preso in considerazione tranne nei casi di tossicità life-threatening, dove è rigorosamente sconsigliato. Viene segnalato tuttavia che, in una cohorte di pazienti con NSCLC in stadio avanzato, PFS e OS miglioravano dopo rechallenge solo nei pazienti che non avevano ottenuto una risposta oncologica al momento dell'insorgenza dell'irAE, ma non nei pazienti con una precoce risposta tumorale. La decisione in merito al rechallenge dovrebbe pertanto essere sempre individualizzata e dovrebbe tener conto della risposta oncologica al momento della comparsa di tossicità, risposta che può perdurare a lungo anche dopo sospensione dell'immunoterapia [36].

Limiti: Le evidenze disponibili sono molto poche e basate su studi retrospettivi, con importanti bias di selezione dei pazienti sottoposti a rechallenge e in assenza di dati precisi relativi al rechallenge dopo irAE di natura reumatologica.

Bilancio beneficio/danno: Questi dati sembrano suggerire la possibilità di riprendere il trattamento alla risoluzione dell'irAE. Tale decisione implica tuttavia un attento bilancio fra rischi e benefici, considerato anche che i pazienti possono mantenere a lungo la risposta oncologica dopo l'interruzione dell'immunoterapia. L'opzione del rechallenge va pertanto discussa con il singolo paziente, tenendo in considerazione lo stato della malattia, le alternative terapeutiche disponibili e le preferenze del paziente.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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) [35-36].	Positiva debole
	COI: Nessun conflitto dichiarato	

Quesito 69: *Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppano 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. I farmaci che hanno determinato la complicità 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, comprendenti boli da 0,5-1 gr di 6-metilprednisolone o dosaggi pari a 1 mg/kg (in media 60-80 mg/die) di prednisone per via orale con successivo tapering fino a sospensione in 4-6 settimane [8].

La revisione di Crout TM et al. suggerisce una differente gestione a seconda del grado di severità della vasculite: nella tossicità G1 viene suggerito il solo monitoraggio; nel G2 viene suggerita la sospensione temporanea dell'ICI (fino al ritorno a G1) e terapia steroidea con prednisone 0,5-1 mg/kg; nel G3 viene suggerita la sospensione dell'ICI e terapia steroidea con prednisone 1-2 mg/kg, da ridurre e sospendere in 4-6 settimane; nel G4, oltre al trattamento steroideo come per G3, viene suggerita l'interruzione definitiva dell'ICI. In casi selezionati è stato utilizzato infliximab [21].

Nella revisione di Leipe J et al. vengono riportati circa 30 casi di vasculite ICI-indotta, prevalentemente rappresentati da vasculite dei piccoli vasi e arterite gigante-cellulare. Di questi pazienti, la maggior parte ha ricevuto steroidi al dosaggio medio di 60mg/die mentre circa il 15% ha ricevuto DMARD quali metotrexato, idrossiclorochina o, in casi severi di granulomatosi di Wegener, rituximab [34].

Al momento della stesura delle presenti linee guida, infliximab e rituximab sono approvati in Italia per altre indicazioni, ma non 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.

Limiti: le evidenze disponibili sono rappresentate da piccole case series e da un'unica revisione sistematica della letteratura; ciò è primariamente legato alla incidenza molto bassa di tale tossicità, a sua volta articolata in differenti sindromi cliniche (vasculite di grandi, piccoli e medi vasi, forme isolate e sistemiche).

Bilancio beneficio/danno: considerata l'esiguità e la bassa qualità delle evidenze è stato possibile formulare un'unica raccomandazione forte relativa alla sospensione dell'immunoterapia alla comparsa di vasculite ICI indotta di grado > 2. Il panel si è poi espresso, pur senza evidenze scientifiche al riguardo, in relazione alla possibilità di proseguire ICI dopo comparsa di vasculite di grado 1, di ricorrere all'utilizzo di DMARD tradizionali nei pazienti refrattari alla terapia steroidea (per le motivazioni riportate al quesito 63) e alla possibilità di effettuare un rechallenge dopo regressione della tossicità ad un grado 1 o 0.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	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 [8;21;34]. <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 corticosteroidica, 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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Bibliografia

1. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, et al. A. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res.* 2017; 69(11):1751-63.
2. Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, et al. Characterization of artralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(2): 175-182.
3. Lidar M, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev.* 2018;17:284-9.
4. Le Burel S, Giat E, Galerick D, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-programmed cell death 1/anti-programmed cell death-ligand 1 agents: a single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer* 2017;82:34-44.
5. Kostine M, Rouxel L, Barnetteche T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer - clinical aspects and relationship with tumor response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77: 393-8.
6. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(3):553-7.
7. Kostine M, Finckh A, Bingham CO 3rd, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2020;0:1-13.
8. Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2018;37(9):2579-84.
9. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, et al. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2018;168: 121-30.
10. Belkhir R, Burel SL, Dunogean L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1747-50.
11. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias K, et al. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open.* 2017;3(1):e000412.
12. Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(3):332-8.
13. Tison A, Quéré G, Misery L, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting autoimmune disease: A nationwide, multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(12):2100-11.
14. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):43-50.
15. Mooradian MJ, Nasrallah M, Gainor JF, et al. Musculoskeletal rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: A single center experience. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(6):1127-32.
16. Mitchell EL, Lau PKH, Khoo C, et al. 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;105:88-102.
17. Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP, et al. Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. *RMD Open* 2018;4(2):e000714.
18. Kim ST, Tayar J, Trinh VA, et al. Successful treatment of arthritis induced by checkpoint inhibitors with tocilizumab: a case series. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2061-4.
19. Ramos-Casals M, Maria A, Suárez-Almazor ME, et al. Sicca/Sjögren's syndrome triggered by PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors. Data from the International ImmunoCancer Registry (ICIR). *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 118(3):114-22.
20. Warner BM, Baer AN, Lipson EJ, et al. Sicca syndrome associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Oncologist* 2019;24:1259-69.
21. Crout TM, Lennep DS, Kishore S, et al. Systemic vasculitis associated with immune check point inhibition: analysis and review. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(6):28.
22. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.

23. Brahmer R, Lacchetti C, Schneider B, 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):1714-68.
24. Martini DJ, Hamieh L, McKay RR, et al. 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;6(4):402-8.
25. Gediz F, Kobak S. Immune checkpoint inhibitors-related rheumatic diseases: what rheumatologist should know? *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(3):201-8.
26. Smith MH, Bass AR. Arthritis after cancer immunotherapy: symptom duration and treatment response. *Arthritis Care Res*. 2019;71(3):362-6.
27. Lee J, Graham A, Sion A. Evaluation of arthralgias in adult oncology patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(8):1867-72.
28. Pundole X, Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Arthritis risk with immune checkpoint inhibitor therapy for cancer. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(3):293-9.
29. Ornstein MC, Calabrese C, Wood LS, et al. Myalgia and Arthralgia Immune-related Adverse Events (irAEs) in patients with genitourinary malignancies treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(3):177-82.
30. Moreira A, Loquai C, Pföhler C, et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019;106:12-23.
31. Draghi A, Borch TH, Radic HD, et al. Differential effects of corticosteroids and anti-TNF on tumor-specific immune responses: implications for the management of irAEs. *Int J Cancer* 2019;145:1408-13.
32. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed Death-Ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:2872-8.
33. Roberts J, Smylie M, Walker J, et al. Hydroxychloroquine is a safe and effective steroid-sparing agent for immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol* 2019;38(5):1513-9.
34. Leipe J, Mariette X. Management of rheumatic complications of ICI therapy: a rheumatology viewpoint. *Rheumatology* 2019;58(Suppl 7):vii49-58.
35. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2019;5(9):1310-7.
36. Steven NM, Fisher BA. Management of rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy - an oncological perspective. *Rheumatology*. 2019;58(Suppl 7):vii29-39.

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 anticorpi 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]. In un lavoro recente che ha valutato gli eventi avversi oculari riportati in corso di immunoterapia segnalati alla FDA [6], l'uveite viene riportato come l'effetto collaterale più frequente.

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 [7-15]. Di recente sono stati pubblicati 3 casi di effusione uveale (distacchi essudativi idiopatici di coroide, corpo ciliare e retina), che non erano mai stati descritti in precedenza [15].

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 verranno analizzate in dettaglio l'uveite e la tossicità retinica.

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

Tossicità retinica

Comprende in realtà diversi possibili quadri clinici, tra cui il distacco di retina, la neuroretinopatia maculare acuta, la sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, la corioretinopatia, la venulite retinica, al punto che alcuni autori hanno suggerito di adottare, in generale, la dizione di retinopatia associata agli anti- PD-1/PD-L1.

I meccanismi patofisiologici dei cambiamenti retinici in corso di ICI sono complessi e non del tutto noti. L’occhio non ha vasi linfatici efferenti e la presenza di una barriera ematica retinica lo protegge dalle infezioni, mentre la secrezione di fattori solubili immunosoppressivi previene le infiammazioni oculari causando la morte delle cellule immunitarie e la conversione dei linfociti T in Linfociti T regolatori. Le cellule epiteliali pigmentate della retina esprimono, inoltre, CD86 e PD-L1, attraverso cui interagiscono con CTLA-4 e PD-1, causando la down-regolazione dell’attività delle cellule T infiammatorie. L’immunoterapia si traduce, probabilmente, in una alterazione dell’omeostasi immunologica della retina [23].

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 minimi cambiamenti nel grading della retinopatia (Tabella 13.2).

Tabella 13.1 – Grading della retinopatia secondo NCI-CTCAE v. 4.03 e v. 5.0 [21-22]

	G1	G2	G3	G4
Retinopatia CTCAE 4.03	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica	Sintomatica, con moderata riduzione dell'acuità visiva (20/40 o migliore); limitazioni nelle instrumental ADL	Sintomatica, con marcata riduzione dell'acuità visiva (peggiore di 20/40); limitazioni nelle ADL primarie	Cecità (acuità visiva 20/200 piedi* o inferiore) nell'occhio affetto.
Retinopatia CTCAE 5.0	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica	Sintomatica, con moderata riduzione dell'acuità visiva (20/40 o migliore o fino a 3 linee di acuità in meno rispetto al basale); limitazioni nelle ADL strumentali	Sintomatica, con marcata riduzione dell'acuità visiva (peggiore di 20/40 o più di 3 linee di acuità in meno rispetto al basale); limitazioni nelle AD primarie;	Acuità visiva con 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 [24-28]; 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;24-28], 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 [29-30]. 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 70: *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;17], per cui non è stata considerata; anche i casi pubblicati da Wang, di uveite in corso di terapia con nivolumab per carcinoma del rene, sono gli stessi presentati da Dalvin, tranne uno [18].

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 [17] 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. [19] 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. [20] 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 [31]. 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 2019, Bitton et al. hanno pubblicato uno studio prospettico che ha raccolto pazienti provenienti da un singolo centro (con tossicità oculare in corso di anti –PD-1 o PD-L1 e casi provenienti dal registro di farmacovigilanza nazionale francese tra il 2014 e il 2018, con tossicità oculare di grado medio e severo [32]. Su un totale di 745 pazienti, 8 hanno presentato tossicità oculare di grado moderato o severo; in 5 di questi, si trattava di uveite. Dei 5 pazienti che hanno riportato uveite, 2 hanno ricevuto nivolumab, 1 nivolumab+ipilimumab, 2 pembrolizumab; 4 pazienti avevano ricevuto un altro trattamento prima dell'immunoterapia (3 chemioterapia, 1 targeted therapy). In 3 pazienti l'uveite era di grado 2 e in 2 pazienti di grado 3. In 3 pazienti la terapia con ICI è stata sospesa dopo la tossicità oculare: in un paziente perché il paziente aveva avuto anche neuropatia periferica, in un paziente perché il tumore era in remissione (e quando si era manifestata l'uveite, l'ICI era già stato sospeso). Due pazienti, entrambi con uveite grado 3, hanno ripreso l'ICI: in uno si è verificata una ripresa della tossicità oculare dopo la completa risoluzione; nel secondo la tossicità si è mantenuta sotto controllo.

Sempre nel 2019, Kim et al. hanno pubblicato una casistica retrospettiva monocentrica (un singolo centro nel Connecticut) di pazienti trattati con nivolumab con/senza ipilimumab: su 1474 pazienti, circa l'1% ha sviluppato tossicità oculare, di cui 5 pazienti uveite [33]. In 3 casi su 5 l'immunoterapia è stata sospesa; nei 2 casi che non hanno sospeso, si era verificata la completa risoluzione dell'uveite.

Nel 2016, Fierz et al. hanno pubblicato una piccola serie di 3 casi [34] 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. [35] 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.

Limiti: limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che si tratta di studi osservazionali, per lo più retrospettivi e case-series, e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

Bilancio beneficio/danno: 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti con uveite da ICI di grado 1, la prosecuzione del trattamento con ICI può essere presa in considerazione [1-4;17-20;31-35].	Positiva debole
Molto bassa	In pazienti con uveite da ICI di grado ≥ 2 , la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione. [1-4;17-20;31-35]	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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Quesito 71: 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. e Wang et al. [3;18], 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;17].

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 [17] 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. [19] 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. [20] 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. [31], 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.

Nella serie di casi pubblicati da Bitton et al. [32], 4 pazienti sono stati trattati con steroidi topici (desametasone, da 5 a 8 gocce al giorno, fino a 4 settimane); in un caso, in cui si è avuto però anche il distacco di retina, sono stati impiegati steroidi per via sistemica (metilprednisolone 500 mg/ev per 3 giorni, seguiti poi da prednisone 1 mg/kg, fino a 3 mesi, in aggiunta agli steroidi per via topica). In 3 casi si è avuta la completa risoluzione, in 1 caso la stabilità (in questo caso l'ICI è stata continuata) e nel caso con il distacco di retina, si è avuto un miglioramento, con peggioramento alla ripresa dell'ICI.

Nei casi pubblicati da Kim et al. [33] sono stati impiegati steroidi topici (prednisolone acetato 1%) e sistemici.

Nei casi pubblicati da Fierz et al. [34], 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. [35] 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.

Limiti: limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che si tratta di studi osservazionali, per lo più retrospettivi case-series, e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

Bilancio beneficio/danno: 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti con uveite da ICI, il trattamento steroideo dovrebbe essere preso in considerazione [1-4;17-20;31-35]. <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>	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

13.3 Gestione della tossicità retinica

Riguardo al trattamento della tossicità retinica, valgono le stesse considerazioni generali già espresse nel paragrafo riguardante la gestione dell'uveite.

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 72: In pazienti con tossicità retinica da ICI, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Nei lavori presi in considerazione per l'uveite, la tossicità retinica viene riportata solo in alcuni.

Nel lavoro di Dalvin et al. [2] in tutto sono stati raccolti 15 casi di tossicità retinica (1 neovascolarizzazione, 1 neurorinite, 2 distacchi di retina con corioretinopatia e 1 sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada con ipilimumab; 1 retinopatia con lesioni corioideali associata al melanoma, 2 vasculite retinica e 4 edema della macula con pembrolizumab; 1 retinopatia immune, 1 edema della macula e 1 sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada con nivolumab).

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.

Nelle revisioni di Antoun et al. e Papavasileiou et al., Fierz et al. [3;17;34] vengono riportati casi di tossicità retinica, ma sono gli stessi già considerati nel lavoro di Dalvin et al e, pertanto, non sono stati considerati.

Nel lavoro di Bitton et al. [32], dei 5 casi riportati di uveite, in 2 casi è stata sviluppata anche tossicità retinica (1 papillite con infiltrati coroideali e 1 distacco serio di retina). L'ICI è stata ripresa in entrambi i casi e poi in 1 caso interrotta a causa del distacco di retina.

Nella casistica di Kim et al. [33], vengono riportati 1 distacco di retina, 1 sindrome simil-Vogt- Koyanagi-Harada, 1 edema del disco ottico, 1 retinopatia-melanoma-associata. In tutti e 4 questi casi l'immunoterapia è stata interrotta; si è avuto miglioramento dei quadri clinici, ma una risoluzione completa solo nel caso di simil-Vogt- Koyanagi-Harada.

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 [31]. Di questi, alcuni hanno presentato anche tossicità retinica (1 distacco di retina, 1 vasculite retinica). Il caso di distacco di retina si è verificato con la prosecuzione dell'immunoterapia con pembrolizumab, dopo che la paziente aveva già presentato uveite ICI relata.

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 2019, Ramtohul et al. [23] hanno pubblicato 3 casi di neuro retinopatia acuta maculare con venulite retinica associata ad atezolizumab. Tutti e 3 i casi si sono presentati con riduzione dell'acuità visiva e in tutti quanti l'immunoterapia è stata sospesa con recupero della vista.

Sempre nel 2019, Emens et al. [7] hanno pubblicato 2 casi di retinopatia acuta maculare in corso di atezolizumab, tratti da una casistica di oltre 6000 pazienti trattati con il farmaco in studi clinici. In entrambi i casi l'immunoterapia è stata interrotta con recupero dell'acuità visiva.

Kunkler et al. [36] hanno valutato retrospettivamente in base ai codici ICD-9 3537 pazienti, identificandone 161 oncologici inviati al centro oftalmologico di riferimento per effetti collaterali oculari associati ad agenti chemioterapici. Di questi, 31 sono stati confermati, di cui 3 pazienti avevano ricevuto immunoterapia (ipilimumab), riportando 1 una corioidopatia, 1 un distacco di retina ed 1 un ispessimento della fovea. Il distacco di retina era già stato pubblicato nel 2015 e incluso nel lavoro di Dalvin.

Telfah et al. [37] riportano due casi di tossicità retinica in corso di terapia con pembrolizumab: un caso di distacco di retina essudativo bilaterale ed un caso di uveite posteriore bilaterale con edema del disco ottico. Nel primo caso l'immunoterapia è stata sospesa, a causa della severa riduzione dell'acuità visiva; nel secondo caso, il pembrolizumab è stato ripreso dopo una sospensione temporanea di 4 mesi con recupero dell'acuità visiva, ma i sintomi oculari si sono ripresentati rapidamente, per cui il farmaco è stato interrotto definitivamente.

Limiti: limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che si tratta di studi osservazionali, per lo più retrospettivi e case-series, e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

Bilancio beneficio/danno: nonostante il livello molto basso della qualità delle evidenze a sostegno della sospensione del trattamento con ICI in caso di tossicità retinica 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti con tossicità retinica da ICI di grado 1, la prosecuzione del trattamento con ICI può essere presa in considerazione [2;7;23;31-33;36-37].	Positiva debole
Molto bassa	In pazienti con tossicità retinica da ICI di grado ≥ 2 , la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione [2;7;23;31-33;36-37].	Positiva forte
*	In pazienti con tossicità retinica 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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Quesito 73: In pazienti con uveite da ICI, un trattamento con steroidi è raccomandato?

Nel lavoro di Dalvin et al. [2], nel caso di neovascolarizzazione retinica è stato impiegato bevacizumab e ranibizumab intravitreali; negli altri casi è stato somministrato prednisone topico e prednisone o desametasone orale; in alcuni casi sono stati impiegati altri agenti come triamcinolone o FANS topici in aggiunta. Non viene riportato l'esito del trattamento.

Nel lavoro di Bitton et al. [31], nel caso della papillite con infiltrati coroideali sono stati impiegati steroidi topici e iniezioni sottocongiuntivali di steroidi con stabilizzazione dei disturbi; nel caso del distacco di retina sono stati usati steroidi topici e sistemici (metilprednisolone 500 mg/ev al giorno per 3 giorni, poi prednisone 1 mg/kg al giorno, a scalare nell'arco di 3 mesi): in questo caso i disturbi erano inizialmente migliorati, per poi ripresentarsi con il rechallenge dell'ICI.

Nel lavoro di Kim et al. [32], sono stati utilizzati steroidi per via sistemica; nel caso di retinopatia melanoma-associata sono state usate anche immunoglobuline/ev e nel caso di edema del disco ottico anche infliximab.

Nel lavoro di Conrady et al. [30] è stato utilizzato il prednisone per via topica e sistemica. Il paziente con vasculite retinica ha recuperato dalla tossicità; la paziente con distacco di retina ha recuperato solo in parte l'acuità visiva.

Ramtohl et al. [23] non riportano l'eventuale utilizzo di steroidi.

Emens et al. [7] riportano l'impiego di steroidi solo in uno dei due casi: prednisone 40 mg al giorno, per 5 settimane; la venulite e la perfusione coroideale sono migliorate in 10 settimane ed il paziente ha avuto un recupero dell'acuità visiva.

In Telfah et al. [37], in entrambi i casi è stata intrapresa una terapia con steroidi per via topica e sistemica con iniziale miglioramento clinico e completo recupero dell'acuità visiva in circa 2 mesi.

Limiti: limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che si tratta di studi osservazionali, per lo più retrospettivi case-series, e dalla scarsa numerosità del campione in esame.

Bilancio beneficio/danno: nonostante il livello molto basso della qualità delle evidenze disponibili a sostegno della terapia steroidea per il trattamento della tossicità retinica da ICI, il panel ritiene che la facile

reperibilità degli steroidi, la loro maneggevolezza e l'assenza di valide alternative terapeutiche giustificano la raccomandazione positiva forte al loro impiego.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti con tossicità retinica da ICI, il trattamento steroideo dovrebbe essere preso in considerazione. [2;7;21-23;35;37]. <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>	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrausch 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. *Clin Drug Investig* 2019;39: 319-30.
6. Fang T, Maberley DA, Etminan M.. Ocular adverse events with immune checkpoint inhibitors. *J Curr Ophthalmol.* 2019;3:319-22.
7. Emens LA, Davis SL, Olivier SCN, et al. Association of cancer immunotherapy with acute macular neuroretinopathy and diffuse retinal venulitis. *Jama Ophthalmol.* 2019;137:96-100.
8. 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;13:1606-7.
9. Witmer MT. Treatment of ipilimumab-induced Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome with oral dexamethasone. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48: 928-31.
10. Gambichler T, Seifert C, Lehmann M, et al. Concurrent Vogt-koyanagi-Harada disease and impressive response to immune checkpoint blockade in metastatic melanoma. *Immunotherapy* 2020;12(7):439-44.
11. de Vries EW, Schauwvlieghe AS, Haanen JB, et al. Bilateral serous retinal detachment and uveitis associated with pembrolizumab treatment in metastatic melanoma. *Retin Cases Brief Rep.* 2020;1. [Epub ahead of print].
12. 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:e46-8.
13. 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.
14. 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.
15. Thomas M, Armenti ST, Ayres MB, et al. Uveal effusion after immune checkpoint inhibitor therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136:553-6.
16. Baraibar I, Melero I, Ponz-Sarvise M, et al. Safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and PD-L1) in Cancer. *Drug Saf.* 2019; 42:281-94.

17. Papavasileiou E, Prasad S, Freitag SK, et al. Ipilimumab-induced ocular and orbital inflammation: a case series and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24:140-6.
18. Wang W, Lam W-C, Chen L. Recurrent grade 4 panuveitis with serous retinal detachment related to nivolumab treatment in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68:85-95.
19. 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.
20. Whist E, Symes RJ, Chang Jh, et al. Uveitis caused by treatment for malignant melanoma: a case series. *Retin Cases Brief Rep.* 2019 [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. Ramtohl P. & Freund KB. Clinical and morphological characteristics of anti-pd-1-associated retinopathy. Expanding the Spectrum of Acute Macular Neuroretinopathy. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(4):446-50.
24. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27:559-74.
25. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune check-point inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016;44:51-60.
26. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, ed al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48.
27. 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.
28. Srivastava A, Al-Zubidi N, Appelbaum E, et al. Immune-Related Oral, Otolgic, and Ocular Adverse Events., in *Immunotherapy*, Third Edition, Naing A & Hajar J editors, Springer, 2020; 17: 295-307.
29. Doctor P, Sultan A, Syed S, et al. Infliximab for the treatment of refractory scleritis. *Br J Ophthalmol.* 2008; 94:579-83.
30. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics* 2014;8:67-81.
31. Conrady CD, Larochelle M, Pecan P, et al. Checkpoint inhibitor-induced uveitis: a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256:187-91.
32. Bitton K, Michot J-M, Barreau E, et al. Prevalence and clinical patterns of ocular complications associated with anti-PD-1/PD-L1 anticancer immunotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2019;202:109-17.
33. Kim JM, Materin MA, Sznol M, et al. Ophthalmic immune-related adverse events of immunotherapy: a single-site case series. *Ophthalmology* 2019;126:1058-62.
34. Fierz FC, Meier F, Chaloupka K, et al. Intraocular inflammation associated with new therapies for Cutaneous Melanoma – Case Series and Review. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2016;233(04):540-4.
35. 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;. [Epub ahead of print].
36. Kunkler AL, Binkley EM, Mantopoulos D, et al. Known and novel ocular toxicities of biologics, targeted agents, and traditional chemotherapeutics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257:1771-81.
37. Telfah M, Whittaker TJ. & Doolittle GC. Vision loss with pembrolizumab treatment: A report of two cases. *J Oncol Pharm Pract.* 2019; 25:1540-6.

14. Tossicità ematologica

14.1 Epidemiologia

La tossicità ematologica in corso di trattamento con ICI è un evento avverso descritto raramente ma potenzialmente fatale.

Le manifestazioni riportate con maggiore frequenza sono rappresentate da anemia emolitica e trombocitopenia immunomediata. Un'analisi, pubblicata da Davis et al. nel 2019, ha esaminato i dati di farmacovigilanza del registro VigiBase dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, per identificare i casi di tossicità ematologica che complicavano la terapia con ICI [1]. Il registro contiene oltre 16 milioni di segnalazioni di eventi avversi provenienti da più di 130 nazioni. L'analisi ha incluso i termini linfoistiocitosi emofagocitica (HLH), anemia aplastica (AA), anemia emolitica autoimmune (AIHA), anemia emolitica (HA), porpora trombocitopenica immune (ITP) escludendo invece anemia, neutropenia e coagulazione intravascolare disseminata in quanto spesso multifattoriali e legate prevalentemente alla patologia oncologica stessa e alle precedenti terapie. In questo modo sono stati individuati complessivamente 168 eventi avversi ematologici che comprendevano 68 casi di porpora trombocitopenica immunomediata, 57 di anemia emolitica, 26 casi di linfoistiocitosi emofagocitica, 10 di anemia aplastica e 7 di aplasia eritroide pura. Quattro pazienti hanno presentato contemporaneamente anemia emolitica e porpora trombocitopenica immunomediata.

Un ulteriore studio descrittivo osservazionale, ha analizzato eventi avversi ematologici di grado 2 o superiore indotti da immunoterapia con anti-PD-1 o anti-PD-L1 registrati in tre banche dati di farmacovigilanza francesi: il Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie (REISAMICO, registro prospettico di pazienti trattati con anti-PD-1 o anti-PD-L1 in un unico centro), il comitato ImmunoTOX di Gustave Roussy (un database di riferimento nazionale di sospetti irAE in pazienti trattati con immunoterapia) e il registro del Centre de Référence des Cytopenies Auto-Immunes de

l'Adulte (CeReCAI, un database nazionale di citopenie autoimmuni). Dei 745 pazienti nel registro REISAMIC trattati con anti-PD-1 o anti-PD-L1, solo quattro avevano effetti avversi ematologici, con una frequenza relativa dello 0,5% rispetto a tutti gli eventi avversi registrati. Il massimo grado di tossicità è stato il grado 2 in 3 pazienti (9%), grado 3 in 5 pazienti (14%) e grado 4 in 25 (71%) pazienti. Due pazienti sono morti per neutropenia febbrile in corso di irAE: un paziente con carcinoma polmonare ha sviluppato anemia aplastica correlata a nivolumab e un altro paziente affetto da melanoma ha sviluppato neutropenia correlata a nivolumab [2].

Altre rare segnalazioni hanno riguardato casi di emofilia A, linfocitosi a grandi cellule granulari e crioglobulinemia [3-5].

La tossicità ematologica tende a svilupparsi nelle prime fasi del trattamento con ICI e la maggior parte dei pazienti sviluppa tale complicanza entro i primi 4 cicli di terapia (mediana 40 giorni). Ipilimumab in monoterapia o in combinazione con anti PD-1, ha presentato un esordio più precoce (mediana 23 vs 47,5 giorni, $p = 0,006$) rispetto al trattamento con anti-PD-1 in monoterapia [1]. Casi più tardivi di tali complicanze sono estremamente rari [1;6-8].

Le neoplasie in cui più frequentemente sono state descritte complicanze ematologiche in corso di ICI sono le neoplasie polmonari e il melanoma e l'età mediana di insorgenza è di 65 anni [2]. Tuttavia, tali informazioni potrebbero essere fortemente influenzate dalla più precoce registrazione di questi farmaci per tali patologie e dalla stessa prevalenza di tali patologie nella popolazione generale e, per tali motivazioni, non sembra possibile trarre utili indicazioni di carattere epidemiologico.

14.2 Quadri clinici

Anemia emolitica e trombocitopenia immunomediata presentano quadri clinici estremamente differenti, e pertanto verranno trattati separatamente.

14.2.1 Anemia emolitica

Il quadro clinico di esordio può essere acuto e caratterizzato da improvvisa comparsa di astenia, ittero e disturbi gastrointestinali. Gli esami di laboratorio generalmente mostrano un quadro di anemia moderata/grave quasi costantemente associata a iperbilirubinemia indiretta.

Esami di laboratorio di II livello sono rappresentati da striscio periferico per la dimostrazione dell'emolisi e la presenza di sferociti, LDH, aptoglobina, bilirubina, test di Coombs, conta dei reticolociti. Nell'analisi retrospettiva delle banche dati di farmacovigilanza francesi, il test di Coombs diretto è risultato positivo nella totalità dei casi, seppur con esito debolmente positivo nel 44% [2]. Nel caso sia accertata la presenza di emolisi è utile escludere cause virali/batteriche (micoplasma, ecc.)/secondarie ad altri farmaci (ad es.: ribavirina, rifampicina, dapsone, interferone, cefalosporine, penicilline, FANS, chinino/chinidina, fludarabina, ciprofloxacina, lorazepam, diclofenac, ecc.).

14.3.1 Trombocitopenia immuno-mediata

La diagnosi di trombocitopenia immunomediata può risultare difficoltosa perché il quadro clinico è sovrapponibile alle piastrinopenie immunitarie di altra natura (infezioni, malattie linfoproliferative, malattie autoimmuni, farmaci), ed è sostanzialmente una diagnosi di esclusione. Deve essere sospettata in ogni caso di piastrinopenia inspiegabile di nuova insorgenza nei pazienti in corso di trattamento con ICI [2,6]. Il tempo di insorgenza è variabile, solitamente entro 12 settimane dall'inizio dell'immunoterapia, ma può comparire a distanza di mesi o persino dopo la sospensione della terapia [7-9].

Il valore di piastrine che definisce le piastrinopenie è $< 100.000/\text{ml}$ [2,5], un valore che può essere adottato anche nel caso di trombocitopenia immunomediata. In caso di piastrinopenia di grado 1 il paziente deve essere monitorato per la comparsa di segni emorragici quali petecchie, ecchimosi, sanguinamenti mucocutanei, ematuria che potrebbero indicare una ulteriore evoluzione della piastrinopenia. Il valore medio di nadir dei pazienti affetti da piastrinopenia autoimmune secondaria a ICI è $5.000/\text{ml}$ [2].

14.3 Iter diagnostico

Per quel che concerne l'iter diagnostico, tenuto conto delle linee guida ASCO di cui viene fatto l'endorsement (vedi sezione "Scopo e obiettivi delle Linee Guida") [10], il panel suggerisce di eseguire i seguenti accertamenti specifici per sospetto clinico

Anemia emolitica

Al basale:

- Esame emocromocitometrico, LDH e bilirubinemia

In caso di insorgenza di sintomi e/o segni clinici riferibili a anemia:

- Striscio periferico, aptoglobina, bilirubina, conta dei reticolociti, Hgb libera,
- Screening coagulazione intravascolare disseminata (PT/INR, aPTT, cause infettive)
- Sierologia autoimmune
- Screening dell'emoglobinuria notturna parossistica
- Bilirubina diretta e indiretta; test di agglutinina diretta;
- Esclusione delle cause farmacologiche comuni (ribavirina, rifampicina, dapsone, interferone, cefalosporine, penicilline, FANS, chinino / chinidina, fludarabina, ciprofloxacina, lorazepam, diclofenac, ecc.)

Se nessuna causa evidente di anemia e le indagini precedenti siano state inconcludenti nel dimostrare la presenza di anemia emolitica, ulteriori indagini diagnostiche possono comprendere:

- Analisi del midollo osseo, analisi citogenetiche per escludere una mielodisplasia
- Valutazione delle cause di emolisi virali/batteriche (micoplasma, ecc.)
- Elettroforesi proteica, test per la crioglobulinemia
- Valutazione B12, acido folico, rame, sideremia, test tiroidei
- Glucosio-6-fosfato deidrogenasi
- Valutazione della metaemoglobinemia

Classificazione della severità dell'anemia emolitica

La classificazione della severità di anemia ed emolisi secondo NCI-CTCAE è riportata in tabella 14.1

Tabella 14.1 – Classificazione della severità di anemia ed emolisi secondo NCI-CTCAE v. 5.0

	G1	G2	G3	G4
Anemia	Hgb <LLN – 10 g/dL	Hgb <10.0 g/dl – 8.0 g/dl	Hgb <8.0 g/dl	Conseguenze potenzialmente letali; indicato trattamento urgente
Emolisi	Evidenza di emolisi ai soli esami di laboratorio (es. Coombs diretto, schistociti, diminuzione dell'aptoglobina)	Evidenza di emolisi e riduzione dell'emoglobina ≥ 2 g/dl	Indicata trasfusione o terapia medica (es. steroidi)	Conseguenze potenzialmente letali; indicato trattamento urgente

Hgb: emoglobina; LLN: lower limit normal

Trombocitopenia immunomediata

Al basale:

- Esame emocromocitometrico (vedi capitolo 3, “Valutazione basale”)

In caso di insorgenza di sintomi e/o segni clinici e di laboratorio riferibili a piastrinopenia:

- Striscio di sangue periferico, conta dei reticolociti
- Esclusione delle cause farmacologiche comuni (eparina, chinina, chinidina, rifampicina, interferone, cefalosporine, penicilline, FANS, lorazepam, diclofenac, trimetropin-sulfametossazolo, valaciclovir, ganciclovir, salicilati, digossina, furosemide, ecc.)

Ulteriori indagini diagnostiche da stabilire in accordo con l'ematologo:

- Valutazione del midollo osseo
- Test per HIV, virus dell'epatite C, virus dell'epatite B (se non effettuati al basale), Helicobacter pylori
- Test dell'antiglobulina diretto (Coombs diretto) per escludere la sindrome di Evan

Esami per la ricerca di anticorpi antiplastrine non sono sufficientemente sensibili e specifici per risultare utili dal punto di vista clinico

Classificazione della severità della piastrinopenia

La classificazione della severità della piastrinopenia secondo NCI-CTCAE è riportata in tabella 14.2

Tabella 14.2 – Classificazione della severità di piastrinopenia secondo NCI-CTCAE v. 5.0

	G1	G2	G3	G4
Piastrinopenia	<LLN – 75000/mm ³	<75000 – 50000/mm ³	<50000 – 25000/mm ³	<25000/mm ³

LLN: lower limit normal

14.4 Gestione della citopenia immunomediata

Il trattamento della citopenia immunomediata da ICI si basa principalmente sulla sospensione dell'ICI e sull'impiego di steroidi. A questo va aggiunto l'eventuale supporto trasfusionale, supplementazione vitaminica e/o somministrazione di immunoglobuline, secondo quanto previsto dalle linee guida ematologiche. Pur essendo un evento avverso raro, in considerazione dell'elevato tasso di mortalità di questo evento e delle potenziali conseguenze legate ad anemizzazione severa (eventi ischemici) e piastrinopenia severa (fenomeni emorragici), in caso di sospetta citopenia immunomediata severa (G3-G4) può essere considerata l'ospedalizzazione e la gestione in ambiente specialistico ematologico per un monitoraggio clinico e per il trattamento.

Quesito 74: In pazienti con citopenia immunomediata 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 evidenza di citopenia (anemia, trombocitopenia) correlata a fenomeni immunomediati.

Dalla ricerca sistematica della letteratura è stato selezionato uno studio retrospettivo osservazionale (basato su dati di farmacovigilanza di tre banche dati francesi) pubblicato da Delanoy et al. nel 2019, che riporta dati sulla sospensione del trattamento in pazienti con tossicità ematologica da ICI [2]. In questo studio sono stati inclusi solo pazienti con tossicità ematologica di grado ≥ 2 . Dei 9 casi di anemia emolitica identificati, 8

(89%) sono stati gestiti sospendendo il trattamento con ICI, con risoluzione dell'evento nel 67% dei casi. Per quanto riguarda la trombocitopenia immunomediata, dei 9 casi individuati, 6 (67%) hanno interrotto la terapia con ICI, con risoluzione dell'evento nel 78% dei casi.

Non vi sono al momento sufficienti dati su rechallenge di ICI dopo risoluzione di citopenia immunomediata. Nel già citato studio di Delaney et al., 7 su 35 pazienti con eventi avversi ematologici da ICI sono stati sottoposti a rechallenge dopo risoluzione dell'evento avverso, di cui 1 paziente con anemia emolitica e 3 pazienti con trombocitopenia. Il paziente con anemia emolitica non ha avuto recidiva dell'evento avverso, mentre 1 dei 3 pazienti con trombocitopenia ha avuto recidiva dell'evento avverso. È stato inoltre riportato un case report di una paziente affetta da linfoma di Hodgkin refrattario che ha sviluppato una anemia emolitica in corso di nivolumab, risoltasi in tre mesi con supporto trasfusionale e terapia steroidea, in cui è stato effettuato rechallenge con nivolumab senza recidiva di tossicità ematologica [11].

Limiti: I limiti principali derivano dalla natura retrospettiva degli studi e dall'esiguo numero di pazienti valutati.

Bilancio beneficio/danno: Nonostante la qualità bassa delle evidenze a sostegno della sospensione del trattamento con ICI in caso di citopenia immunomediata, considerata la pericolosità 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 nel caso di tossicità di grado ≥ 2 . Considerati i dati limitati riguardo il rechallenge, il panel ritiene il bilancio beneficio/danno incerto, con una variabilità in base alla severità dell'evento; pertanto, viene espressa una raccomandazione positiva debole in favore del rechallenge in caso di citopenia di grado 2, mentre viene espressa una raccomandazione negativa debole in caso di citopenia di grado 3-4.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti con citopenia (anemia emolitica/trombocitopenia) da ICI di grado ≥ 2 , la sospensione del trattamento con ICI dovrebbe essere presa in considerazione [2].	Positiva forte
Molto bassa	In pazienti con citopenia (anemia emolitica/trombocitopenia) da ICI di grado 2 che hanno ottenuto la risoluzione dell'evento avverso o un miglioramento a grado 1, il rechallenge con ICI può essere preso in considerazione [2;11].	Positiva debole
Molto bassa	In pazienti con citopenia (anemia emolitica/trombocitopenia) da ICI di grado 3-4, il rechallenge con ICI non dovrebbe essere preso in considerazione [2;11].	Negativa debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 75: In pazienti con citopenia immunomediata 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 citopenia immunomediata da ICI. Per questo quesito, sono stati selezionati due studi che hanno riportato l'outcome di pazienti con citopenia immunomediata trattati con steroidi [2;12].

Il già citato studio retrospettivo osservazionale di Delaney et al, pubblicato nel 2019, ha incluso 9 casi di anemia emolitica autoimmune e 9 casi di piastrinopenia autoimmune da ICI, tutti (100%) trattati con steroide [2]. Dei pazienti che hanno ricevuto steroidi, 5 pazienti affetti da anemia emolitica hanno necessitato di terapia immunosoppressiva con Rituximab, e 6 pazienti affetti da piastrinopenia autoimmune hanno necessitato di immunoglobuline. Dei 18 pazienti trattati con steroide, 13/18 hanno avuto una risoluzione dell'evento (6 anemia emolitica, 7 piastrinopenia). Non si sono verificati decessi.

L'analisi del database della Food and Drug Administration (FDA) ha identificato 68 casi di anemia emolitica autoimmune associata a terapia con ICI. Di 12 casi, è stato possibile risalire alla storia clinica. Di questi, 11 (92%) hanno ricevuto steroidi. In un paziente sono state somministrate immunoglobuline e due pazienti (17%) hanno necessitato di terapia immunosoppressiva con Rituximab. Nove pazienti su 12 (75%) hanno ottenuto una risoluzione completa dell'evento, un paziente ha ottenuto una risposta parziale, e 2/12 pazienti (17%) sono deceduti. Dei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa, uno ha avuto una recidiva.

Limiti: I limiti principali derivano dalla natura retrospettiva degli studi e dall'esiguo numero di pazienti valutati.

Bilancio beneficio/danno: Pur con tutti i limiti legati alla bassa qualità delle evidenze, considerata l'assenza di valide alternative terapeutiche, la maneggevolezza e l'accettabile profilo di tollerabilità dei corticosteroidi, il panel esprime una raccomandazione positiva forte riguardo il trattamento con corticosteroidi per le citopenie immunomediate da ICI di grado ≥ 2 . La posologia suggerita dal panel è di prednisone 1-2 mg/kg/die per irAE di grado 2 e metilprednisolone ev 1-2 mg/kg/die per irAE di grado 3-4.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	<p>In pazienti con citopenia (anemia emolitica/trombocitopenia) da ICI di grado ≥ 2, il trattamento con corticosteroidi* dovrebbe essere presa in considerazione [2;12].</p> <p><i>*La schedula suggerita di terapia steroidea è: prednisone 0.5-1 mg/kg/die per os per citopenia di grado 2, metilprednisolone 1-2 mg/kg/die ev per citopenia di grado 3-4</i></p>	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Altri trattamenti per la citopenia da ICI

Nei pazienti steroideo-refrattari vi sono evidenze riguardo l'utilizzo di altri farmaci immunosoppressori (Rituximab, immunoglobuline, ciclosporina A, micofenolato mofetile) [2;12]. Sono riportati in letteratura dati estremamente limitati a case reports sull'utilizzo di agonisti del recettore della trombopoietina (TPO) nel caso di piastrinopenia autoimmune refrattaria a terapia steroidea [13]. I TPO-mimetici rappresentano una categoria di farmaci molto attraenti nel contesto dell'immunoterapia, soprattutto in considerazione dell'incertezza riguardo all'interferenza degli steroidi con l'attività anti-tumorale degli ICI. Tuttavia tali farmaci non sono indicati in Italia per il trattamento di citopenia immunocorrelata da ICI, per cui non possono essere oggetto di raccomandazione nelle presenti linee guida.

Bibliografia

1. Davis EJ, Salem JE, Young A, et al. Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2019;24:584-8.
2. Delanoy N, Michot JM, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol*. 2019;6:e48-57.
3. Delyon J, Mateus C, Lambert T. Hemophilia A induced by ipilimumab. *N Engl J Med*. 2011;365:1747-8.
4. Wei G, Nwakuche U, Cadavid G, et al. Large granular lymphocytosis with severe neutropenia following ipilimumab therapy for metastatic melanoma. *Exp Hematol Oncol*. 2012;1:3.
5. Pellegrino B, Musolino A, Tiseo M. Anti-PD-1-related cryoglobulinemia during treatment with nivolumab in NSCLC patient. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1405-6.
6. Schwab KS, Heine A, Weimann T, et al. Development of hemolytic anemia in a nivolumab-treated patient with refractory metastatic squamous cell skin cancer and chronic lymphatic leukemia. *Case Rep Oncol*. 2016;9:373-8.
7. Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer* 2017;5:8.
8. Leroy L, Lafarge X, Blouin L, et al. A fatal allo- and immune-mediated thrombocytopenia with a PD-L1 inhibitor. *Ann Oncol*. 2018;29(2):514-5.
9. Hilmi Atay M, Kelkitli E, Yilmaz B. Delayed severe thrombocytopenia due to Ipilimumab. *J BUON*. 2015; 20(6):1641-2.
10. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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;36:1714-68.
11. Tardy MP, Gastaud L, Boscagli A, et al. Autoimmune hemolytic anemia after nivolumab treatment in Hodgkin lymphoma responsive to immunosuppressive treatment. A case report. *Hematol Oncol*. 2017;35:875-7.
12. Tanios GE, Doley PB, Munker R. Autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the Food and Drug Administration database and review. *Eur J Haematol*. 2019;102:157-62.
13. Ito M, Kanda S, Yoshida T, Okuma Y, Jo H, Fukuhara S, Maeshima AM, Ohe Y. Eltrombopag olamine for refractory immune-related thrombocytopenia induced by pembrolizumab in a non-small cell lung cancer patient. *Lung Cancer*. 2020 Aug;146:362-365.

15. Popolazioni speciali

Alcune popolazioni di pazienti sono state inizialmente escluse dai principali studi registrativi degli ICI. In questo capitolo verranno affrontati quesiti sull'impiego di ICI in pazienti con infezione da HBV, HCV e HIV.

GRADE Quesito 76: Nei pazienti affetti da tumore solido candidabili a terapia con ICI e con una concomitante infezione cronica da HBV o HCV, il trattamento con ICI (rispetto al non trattamento) è raccomandato?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con neoplasie solide e concomitante infezione da HBV/HCV, il trattamento con ICI può essere preso in considerazione¹

1. per le indicazioni approvate in Italia

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio di fase 1-2 pubblicato da El-Khoueiry et al nel 2017 ha valutato nivolumab in pazienti con HCC in una coorte di dose escalation (n=48) e in una coorte di dose expansion (n=214). Per la dose-expansion è stato selezionato il dosaggio di nivolumab di 3 mg/kg ogni 2 settimane. Nella coorte di dose-expansion, 51 pz erano infetti da HBV, 50 da HCV e i restanti 113 pz non erano infetti da HBV/HCV (56 in prima linea o intolleranti a sorafenib, 57 in progressione a sorafenib); per essere arruolati nello studio, i pazienti con HBV dovevano ricevere un trattamento antivirale e avere una carica virale < 100 UI/ml, mentre non era richiesta terapia antivirale per i pazienti infetti da HCV. Nella coorte di dose expansion di questo studio, l'efficacia del trattamento è stata simile tra i pazienti infetti e i non infetti (RR: HBV+, 14%; HCV+, 20%; non-infetti in I linea, 23%; non-infetti pretrattati, 21%; popolazione complessiva, 20%. PFS mediana: HBV+, 4 mesi; HCV+, 4 mesi, non-infetti in I linea: 5.4 mesi; non-infetti pretrattati, 4 mesi; popolazione complessiva, 4 mesi. OS a 9 mesi: HBV+, 70%; HCV+, 81%; non-infetti in I linea, 82%; non-infetti pretrattati, 63%; popolazione complessiva, 74%). Anche il profilo di sicurezza è risultato essere simile tra i pazienti infetti e i non infetti. In particolare, gli eventi avversi (qualsiasi grado) si sono verificati in: 79% dei pazienti non-infetti in I linea, 70% dei pazienti non-infetti pretrattati, 69% dei pazienti HBV+, 80% dei pazienti HCV+, 74% della popolazione complessiva. Gli eventi avversi (grado 3-4) si sono verificati in: 27% dei pazienti non-infetti in I linea, 12% dei pazienti non-infetti pretrattati, 6% dei pazienti HBV+, 30% dei pazienti HCV+, 19% della popolazione complessiva. In merito ad outcome specifici dell'infezione virale, nessun paziente ha avuto riattivazioni dell'infezione né variazioni significative della carica virale. In dettaglio, nessun paziente con HBV ha avuto una riattivazione virale o una sieroconversione con positivizzazione di anti-HBs, e alcuni pazienti con HCV hanno avuto una riduzione transitoria di HCV-RNA ma nessuno ha ottenuto una riduzione duratura del RNA virale.

La revisione sistematica pubblicata da Pu nel 2020 ha incluso 186 pazienti con infezione da HBV o HCV trattati con ICI provenienti da 14 studi (8 case reports, 4 case series, 2 trials). 89 pazienti avevano infezione da HBV e 98 pazienti avevano infezione da HCV (un paziente aveva duplice infezione). La maggior parte dei pazienti è stata trattata con anti-PD1 in monoterapia (75.3%) e anti CTLA-4 in monoterapia (19.4%). La maggior parte dei pazienti era affetta da epatocarcinoma (n=118), gli altri pazienti erano affetti da melanoma (n=34) o NSCLC (n=6). Il response rate è stato 18.6% per i pazienti affetti da HCC, 32.4% per i pazienti affetti da melanoma, e 16.7% per i pazienti affetti da NSCLC. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati dermatologici (34.4%) epatici (22%), gastrici (16.7%) ed endocrini (3.2%). Eventi avversi di grado 3-4 si sono verificati in 30 pazienti (16.15) incluso 20 incremento di transaminasi (10.8%). Complessivamente, alterazioni della funzionalità epatica si sono manifestate nel 13.5% dei pazienti con HBV e nel 29.6% nei pazienti con HCV. L'incidenza di ipertransaminasemia G3-G4 è stata del 3.4% (3/89) ei pazienti con HBV e del 17.3% (17/98) nei pazienti con HCV. Gli autori sottolineano che 2 dei 3 pazienti con HBV che hanno manifestato

ipertransaminasemia G3-G4 avevano transaminasi normali prima di iniziare ICI, e non erano in trattamento antivirale. Entrambi hanno avuto un incremento della carica di HBV che ha determinato una epatite da riattivazione virale. Dopo inizio di terapia antivirale con tenofovir, la carica virale si è ridotta e le transaminasi si sono normalizzate, senza necessità di interruzione del trattamento con anti-PD1. L'altro paziente HBV+ con ipertransaminasemia G3-G4 era in trattamento antivirale prima e dopo la terapia con ICI, ed aveva una carica virale inattiva; in questo caso si era trattato di epatite immuno-correlata che si è risolta con trattamento steroideo. Dei 17 pazienti HCV+ con ipertransaminasemia G3-G4, soltanto uno ha avuto un incremento della carica virale, ma comunque l'epatite è migliorata col trattamento steroideo per cui si trattava verosimilmente di epatite immuno-correlata.

Nello studio retrospettivo pubblicato da Shah nel 2019, sono stati inclusi 34 pazienti con infezione da HBV/HCV, di cui 5 con infezione concomitante da HCV o HBV e HIV. Di questi 34 pazienti, la maggior parte era affetta da epatocarcinoma (n=16) e da NSCLC (n=10). La maggior parte aveva ricevuto terapia con anti-PD1 in monoterapia (n=30), 3 pazienti erano stati trattati con anti-PD1 + chemioterapia, 1 solo paziente con combinazione di ICI. Dei 23 pazienti con HCV (18 HCV e 5 HBV/HCV), prima dell'inizio dell'ICI 9 pazienti erano stati trattati per l'infezione, 9 non erano stati trattati, e di 5 pazienti non era disponibile il dato. Dei 16 pazienti HBV, 8 pazienti erano HBsAg positivi, 4 pazienti erano HBsAg negativi, HBsAb negativi e HBcAb positivi, 3 pazienti erano HBsAg negativi, HBsAb positivi e HBcAb positivi, 1 paziente aveva uno status non noto. Complessivamente, 9 pazienti HBV+ stavano ricevendo terapia antivirale prima dell'inizio dell'ICI. Il tasso di risposte è stato del 19% nei pazienti HBV/HCV+ con HCC trattati con anti-PD1 in monoterapia, del 14% nei pazienti HBV/HCV+ con NSCLC trattati con anti-PD1 in monoterapia, e del 67% nei pazienti HBV/HCV+ trattati con anti-PD1 in combinazione con chemioterapia. In questo studio, l'incidenza di eventi immuno-correlati di qualsiasi grado è stata del 44%, e quella di eventi di grado 3-4 del 29%. Gli eventi più frequenti sono stati rash cutaneo/prurito (18%), epatite (18%), colite (12%), ipotiroidismo (6%) e polmonite (6%). Gli eventi di grado 3-4 sono stati epatite (n=4), colite (n=3), polmonite (n=1), rash cutaneo (n=1) e diabete (n=1). Non sono state osservate riattivazioni di HBV o modifiche del trattamento antivirale.

Nel complesso, i dati ivi riportati suggeriscono una attività ed un profilo di tossicità sovrapponibile nei pazienti infetti rispetto ai pazienti non infetti; tuttavia, lo studio di Pu suggerisce che nei pazienti HBV+ non trattati con terapia antivirale vi possa essere un certo rischio di tossicità epatica (prevalentemente da riattivazione virale), e nei pazienti HCV+ vi possa essere un certo rischio di tossicità epatica (prevalentemente da epatite immuno-correlata). È quindi opportuno discutere con l'epatologo/infettivologo l'opportunità di iniziare una terapia antivirale nei pazienti con infezione attiva da HBV prima dell'inizio di terapia con ICI; è opportuno inoltre effettuare un monitoraggio periodico delle transaminasi e della carica virale in corso di trattamento con ICI.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	18	0	0	18	0	0
Implicazioni per le ricerche future: Sarebbe utile condurre studi specifici o raccolte date prospettici in popolazioni di pazienti oncologici con infezione da HBV e HCV, trattati con ICI						
Qualità delle prove La fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di possibile rischio di bias e imprecisione delle stime. Vi può essere inoltre un problema di indirectness (la maggior parte dei pazienti inclusi negli studi era affetta da HCC, meno frequentemente da melanoma e NSCLC).						
Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA						
COI: Nessun conflitto dichiarato						

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

GRADE Quesito 77: *Nei pazienti affetti da tumore solido candidabili a terapia con ICI e con una concomitante infezione da HIV, il trattamento con ICI (rispetto al non trattamento) è raccomandato?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con neoplasie solide e concomitante infezione da HIV, il trattamento con ICI può essere preso in considerazione¹

1. per le indicazioni approvate in Italia

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Nella revisione sistematica pubblicata da Cook nel 2019, sono stati inclusi 13 articoli (11 case reports e 2 case series) e 4 abstract presentati a congressi, per un totale di 73 pazienti oncologici con HIV trattati con ICI. La maggior parte dei pazienti (n=62) è stata trattata con anti-PD1, 6 pazienti con anti-CTLA4, 4 con la combinazione e 1 paziente ha ricevuto una terapia sequenziale. I pazienti erano affetti da NSCLC (34.2%), melanoma (21.9%), sarcoma di Kaposi (12.3%), carcinoma anale (6.8%), carcinoma testa-collo (5.5%) o altri tipi tumorali (19.2%). La stragrande maggioranza della popolazione (95.5%) era in terapia antiretrovirale al momento dell'inizio del trattamento con ICI. L'attività antitumorale degli ICI in questa popolazione è risultata essere discreta: il tasso di risposte obiettive nei 45 pazienti di cui è stata riportata la risposta, è risultato essere del 30% nei pazienti con NSCLC, del 27% nei pazienti con melanoma e del 63% nei pazienti con sarcoma di Kaposi. Complessivamente la tolleranza al trattamento è stata discreta. Sei su 70 pazienti (9%) hanno sviluppato eventi avversi di grado 3-4, e 4 di questi 6 pazienti erano stati trattati con ipilimumab. Dei 73 pazienti inclusi nello studio, 34 avevano informazioni sulla carica virale e 28 di essi avevano una carica virale negativa all'inizio del trattamento; di questi 28, 2 (7%) hanno avuto una positivizzazione della carica virale in corso di trattamento con ICI. Dei 6 pazienti con carica virale positiva all'inizio del trattamento con ICI, 5 hanno avuto una riduzione della carica virale, di cui 4 con negativizzazione completa della carica virale dopo trattamento con ICI. Su 25 pazienti di cui era disponibile il dato della conta di linfociti CD4, il 56% ha avuto un incremento della conta di CD4 e il 44% una riduzione della conta di CD4.

Nello studio retrospettivo pubblicato da Lavole nel 2018, sono stati inclusi 10 pazienti HIV+ con NSCLC avanzato trattati con nivolumab dopo fallimento di una prima linea di chemioterapia. Tutti i pazienti hanno ricevuto anche terapia antiretrovirale (HAART). La migliore risposta ottenuta è stata risposta parziale in 2 pazienti (con prolungata durata della risposta: oltre 18 mesi e oltre 8.4 mesi), stabilità di malattia in 4 pazienti, progressione nei restanti 4 pazienti. Gli autori non hanno riportato alcuna tossicità inattesa, ad eccezione di un caso di ipereosinofilia seguita da uveite anteriore con confusione dopo 3 infusioni di nivolumab, con diagnosi di neurosifilide all'analisi del liquido cefalorachidiano, che è poi migliorata con trattamento antibiotico a base di penicillina. In questo studio, carica virale e conta CD4 sono rimasti sostanzialmente stabili nel corso del trattamento.

Nello studio retrospettivo pubblicato da Shah nel 2019, sono stati inclusi 21 pazienti con HIV (di cui 5 con concomitante infezione da HBV/HCV). Di questi, la maggior parte (n=12) era affetta da NSCLC. 16 pazienti sono stati trattati con anti-PD(L)1 come singolo agente, i restanti 5 con combinazione di anti-PD(L)1 e chemioterapia. Tra i 21 pazienti con HIV, il tasso di risposte obiettive è stato del 21%, con 2 risposte complete e 3 risposte parziali. Tra i 21 pazienti con HIV, l'incidenza di eventi avversi immuno-correlati di qualsiasi grado è stata del 25% (epatite, rash, polmonite e ipotiroidismo: n=2 per ciascun evento) e l'incidenza di eventi avversi immuno-correlati di grado ≥ 3 è stata del 19% (polmonite, n=2; epatite, n=1).

Complessivamente, i risultati di questi studi suggeriscono che gli ICI sono attivi in pazienti oncologici HIV+, senza eccesso di tossicità e senza un impatto significativo sull'infezione virale.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	18	0	0	18	0	0

Implicazioni per le ricerche future: Sarebbe utile condurre studi o raccolte dati di tipo prospettico, con una adeguata numerosità del campione, per ampliare le evidenze disponibili in questa popolazione di pazienti

Qualità delle prove

La fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di possibile rischio di bias e imprecisione delle stime

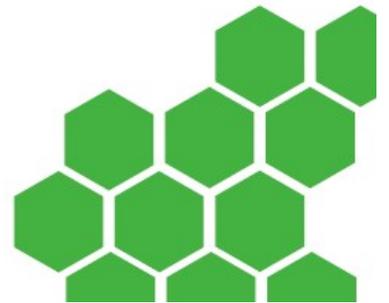
Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: Nessun conflitto dichiarato

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



Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile



QUESITO 7**DOMANDA**

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 ≥ 2 , è raccomandata?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da tumori solidi, trattati con immunocheckpoint inibitori e che manifestano un evento avverso immunocorrelato di grado ≥ 2
INTERVENTO:	la sospensione del trattamento
CONFRONTO:	nessuna sospensione
ESITI PRINCIPALI:	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
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE**Problema**

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<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</p>

		trattamento immunoterapico). È quindi prioritario formulare raccomandazioni in merito alla gestione dell'immunoterapico (sospensione vs. prosecuzione) in caso di comparsa di tossicità.																								
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																										
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ● Varia ○ Non lo so 	<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> <ul style="list-style-type: none"> - Tasso di risoluzione completa dell'evento: → 19/38 (50%, neurologica) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <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> </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	-	overall survival	CRITICAL	-	Tasso di ricaduta dell'evento avverso	CRITICAL	-	tasso di mortalità correlata all'evento avverso	CRITICAL	-	<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>
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 stati trovati tre studi osservazionali (Huffman 2018, Moreira 2019 e Mamlouk 2019).

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).

TABLE 2. Clinical Characteristics of Autoimmune Hepatotoxicity

	Grade 1*	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Total no. patients	3	1	8	3	17 [‡]
Onset of hepatotoxicity (median [range]) (d) [‡]	43 (16-63)	46	53 (20-112)	64 (42-151)	52 (16-151)
Resolution of hepatotoxicity (median [range]) (d) [§]	21 (21)	6	38 (24-56)	50 (50)	31 (6-56)
Treatment					
No treatment	1	0	0	0	1
Prednisone	2	1	8	1	14 [‡]
Dexamethasone	0	0	0	2	2
High dose methylprednisolone	0	1	1	1	3
Other immunosuppressants	0	0	0	1	2 [‡]
Days on steroids (median [range]) (d)	35 (28-42)	42 (42)	42 (7-78)	56 (56)	42 (7-78)
Other immune checkpoint inhibitor adverse events					
Colitis (no. patients [grade of toxicity])	1 (3)	0	0	0	2 [‡]
Hypophysitis (no. patients)	1	1	0	0	2
Rash (no. patients [grade of toxicity])	0	0	0	1 (1)	2 [‡]
Pneumonitis (no. patients [grade of toxicity])	1 (1)	0	0	0	2

*Grading based on CTCAE 4.0.

[‡]Two patients did not have lab values available, therefore their hepatotoxicity could not be graded. They are included in the "Total" column based on the assumption they developed an unknown grade of hepatotoxicity.

[§]From date of first immunotherapy dose.

^{||}From diagnosis of hepatotoxicity.

^{||}Requiring steroids or hormone replacement.

Mamlouk 2019 ha preso in esame 16 pazienti sottoposti a biopsia per sospetta nefrotossicità indotta da utilizzo di inibitori dei checkpoint immunitari(CPI).

	<p>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</p>	
--	--	--

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

No	Age, years	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	FFS Cancer status
Acute tubulointerstitial nephritis														
1	65	M	W	Smoldering myeloma	Fembrolizumab 5 cycles (14 weeks)	HTN, dyslipidemia, RA, ERD	Loxartan, 50 Omeprazole, 30	0.8 N/A	4.83 G3	3 WBC, 1 RBC, UPC:1	• Acute TIN with eosinophils • Acute mild tubular epithelial injury with tubulitis • 5% IFTA	CPI discontinued Dexamethasone (0.6 mg/kg)	Partial recovery	17 weeks progressed to MM, started on CYBORB
2	74	M	W	Urothelial bladder cancer	Nivolumab 60 cycles (24 weeks)	CID stage 4, stable, attributed to prior chemotherapy related nephrotoxicity	Ibuprofen, PRN	2.5 N/A	7.48 G3	11 WBC, eosinophil 0 RBC, UPC: 0.8	• Acute TIN with neutrophils and eosinophils • Moderate hypertensive nephrosclerosis • No immune complex deposition • 48% global glomerular sclerosis • 50% IFTA	CPI discontinued Prednisone (1 mg/kg)	Partial recovery followed by ANJ (sepsis) dialysis dependent	32 months Minimal residual disease
3	68	M	W	Metastatic melanoma	Nivolumab and dabrafenib and trametinib 5 cycles (9 months)	HTN, CID stage 2, hypophosphatemia, hypothyroidism and adrenal insufficiency	Fosinopril, 40 Hydrocortisone, 60	1.3 N/A	5.38 G3	48 WBC, 7 RBC, UPC:0.36	• Acute tubulointerstitial injury • Acute tubulointerstitial nephritis • Arterial and arteriolar sclerosis • IFTA, 50% and global sclerosis 23%	CPI discontinued Methylprednisolone (1.1 mg/kg) infliximab (2 doses 8 weeks apart)	Partial recovery	15 months with no evidence of progression under observation
4	77	M	W	Papillary urothelial cancer of urinary bladder	Fembrolizumab for 10 weeks 3 doses	DM CID stage 3 Obstructive uropathy (5p-left nephrostomy)	-	1.5 Protein (+1)	7.8 G4	> 180 WBC 9 RBC, eosinophil +1 protein	ATIN with eosinophil and few multinucleated giant cells ATN Global sclerosis 50% and IFTA 50%	CPI discontinued, Methylprednisolone 1 mg/kg BID, initiated on HD and steroid dose was tapered	Persistent AKI dialysis dependent	2 months with no evidence of progression under observation
5	55	M	B	Transitional cell bladder cancer	Atezolizumab around 6 months	Obstructive uropathy s/p bilateral nephrostomy tubes CID stage 4 GERD	Pantoprazole, 40	3.3 UPC 1.2	5.8 G3	27 WBC 8 RBC eosinophil UPC:2.7	Acute and chronic tubulointerstitial nephritis with neutrophils and eosinophils Diffuse (>50%) IFTA	CPI discontinued.	no renal recovery, CID stage 5	9 months had progression of metastasis. Deceased
Acute tubulointerstitial nephritis with Glomerulonephritis														
6	41	M	W	Squamous cell cancer of the lung	Nivolumab 4 cycles (14 weeks)	Asthma	Ibuprofen daily for 2 weeks	0.8 N/A	4.52 G2	19 WBC, 320 RBC, UAOR 1023 mg/g	• Acute focal segmental necrotizing pauci-immune GN (no crescents or global sclerosis); ANCA negative • Mild interstitial nephritis without atrophy	CPI discontinued Prednisone (1 mg/kg) Rituximab (1 dose)	Complete recovery	14 weeks patient deceased due to progression of cancer
7	75	M	W	Metastatic	Tremelimumab	HTN and CID stage 3	Amoxicillin/	1.8	4.75	5 WBC.	• Acute focal segmental	CPI discontinued	Partial recovery	11 months with

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, years	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
				RCC	2 doses (6 weeks)		clonazepam, 500 mg daily for 5 days Hydralazine, 75	N/A	G3	67 RBC, UPC:1.43	pauci-immune necrotizing GN • MPO positive tubulointerstitial nephritis with eosinophils • Acute tubular epithelial injury • Arterial and arteriolar sclerosis • IFTA, 5% and global sclerosis 38%	Methylprednisolone (2 mg/kg) Rituximab (weekly for 4 doses) Plazmaspheresis (daily for 5 sessions)	no evidence of progression under observation	
8	69	W	W	Uveal Melanoma	Nivolumab and Ipilimumab (3 cycles) 9 weeks	HTN, DM, Stroke, CKD stage 2, GERD	Omeprazole, 40 Valsartan, 80	1.4 No protein	4.9 G3	15 WBC, 7 RBC, UPC:0.4	Granulomatous necrotizing vasculitis • hypertensive nephrosclerosis • Patchy moderate to severe interstitial inflammation • 50% global glomerulosclerosis and 20% IFTA • Negative ANCA	CPi discontinued Prednisone 1 mg/kg daily followed by rituximab x1 after one week	Complete recovery	8 months with no evidence of progression under observation
9	69	M	W	Melanoma	Ipilimumab and Nivolumab 2 cycles (6 weeks)	GERD, HTN, CKD stage 3	Omesartan, 40 Furosemide, 20 Omeprazole, 20	1.4 N/A	2.40 G2	7 WBC, 11 RBC, UPC: 7.7	• IgA nephropathy with focal segmental mesangial hypercellularity and sclerosis • Acute mild TIN with eosinophils • 40% global glomerular sclerosis, 20% IFTA • Mild arterial and arteriolar sclerosis	CPi discontinued Prednisone (63 mg/kg)	Complete recovery followed by relapse	19 months with no evidence of disease on observation
10	50	F	W	Melanoma	Pembrolizumab completed 5 doses (12 weeks)	Asthma, GERD, HTN	Nigroren, 250 PRN Omeprazole, 10 NSCT, 12.5	0.8 N/A	3.08 G3	6 WBC, 2 RBC, negative dipstick	Done 5 weeks after AKI • low-grade tubulointerstitial injury • IgA nephropathy (without pathologic indication of active disease) • PSG, NCS • Very mild interstitial inflammation	CPi discontinued Prednisone (2 mg/kg) Mycophenolate Mofetil 1 g BID Infliximab (one dose)	Partial recovery followed by AKI attributed to Vemurafenib	4 weeks progression of metastasis
11	60	F	H	RCC	Nivolumab 6 cycles (6 weeks)	GERD, and dyslipidemia	Esomeprazole 40	0.8 Negative dipstick	N/A	2 WBC, 3 RBC, UPC: 0.7	• PLAR negative early membranous GN • Focal T-cell rich crescentic like inflammation • Acute tubulocentric TIN with T	CPi discontinued Prednisone (1 mg/kg)	Complete recovery	20 weeks then had disease progression started on axitinib

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 (*Continues*)

No	Age, years	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 of AKI	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	cells positive for CD3, CD4, CD8 - Granulomatous TN - C3 deposition (possible early GN) - Rare subepithelial deposits - 5-10% IFA + Arterial and arteriolar sclerosis	CR discontinued Prednisone (1 mg/kg)	Partial recovery	12 months with no progression under observation
13	74	M	W	RCC, OIL	Nivolumab with Avelumab (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	- Acute tubulointerstitial injury - Acute tubulointerstitial nephritis with eosinophils - FSGS (proliferation of foot process) likely secondary - IFTA and post-nephrectomy - Arterial and arteriolar sclerosis (moderate) - IFTA 20% and global sclerosis 5%	CR 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: 21	- AA type amyloidosis - Acute tubular epithelial injury - 28% global glomerular sclerosis - 5% IFTA	CR discontinued Methylprednisolone (1 mg/kg) Infliximab 440 mg one dose	Partial recovery followed by AKI (vspsk)	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 s/p SCT (9 months ago)	Sulfamethoxazole and trimethoprim (800/160 mg) 3 times per week Valacyclovir, 500 Famotidine, 40	0.9-0.9 N/A	1.63 G1	11 WBC, 1 RBC, UPC: 0.05	Dose 4 weeks after AKI (first biopsy was inadequate) - No evidence of acute glomerular or tubular injury or inflammation - IFTA 5% and global sclerosis 5%	CR 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 (+1)	7.1 No pyuria or hematuria, UPC: 0.6	ATN No Glomerulosclerosis 15% IFTA	CR discontinued Prednisone 1 mg/kg	Persistent AKI, dialysis dependent	9 months with no recurrence (withdrew 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 diseases, SCT stem cell transplant, CKD chronic kidney disease, WBC white blood cells, RBC red blood cells, UA urinalysis, UPC urine protein to creatinine ratio, WNI, within normal limit, ANA anti-nuclear antibody, ANCA antineutrophil cytoplasmic antibody, RF rheumatoid factor, CCP cyclic citrullinated peptide, MPD myeloperoxidase, Cr creatine kinase, N/A not available, dsDNA double stranded DNA, GN glomerulonephritis, TN tubulointerstitial nephritis, IFTA interstitial fibrosis/tubular atrophy, AA amyloid A, UACR urine albumin to creatinine ratio, PET positron emission tomography, FSGS focal segmental glomerulosclerosis, CR immune checkpoint inhibitor, BID twice daily, Cr 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), creatininasia 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 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 1939 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	Not measured
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-TH1-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	Radicaloneuropathy	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.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ● Non lo so 	<p>Huffman</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tasso di ricaduta dell'evento avverso → 1/17 (6%, epatica) - tasso di mortalità correlata all'evento avverso → 2/17 (12%) <p>Mamlouk</p> <ul style="list-style-type: none"> - tasso di mortalità correlata all'evento avverso → 0/16 (0%) <p>Moreira</p> <ul style="list-style-type: none"> - tasso di mortalità correlata all'evento avverso → 2/38 (5%) <table border="1" data-bbox="298 527 1268 869"> <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>La ricerca ha prodotto 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</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>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	-																											

/ 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).

TABLE 2. Clinical Characteristics of Autoimmune Hepatotoxicity

	Grade 1*	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Total no. patients	3	1	8	3	17 [†]
Onset of hepatotoxicity (median [range]) (d) [‡]	43 (16-63)	46	53 (20-112)	64 (42-151)	52 (16-151)
Resolution of hepatotoxicity (median [range]) (d) [§]	21 (21)	6	38 (24-56)	50 (50)	31 (6-56)
Treatment					
No treatment	1	0	0	0	1
Prednisone	2	1	8	1	14 [‡]
Dexamethasone	0	0	0	2	2
High dose methylprednisolone	0	1	1	1	3
Other immunosuppressants	0	0	0	1	2 [‡]
Days on steroids (median [range]) (d)	35 (28-42)	42 (42)	42 (7-78)	56 (56)	42 (7-78)
Other immune checkpoint inhibitor adverse events					
Colitis (no. patients [grade of toxicity])	1 (3)	0	0	0	2 [‡]
Hypophysitis (no. patients)	1	1	0	0	2
Rash (no. patients [grade of toxicity])	0	0	0	1 (1)	2 [‡]
Pneumonitis (no. patients [grade of toxicity])	1 (1)	0	0	0	2

*Grading based on CTCAE 4.0.

[†]Two patients did not have lab values available, therefore their hepatotoxicity could not be graded. They are included in the "Total" column based on the assumption they developed an unknown grade of hepatotoxicity.

[‡]From date of first immunotherapy dose.

[§]From diagnosis of hepatotoxicity.

^{||}Requiring steroids or hormone replacement.

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 1 Characteristics of the patients who developed CP-related renal manifestations and their laboratory and microscopic findings associated with the CP-related renal manifestations, initial therapies and the outcomes

No	Age, years	Sex	Race	Cancer type	CP 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	FFS Cancer status
Acute tubulointerstitial nephritis														
1	65	M	W	Smoking myeloma	Pembrolizumab 5 cycles (14 weeks)	HTN, dyslipidemia, RA, GERD	Losartan, 50 Omeprazole, 20	0.8 N/A	4.83 G3	3 WBC, 1 RBC, UPC:1	• Acute TIN with eosinophils • Acute mild tubular epithelial injury with tubulitis • 5% IFTA	CR discontinued Dexamethasone (86 mg/kg)	Partial recovery	17 weeks progressed to MM, started on CRIBCD
2	74	M	W	Urothelial bladder cancer	Nivolumab 50 cycles (24 weeks)	CKD stage 4, stable, attributed to prior chemotherapy-related nephrotoxicity	Ibuprofen, PRN Hydralazine, 30 Hydrocortisone, 60	2.5 N/A	7.48 G3	11 WBC, eosinophil 0 RBC, UPC:0.8	• Acute TIN with neutrophils and eosinophils • Moderate hypertensive nephrosclerosis • No immune complex deposition • 48% global glomerular sclerosis • 50% IFTA	CR discontinued Prednisone (1 mg/kg)	Partial recovery followed by ABXsepsis; dialysis dependent	22 months. Minimal residual disease
3	68	M	W	Metastatic melanoma	Nivolumab and dabrafenib and trametinib 5 cycles (9 months)	HTN, CKD stage 2, hypothyroidism, hyponatremia and adrenal insufficiency	Fosinopril, 40 Hydralazine, 30 Hydrocortisone, 60	1.3 N/A	5.38 G3	48 WBC, 7 RBC, UPC:0.36	• Acute tubulointerstitial injury • Acute tubulointerstitial nephritis • Arterial and arteriolar sclerosis • IFTA 30% and global sclerosis 23%	CR discontinued Methylprednisolone (11 mg/kg) Infliximab (2 doses 8 weeks apart)	Partial recovery	15 months with no evidence of progression under observation
4	77	M	W	Papillary urothelial cancer of urinary bladder	Pembrolizumab for 10 weeks 3 doses	DM CKD stage 3 Obstructive uropathy (5ip left nephrostomy)	-	1.5 Protein (+1)	7.8 G4	>182 WBC 9 RBC, eosinophil +1 protein	ATIN with eosinophil and few multinucleated giant cells ATN Global sclerosis 50% and IFTA 50%	CR discontinued, Methylprednisone 1 mg/kg BID initiated on HD and steroid dose was tapered	Persistent ARF dialysis dependent	2 months with no evidence of progression under observation
5	55	M	B	Transitional cell bladder cancer	Atezolizumab around 6 months	Obstructive uropathy s/p bilateral nephrostomy tubes CKD stage 4 GERD	Pantoprazole, 40	3.3 UPC 1.2	5.8 G3	27 WBC 8 RBC, eosinophil UPC:2.7	Acute and chronic tubulointerstitial nephritis with neutrophils and eosinophils Diffuse (0-50%) IFTA	CR discontinued,	no renal recovery, CKD stage 5	9 months had progression of metastasis. Deceased
Acute tubulointerstitial Nephritis with Glomerulonephritis														
6	41	M	W	Squamous cell cancer of the lung	Nivolumab 4 cycles (14 weeks)	Asthma	Ibuprofen daily for 2 weeks	0.8 N/A	4.52 G3	19 WBC, 320 RBC, UA/R 1023 mg/g	• Acute focal segmental necrotizing pauci-immune GN (no eosinophils or global sclerosis) ANCA negative • Mild interstitial nephritis without atrophy	CR discontinued Prednisone (1 mg/kg) Rituximab (1 dose)	Complete recovery	14 weeks patient deceased owe to progression of cancer
7	75	M	W	Metastatic	Tremelimumab	HTN and CKD stage 3	Amoxicillin	1.8	4.75	5 WBC,	• Acute focal segmental	CR discontinued	Partial recovery	11 months with

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, years	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
				RCC	2 doses (6 weeks)		clonazepam, 500 mg daily for 5 days Hydrochloride, 75	N/A	G3	67 RBC, UPC:1.43	pauci-immune necrotizing GN • MHC IgG2e tubulointerstitial nephritis with eosinophils • Acute tubular epithelial injury • Arterial and arteriolar sclerosis • IFTA, 5% and global sclerosis 38%	Methylprednisolone (2 mg/kg) Rituximab (weekly for 4 doses) Plazmaspheresis (daily for 5 sessions)	no evidence of progression under observation	
8	69	W	W	Uveal Melanoma	Nivolumab and Ipilimumab (3 cycles) 9 weeks	HTN, DM, Stroke CVD stage 2 GERD	Omeprazole, 40 Valartan, 80	1.4 No protein	4.9 G3	15 WBC, 7 RBC, UPC:0.4	Granulomatous necrotizing vasculitis hypertensive nephrosclerosis Partly moderate to severe interstitial inflammation 50% global glomerulosclerosis and 20% IFTA Negative ANCA	CPi discontinued Prednisone 1 mg/kg daily followed by rituximab x1 after one week	Complete recovery	8 months with no evidence of progression under observation
9	69	M	W	Melanoma	Ipilimumab and Nivolumab 2 cycles (6 weeks)	GERD, HTN, CKD stage 3	Omesartan, 40 Furosemide, 20 Omeprazole, 20	1.4 N/A	2.40 G2	7 WBC, 11 RBC, UPC: 7.7	IgA nephropathy with focal segmental mesangial hypercellularity and sclerosis • Acute mild TIN with eosinophils • 40% global glomerular sclerosis, 20% IFTA • MHC arterial and arteriolar sclerosis	CPi discontinued Prednisone (63 mg/kg)	Complete recovery followed by relapse	19 months with no evidence of disease on observation
10	50	F	W	Melanoma	Pembrolizumab completed 5 doses (12 weeks)	Asthma, GERD, HTN	Nigroren, 250 PRN Omeprazole, 10 HCTZ, 12.5	0.8 N/A	3.08 G3	6 WBC, 2 RBC, negative dipstick	Done 5 weeks after AKI • low-grade tubulointerstitial injury • IgA nephropathy (without pathologic indication of active disease) • PSG, NCS • Very mild interstitial inflammation	CPi discontinued Prednisone (2 mg/kg) Mycophenolate Mofetil 1 g BID Infliximab (one dose)	Partial recovery followed by AKI attributed to Vemurafenib	4 weeks progression of metastasis
11	60	F	H	RCC	Nivolumab 6 cycles (6 weeks)	GERD, and dyslipidemia	Esomeprazole 40	0.8 Negative dipstick	N/A	2 WBC, 3 RBC, UPC: 0.7	• PLAR negative early membranous GN • Focal T-cell rich crescentic like inflammation • Acute tubulocentric TIN with T	CPi discontinued Prednisone (1 mg/kg)	Complete recovery	20 weeks then had disease progression started on axitinib

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, years	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 of AKI	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	cells positive for CD3, CD4, CD8 - Granulomatous TN - C3 deposition (possible early GN) - Rare subepithelial deposits - 5-10% IFA + Arterial and arteriolar sclerosis	CR discontinued Prednisone (1 mg/kg)	Partial recovery	12 months with no progression under observation
13	74	M	W	RCC, OML	Nivolumab with Avelumab (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	- Acute tubulointerstitial injury - Acute tubulointerstitial nephritis with eosinophils - FSGS (proliferation of foot process) likely secondary - IFTN and post-nephrectomy - Arterial and arteriolar sclerosis (moderate) - IFTA, 20% and global sclerosis 5%	CR 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: 21	- AA type amyloidosis - Acute tubular epithelial injury - 28% global glomerular sclerosis - 5% IFTA	CR discontinued Methylprednisolone (1 mg/kg) Infliximab 440 mg one dose	Partial recovery followed by AKI (vspsk)	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 s/p SCT (9 months ago)	Sulfamethoxazole and trimethoprim (800/160 mg) 3 times per week Valacyclovir, 500 Famotidine, 40	0.9-0.9 N/A	1.63 G1	11 WBC, 1 RBC, UPC: 0.05	Dose 4 weeks after AKI (first biopsy was inadequate) - No evidence of acute glomerular or tubular injury or inflammation - IFTA 5% and global sclerosis 5%	CR 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, CKD	Amoxicillin and Clavulanate, 875-125 mg BID Lisinopril, 20	0.5 Protein (+1)	7.1 No pyuria or hematuria, UPC: 0.6	ATN No Glomerulosclerosis 15% IFTA	CR discontinued Prednisone 1 mg/kg	Persistent AKI, dialysis dependent (withdrew from further therapy)	9 months with no recurrence (withdrew 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, CKPD chronic obstructive pulmonary diseases, SCT stem cell transplant, CKD chronic kidney disease, WBC white blood cells, RBC red blood cells, UA urinalysis, UPC urine protein to creatinine ratio, WNI within normal limits, ANA anti-nuclear antibody, ANCA antineutrophil cytoplasmic antibody, RF rheumatoid factor, CCP cyclic citrullinated peptide, MPD myeloperoxidase, CK creatine kinase, N/A not available, dsDNA double stranded DNA, GN glomerulonephritis, TN 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, CR immune checkpoint inhibitor, BID twice daily, Cr 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),

creatininasi 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-TH1-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	Radicaloneuropathy	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.

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La certezza complessiva delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa della natura osservazionale degli studi inclusi e dell'imprecisione dei risultati (dimensione del campione molto piccola), possibili indirectness (alta percentuale di pazienti maschi) ed eterogeneità probabilmente a causa di diversi gradi di tossicità e impatto clinico</p>	<p>I tre studi hanno una casistica prevalentemente costituita da individui di sesso maschile (Huffman 76%; Mamlouk 87%, Moreira 71%).</p>
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ● Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Nessuna evidenza trovata</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>

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ● Varia ○ Non lo so 	<p>Effetti desiderabili→ Varia Effetti indesiderabili→ Non lo so Qualità delle evidenze→ Molto bassa Valori→ Possibile importante incertezza o variabilità</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>

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumenta l'equità ○ Aumenta l'equità ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>Il panel non identifica problematiche di equità rispetto all'intervento (sospensione dell'immunoterapia)</p>

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Nessuna evidenza trovata	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 vs G3-G4, e a seconda dell'organo interessato dalla stessa
Fattibilità		
E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Nessuna evidenza trovata	Il panel non identifica significative criticità nell'implementazione dell'intervento (sospensione dell'immunoterapia).

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

GIUDIZI							
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ●	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

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)

Giustificazione

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 di grado 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

Considerazioni relative ai sottogruppi

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.

Considerazioni per l'implementazione

Nessuna

Monitoraggio e valutazione

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. .

Priorità della ricerca

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 8**DOMANDA**

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?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori e che manifestano un evento avverso immunocorrelato di grado G3-G4
INTERVENTO:	terapia steroidea (prednisone almeno 1 mg/kg o equivalente)
CONFRONTO:	nessuna terapia
ESITI PRINCIPALI:	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
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE**Problema**

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	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.

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> o Irrilevanti o Piccoli ● Moderati o Grandi o Varia o Non lo so 	<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="318 600 1255 940"> <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>Sono state selezionate tre revisioni sistematiche (Cuzzubbo 2017, Mir 2018 e Bajwa 2019) incentrate sugli effetti collaterali avversi associati</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>Sono stati inoltre identificati due studi osservazionali (Min 2015; Shen, 2018)</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>all'immunoterapia, sulla loro gestione 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.</p> <p>. 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>	
--	--	--

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	ACTH		Hydrocortisone, life long
[64, 65]	Primary adrenal insufficiency	2	43, 55	Pembrolizumab-1, nivolumab-1	4, 10	Low-11 High-1	Low-11 High-1		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	TSH	Antibodies	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									
						HbA1c (mean)	Anti-GAD antibodies		
[66, 76-80]	Acute type 1 DM	6	58 - 73 (79)	Pembrolizumab-2, pembrolizumab/ipilimumab-1, nivolumab-3	1 - 17 (8)	6.3 - 9.7 (6.6)		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	Low	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]	Temporade	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.

Cuzzubbo 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	51 (10–518)	3/4 (pleocytosis in 2/4)	Drug discontinuation only n = 2	Full recovery n = 4
	Anti-PD1: n = 4			Steroids n = 3	Partial recovery n = 1
Myelitis (n = 2)	Anti-CTLA4: n = 2	8 (45–150)	2/2 (pleocytosis in 2/2)	Steroids + PE/IV Ig n = 1	Death n = 1
				Steroids 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
	Anti-CTLA4: n = 5	36 (7–72)	5/5 (pleocytosis in 5/5)	Steroids n = 3	Full recovery n = 2
Meningoradiculitis (n = 6)	Anti-CTLA4 + anti-PD1: n = 1	42 (35–84)	3/3 (pleocytosis in 0/3)	Steroids + PE/IV Ig n = 3	Partial recovery n = 4
	Anti-CTLA4: n = 4			Steroids n = 2	Full recovery n = 1
Guillain-Barre like syndrome (n = 4)	Anti-CTLA4: n = 4	42 (35–84)	3/3 (pleocytosis in 0/3)	IV Ig only n = 1	Partial recovery n = 1
				Steroids + immunosuppr + PE n = 1	Death n = 2
Peripheral neuropathy (n = 3)	Anti-CTLA4: n = 3	84 (35–91)	NA	Drug discontinuation only n = 1	Full recovery n = 1
				Steroids n = 1	Stable n = 1
Myasthenic syndrome (n = 5)	Anti-CTLA4: n = 3	28 (12–30)	NA	Steroids + immunosuppr n = 1	Death n = 1
	Anti-PD1: n = 1			Drug discontinuation only n = 1	Full recovery n = 1
Both: n = 1	Both: n = 1	28 (12–30)	NA	Steroids n = 1	Partial recovery n = 2
				Steroids + PE/IV Ig n = 3	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 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 antitumorale 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 ²	Malignancy ³	Toxicity (> 10%) ⁴	Biomarker elevation ⁵	Treatment with steroids ⁶	Fatality ⁷
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	Daravatumab (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%

Some patients might have had multiple toxicities. For a complete list, please see Supplemental Table S1.

AF, atrial fibrillation; BNP, brain natriuretic peptide; CHF, congestive heart failure; CK, creatine kinase; CM, cardiomyopathy; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-1, programmed cell death-1; PD-L1, programmed cell death ligand-1; RCC, renal cell carcinoma; Trop, troponin.

¹ Mean and percentages reported on the basis of available data.

² Only includes malignancies comprising > 10% of the reported malignancies.

³ Only for toxicities affecting > 10% of reported cases.

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.

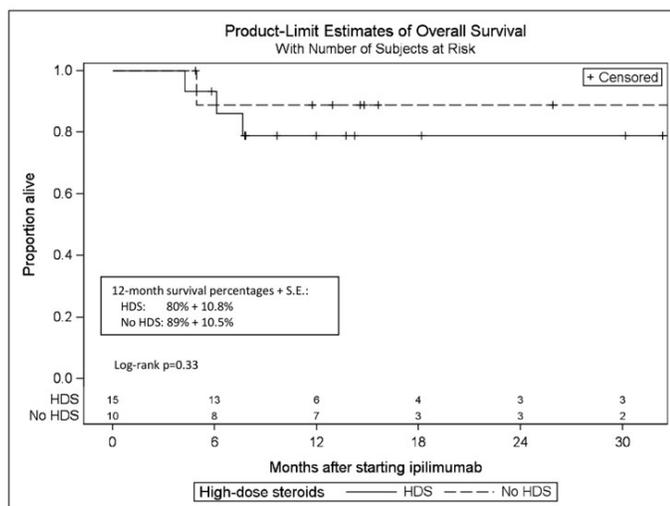


Figure 2. The effects of high dose corticosteroids on survival rate

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 lichenoidale, bollosa, 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 rAE	Anatomic distribution	Pruritus	Treatment held for rash	Treatment of rash	Other irAE	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 pancreatic mass (12/2011, SBRT 40 Gy in five fractions, 16 March 2015)	21	Lichenoid (photodistributed)	2	Bilateral forearms, upper arms, and neck	Yes	No	Hydrocortisone D1C, triamcinolone 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 lymphocytic predominant infiltrate characteristic of a drug hypersensitivity reaction	PD	350
2/F	67	Metastatic adrenocortical carcinoma	Avelumab, Regeneron 2010 (later)	Mitotane, 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, dexsclerixone 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 clearing, 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	496
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	Lorion, diphenhydramine cream, hydrocortisone PRN	Colitis, thyroiditis	N/A	PR	837
5/F	92	Metastatic adenocarcinoma of the lung	Nivolumab and ipilimumab	Erlotinib, radiation	4	Psoriasiform	2	Extremities with little on trunk, face or scalp (80% 18-20%)	Yes	No	Triamcinolone cream, loxon	Colitis	Spongiform psoriasiform and interface dermatitis with necrotic keratinocytes, superficial perivascular and interstitial mixed infiltrate with eosinophils	PD	280

(Continued)

Table 1. (Continued)

No./ Sex	Age	Cancer type	Oncologic agent	Prior therapy	Time to rash (wks)	Morphology	Grade of cutaneous rAE	Anatomic distribution	Pruritus	Treatment held for rash	Treatment of rash	Other irAE	Histologic pattern	Tumor Response	Progression-free survival (days)
4/M	68	Adenocarcinoma of the lung	Nivolumab and ipilimumab	Cisplatin, radiotherapy	1.5	Poisoniform	1	Dorsal and palmar hand surfaces, feet, elbows	Yes	No	Topical corticosteroids (clobetasol) and calcipotriene cream and UV light therapy	Psooriasis flare	N/A	PD	82
7/M	40	Metastatic squamous urethral cancer	First pembrolizumab then MEDI6376 with tremelimumab; rash occurred on pembrolizumab	S-FU/IMNCI 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	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 pneumonia)	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, buttocks, groin and thighs	Yes	No	Triamcinolone 0.1% ointment, oral dexamethasone, celecoxib, 0.05% salicylic acid, hydroxyzine, diphenhydramine, lorazepam	None	N/A	PD	42
10/F	59	Metastatic melanoma	T-Vec + pembrolizumab	Lymph node resection, interferon, Metastatic XRT for brain metastasis	88	Patch of non-scarring alopecia (alopecia areata)	1	Cephalic scalp	No	No	None	Transaminitis, neuropathy, vitiligo	N/A	SD	756
11/M	66	Metastatic melanoma	Ipilimumab + nivolumab	Excision, dabrafenib + trametinib	9	Erythematous macules	1	Lower extremity	Yes	No	Diphenhydramine, lorazepam, cimetidine, hydroxyzine, furosemide 0.05% gel BID	Grade 3 fever, grade 2 nephritis (doubling CrI), 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 crusting on lower extremities, follicularly based papules on back and arms	2	Arms, back, legs	Yes	Yes (one cycle delayed)	Diphenhydramine, cetirizine, hydroxyzine, fluocinonide ointment, clobetasol ointment, halobetasol cream, cidofovir solution BID	Transaminitis	Focal interface dermatitis with a lightly cuffed perivascular lymphohistiocytic inflammatory host response with rare neutrophils and eosinophils	SD	251
13/M	67	Metastatic melanoma	Pembrolizumab	Excision with lymph node dissection	18	Hypopigmented and pigmented 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. IIF: linear C3 and IgG in basement membrane zone of mucosa	SD (stopped due to BPT)	544
15/F	44	Metastatic melanoma	Pembrolizumab	Excision, lymph node dissection, IFNa-2b, tremetinumab	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, triamcinolone cream, fluocinonide gel for oral lesions, prednisone	None	H/E: ulceration with dense lymphohistiocytic infiltrate with eosinophils and scattered neutrophils. IIF: 2+ linear IgM, IgG, and C3 in basement membrane zone, consistent with bullous lichen planus	SD (stopped due to LPI)	148

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
----------------	----------------------------	----------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ○ Non lo so 	<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 (Cuzzubbo 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	ACTH		Hydrocortisone, life long
[64, 65]	Primary adrenal insufficiency	2	43, 55	Pembrolizumab-1, nivolumab-1	4, 10	Low-11 High-1	Low-11 High-1		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	TSH	Antibodies	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									
						HbA1c (mean)	Anti-GAD antibodies		
[66, 76-80]	Acute type 1 DM	6	58 - 73 (79)	Pembrolizumab-2, pembrolizumab/ipilimumab-1, nivolumab-3	1 - 17 (8)	6.3 - 9.7 (6.6)		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	Low	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]	Temporade	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.

Cuzzubbo 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	51 (10–518)	3/4 (pleocytosis in 2/4)	Drug discontinuation only n = 2	Full recovery n = 4
	Anti-PD1: n = 4				
Myelitis (n = 2)	Anti-CTLA4: n = 2	8 (45–150)	2/2 (pleocytosis in 2/2)	Steroids + PE/IV Ig n = 1	Death n = 1
Meningitis (n = 1)	Anti-CTLA4: n = 1	42	1/1 (pleocytosis in 1/1)	Steroids n = 1	Full recovery n = 1
	Anti-CTLA4: n = 5				
Meningoradiculitis (n = 6)	Anti-CTLA4 + anti-PD1: n = 1	36 (7–72)	5/5 (pleocytosis in 5/5)	Steroids + PE/IV Ig n = 3	Partial recovery n = 4
	Anti-CTLA4: n = 4				
Guillain-Barre like syndrome (n = 4)	Anti-CTLA4: n = 4	42 (35–84)	3/3 (pleocytosis in 0/3)	IV Ig only n = 1	Partial recovery n = 1
Peripheral neuropathy (n = 3)	Anti-CTLA4: n = 3	84 (35–91)	NA	Drug discontinuation only n = 1	Full recovery n = 1
Myasthenic syndrome (n = 5)	Anti-CTLA4: n = 3	28 (12–30)	NA	Drug discontinuation only n = 1	Full recovery n = 1
	Anti-PD1: n = 1				
	Both: n = 1			Steroids + PE/IV Ig n = 3	Worsening n = 1
					Death n = 1

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, micafenolato, immunoglobuline per via endovenosa e globulina antitimocitaria 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) ²	Female sex ³	Malignancy ²	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%)	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	Daravolumab (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%

Some patients might have had multiple toxicities. For a complete list, please see Supplemental Table S1.

AF, atrial fibrillation; BNP, brain natriuretic peptide; CHF, congestive heart failure; CK, creatine kinase; CM, cardiomyopathy; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-1, programmed cell death-1; PD-L1, programmed cell death ligand-1; RCC, renal cell carcinoma; Trop, troponin.

² Mean and percentages reported on the basis of available data.

³ Only includes malignancies comprising > 10% of the reported malignancies.

⁴ Only for toxicities affecting > 10% of reported cases.

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, dose: 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.

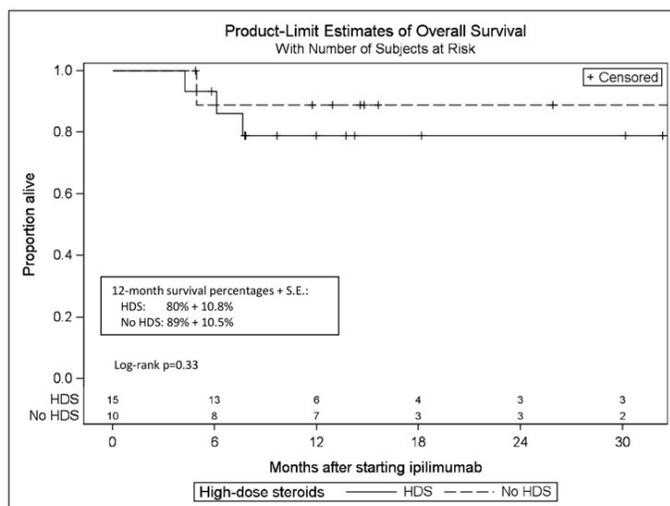


Figure 2. The effects of high dose corticosteroids on survival rate

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 lichenoidale, bollosa, 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 rAE	Anatomic distribution	Pruritus	Treatment held for rash	Treatment of rash	Other irAE	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 pancreatic mass (12/2011, SBRT 40 Gy in five fractions, 16 March 2015)	21	Lichenoid (photodistributed)	2	Bilateral forearms, upper arms, and neck	Yes	No	Hydrocortisone D1C, triamcinolone 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 lymphocytic predominant infiltrate characteristic of a drug hypersensitivity reaction	PD	350
2/F	67	Metastatic adrenocortical carcinoma	Avelumab, Regeneron 2010 (later)	Mitotane, 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 clearing, 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	496
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	Lorion, diphenhydramine cream, hydrocortisone PRN	Colitis, thyroiditis	N/A	PR	837
5/F	92	Metastatic adenocarcinoma of the lung	Nivolumab and ipilimumab	Erlotinib, radiation	4	Psoriasiform	2	Extremities with little on trunk, face or scalp (80% 18-20%)	Yes	No	Triamcinolone cream, lozon	Colitis	Spongiosis psoriasiform and interface dermatitis with necrotic keratinocytes, superficial perivascular and interstitial mixed infiltrate with eosinophils	PD	280

(Continued)

Table 1. (Continued)

No./ Sex	Age	Cancer type	Oncologic agent	Prior therapy	Time to rash (wks)	Morphology	Grade of cutaneous rAE	Anatomic distribution	Pruritus	Treatment held for rash	Treatment of rash	Other irAE	Histologic pattern	Tumor Response	Progression-free survival (days)
4/M	68	Adenocarcinoma of the lung	Nivolumab and ipilimumab	Cisplatin, radiotherapy	1.5	Poarialiform	1	Dorsal and palmar hand surface, feet, elbows	Yes	No	Topical corticosteroids (clobetasol) and calcipotriene cream and UV light therapy	Psoarisis flare	N/A	PD	82
7/M	40	Metastatic squamous urethral cancer	First pembrolizumab then MEDI6376 with tremelimumab; rash occurred on pembrolizumab	S-FU/IMNCI 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	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 pneumonia)	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, celecoxib 0.05% ointment, hydroxyzine, diphenhydramine, loratadine	None	N/A	PD	42
10/F	59	Metastatic melanoma	T-Vec + pembrolizumab	Lymph node resection, interferon, Metastatic XRT for brain metastasis	88	Patch of non-scarring alopecia (alopecia areata)	1	Cephalic scalp	No	No	None	Transaminitis, neuropathy, vitiligo	N/A	SD	756
11/M	66	Metastatic melanoma	Ipilimumab + nivolumab	Excision, dabrafenib + trametinib	9	Erythematous macules	1	Lower extremity	Yes	No	Diphenhydramine, loratadine, cimetidine, hydroxyzine, furosemide 0.05% gel BID	Grade 3 fever, grade 2 nephritis (including CrI), 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 crusting on lower extremities, follicularly based papules on back and arms	2	Arms, back, legs	Yes	Yes (one cycle delayed)	Diphenhydramine, cetirizine, hydroxyzine, fluocinonide ointment, clobetasol ointment, halobetasol cream, cidofovir solution BID	Transaminitis	Focal interface dermatitis with a lightly cuffed perivascular lymphohistiocytic inflammatory host response with rare neutrophils and eosinophils	SD	251
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 dermatitis with perivascular lymphocytic infiltrate with numerous eosinophils. IIF: linear C3 and IgG in basement membrane zone of mucosa	SD (stopped due to BPT)	544
15/F	44	Metastatic melanoma	Pembrolizumab	Excision, lymph node dissection, IFNa-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, triamcinolone cream, fluocinonide gel for oral lesions, prednisone	None	H/E: ulceration with dense lymphohistiocytic infiltrate with eosinophils and scattered neutrophils. IIF: 2+ linear IgM, IgG, and C3 in basement membrane zone, consistent with bullous lichen planus	SD (stopped due to LPI)	148

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La certezza complessiva delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa della natura osservazionale degli studi inclusi e dell'imprecisione dei risultati (dimensione del campione molto piccola).</p>	
--	---	--

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>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..</p>

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> E' in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> E' in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	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.
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	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.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Nessuna evidenza trovata	In assenza di specifiche evidenze sull'accettabilità, il panel ritiene che la terapia corticosteroidica sia accettabile da parte di tutti gli stakeholders coinvolti.

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Nessuna evidenza trovata	Non si ravvedono criticità significative nell'implementare questo trattamento.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so

GIUDIZI							
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	--	---

CONCLUSIONI**Raccomandazione**

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).

Giustificazione

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

Considerazioni relative ai sottogruppi

Sono disponibili evidenze riguardo la non utilità della terapia corticosteroidica in caso di alcuni specifici eventi avversi immuncorrelati, 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)

Considerazioni per l'implementazione

Nessuna

Monitoraggio e valutazione

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.

Priorità della ricerca

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 9**DOMANDA**

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?	
POPOLAZIONE:	pazienti affetti da tumori solidi che hanno sospeso la terapia con immunocheckpoint inibitori per un evento avverso immunocorrelato G4
INTERVENTO:	il ripristino della terapia con immunocheckpoint inibitori
CONFRONTO:	non ripristinare la terapia con immunocheckpoint inibitori
ESITI PRINCIPALI:	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
PROSPETTIVA:	pazienti affetti da tumori solidi che hanno sospeso la terapia con immunocheckpoint inibitori per un evento avverso immunocorrelato G4
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	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.	

Effetti desiderabili																													
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																													
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	<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> <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>Sono stati trovati tre studi osservazionali (De Felice 2015, santini 2018 e Simonaggio 2019). 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</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>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</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	-																											

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 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 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

stato della malattia (in risposta vs non in risposta alla precedente immunoterapia) e le alternative terapeutiche disponibili.

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) ^c	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)	⊕○○○ VERY LOW ^b	
	0 per 100	0 per 100				

		(0 to 0)		studies)		
tasso di mortalità correlata all'evento avverso	Study population		RR 2.37 (0.26 to 21.63)	68 (1 observational study) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^b	
	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)				
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>						
Effetti indesiderabili						
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ● Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ○ Non lo so 	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)	<p>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>
	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 (De Felice 2015, santini 2018 e Simonaggio 2019). 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. 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 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.</p> <p>Santini et al. e Simonaggio et al. sono osservazioni retrospettive con confronto tra rechallenge e interruzione</p>			

Di seguito la sintesi

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o 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 correlata all'evento avverso	Study population		RR 2.37 (0.26 to 21.63)	68 (1 observational study) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^b	
	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)				

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>						

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La certezza complessiva delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa della natura osservazionale degli studi inclusi e dell'imprecisione dei risultati (dimensione del campione molto piccola).</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ● Possibile importante incertezza 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>In assenza di evidenze, il panel ritiene che ci possa essere una incertezza o variabilità su come il</p>

<ul style="list-style-type: none"> o variabilità o Probabilmente non importante incertezza o variabilità o Nessuna importante incertezza o variabilità 		<p>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>
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o E' in favore del confronto o Probabilmente è in favore del confronto ● Non è in favore né dell'intervento né del confronto o Probabilmente è in favore dell'intervento o E' in favore dell'intervento o Varia o Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<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>
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 		Il panel non identifica criticità riguardo l'eventuale impatto del rechallenge sull'equità.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	Non si ravvedono criticità significative nell'implementare questo trattamento.

--	--	--

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ●	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	--	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

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)

Giustificazione

In presenza di un bilancio beneficio/danno incerto, il panel ritiene che debba essere privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente.

Considerazioni relative ai sottogruppi

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)

Considerazioni per l'implementazione

Nessuna

Monitoraggio e valutazione

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. .

Priorità della ricerca

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 76**Tabella di sintesi delle evidenze**

Tabella 1. Terapia ICI per pazienti affetti da tumore solido con una infezione concomitante da HBV o HCV									
Autore, anno	No. partecipanti	Disegno di studio	Tipo di tumore (No.)	Terapia ICI (No.)	Tipo di virus (No.)	Carica virale (HBV/HCV)	Aumento delle transaminasi	Risposta alla terapia	Certezza evidenza
Wen 2016	11	Serie di casi retrospettivi	Melanoma (11)	Ipilimumab (3), Pembrolizumab(5), Ipilimumab plus Pembrolizumab, (3)	HBV (11)	Non aumentato (5) Resta inosservabile (6)	Epatite autoimmune di grado 1 (2), grado 3 (1)	NV	Molto bassa (abbassato per rischio di bias*, imprecisione**)
Ravi 2014	8	Serie di casi retrospettivi	Melanoma (8)	Ipilimumab (8)	HBV (5)	Inosservabile (4), NV (1)	Immutato	PD (5), Malattia stabile (2), Risposta mista (1)	
Kothapalli 2018	7	Serie di casi retrospettivi	Melanoma (2), NSCLC (5)	Nivolumab (5), pembrolizumab (2)	HCV (3) HBV (5)	Diminuisce (2), NV (1) Inosservabile (1), NV(4)	Grado 3 (1) Grado 1 (2)	PR (1), CR (2), PD (6), NR (1)	
Tio 2018	28	Serie di casi retrospettivi	Melanoma (9), HCC (1), Mesotelioma (1), Glioblastoma	Sequenziale Pembrolizumab + Ipilimumab (1), Pembrolizumab (9), Nivolumab (4)	HBV (14)	NV (6), Resta inosservabile (4), Diminuisce (4)	Nessuna anomalia Grado 3 / 4 ALT / AST	CR(1), PR(2), Malattia stabile (8), PD(3)	

			(1), Gastrico (1), Uroteliale (1) Melanoma (9), Uroteliale (2), mesotelioma (1), carcinoma a cellule renali (1), NSCLC (1)	Concorrente Nivolumab + Ipilimumab (2), Sequenziale Nivolumab + Ipilimumab (1), Sequenziale Pembrolizumab + Ipilimumab (1), Pembrolizumab (4), Atezolizumab (1), Nivolumab (5)	HCV(14)	NV (3), Non rilevabile (3), Diminuisce (4), nessun aumento della carica virale di uno o più log.	Epatite autoimmune Grado 3 (1)	CR(2), PR(1), malattia stabile (8), PD(3)
EI Khoueir 2017	101	Studio clinico	HCC (101)	Nivolumab (101)	HBV (51) HCV(50)	Pretrattamento <100 UI / ml, nessuna riattivazione, nessuna sierconversione e. Nessun paziente ha raggiunto una risposta virologica sostenuta, alcuni hanno avuto riduzioni transitorie.	Grado 1/2 (4) Grado 1/2 (4), Grado 3/4 (5)	PD (23),malattia stabile (21), PR (6), CR(1) PD(14),SD(23) PR(10),CR(0)
Sangro 2013	21	Studio clinico	HCC (21)	Tremelimumab (21)	HCV (21)	37,800 a 1,690	Grado 1/2(5), Grado 3/4 (9)	CR (0), PR (3), malattia

								stabile (11), PD (3), NV (3)	
Sharma 2013	2	Caso clinico	Melanoma (2)	Ipilimumab (2)	HBV (1) HCV (1)	Riduzione (da 2950 UI / ml a non rilevabile) Aumento (da 3070 UI / ml a 2279050 UI / ml)	Nessuna anomalia Grado 3 relativo all'autoimmunità	NV PD	
Shah 2019	34	Serie di casi retrospettivi	NSCLC (10), Adenocarcinoma (5), SCC (1), Non specificato (4), Carcinoma a cellule squamose anali (2), HNSCC (1), carcinoma a cellule renali (3), HCC (16), SCLC (1), Gastrico (1)	Anti-PD-1 monoterapia (30), Anti-PD-1 combinazione chemioterapia (3), Anti-PD-1 in combinazione con anti-CTLA-4 (1)	HBV (11) HCV (18) HBV e HCV (5)	Dati pre e post trattamento erano disponibili in 4 pazienti e la carica virale HBV non era rilevabile in tutti questi pazienti. HCV (NR)	Epatite (6): grado ≥ 3 (4)	PR (6), NR (28)	
Koksal 2017	1	Caso clinico	Melanoma	Sequenziale Ipilimumab+Nivolumab	HBV	Aumento (da NE a 244595 UI / ml, dopo che la terapia antivirale è	Grado 4 HBV correlati	NV	

						diminuita a 183 UI / ml)		
Pandey 2018	1	Caso clinico	NSCLC	Pembrolizumab	HBV	Aumento (da NE a 169.824,36 UI / ml, dopo che la terapia antivirale è diventata non rilevabile)	Grado 3 HBV correlati	NV
Davar 2015	1	Caso clinico	Melanoma	Pembrolizumab	HCV	Rimane stabile, dopo che la terapia antivirale è diventata non rilevabile	Lieve elevazione, normale dopo la terapia antivirale	PR
Jang 2017	1	Caso clinico	Carcinoma a cellule di Merkel	Pembrolizumab	HCV	Diminuzione (da 48977 UI / ml a 31,6 UI / ml)	Grado 1 alla normalità	PR
Menon 2018	1	Caso clinico	Melanoma	Pembrolizumab	HCV	Diminuzione (3.740.000 UI / ml a non rilevabile)	Elevazione alla normalità	PR
Minter 2013	1	Caso clinico	Melanoma	Ipilimumab	HCV	Diminuzione (da 398938IU / ml a 12IU / ml)	Grado 2 alla normalità	Malattia stabile
Trojan 2016	1	Caso clinico	HCC	Nivolumab	HCV	Diminuzione (da 655.000 UI / ml a 107.000 UI / ml)	Child Pugh da C a B	CR

ALT, alanina aminotransferasi; CR, risposta completa; HCC, carcinoma epatocellulare; HNSCC, carcinoma a cellule squamose testa e collo; ICI, inibitore

del checkpoint immunitario; NR, non riportato; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; SCLC, carcinoma polmonare a piccole cellule; PD, malattia progressiva; PR, risposta parziale; SCC, carcinoma a cellule squamose; NV, non valutato.

*Alto rischio di bias di selezione, mancanza di gruppo di confronto, eterogeneità nella valutazione della risposta tumorale, risposta virale ed eventi avversi (Rischio di bias valutato con la scala Newcastle - Ottawa Quality Assessment per studi di coorte; non valutata la comparability).

** Meno di 200 eventi

Referenze:

1. Davar D, Wilson M, Pruckner C, et al. PD-1 blockade in advanced melanoma in patients with hepatitis C and/or HIV. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:737389.
2. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492–502.
3. Jang S, Venna S. Antitumor and anti-hepatitis C viral response after administration of the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab. *J Oncol Pract* 2017;13:462–4.
4. Koksas AS, Toka B, Eminler AT, et al. HBV-related acute hepatitis due to immune checkpoint inhibitors in a patient with malignant melanoma. *Ann Oncol* 2017;28:3103–4.
5. Kothapalli A, Khattak MA. Safety and efficacy of anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma and non-small-cell lung cancer in patients with viral hepatitis: a case series. *Melanoma Res* 2018;28:155–8.
6. Menon LL, Chin B, Khattak MA. Safety of pembrolizumab while commencing treatment for hepatitis C with Harvoni (ledipasvir and sofosbuvir). *Intern Med J* 2018;48:1542–3.
7. Minter S, Willner I, Shirai K. Ipilimumab-induced hepatitis C viral suppression. *J Clin Oncol* 2013;31:e307–8.
8. Pandey A, Ezemenari S, Liaukovich M, et al. A rare case of pembrolizumab-induced reactivation of hepatitis B. *Case Rep Oncol Med* 2018;2018:5985131.
9. Ravi S, Spencer K, Ruisi M, et al. Ipilimumab administration for advanced melanoma in patients with pre-existing Hepatitis B or C infection: a multicenter, retrospective case series. *J Immunother Cancer* 2014;2:33.
10. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59:81–8.
11. Shah NJ, Al-Shbool G, Blackburn M, Cook M, Belouali A, Liu SV, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients with HIV, hepatitis B, or hepatitis C viral infection. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2019;7(1):353. doi: 10.1186/s40425-019-0771-1.
12. Sharma A, Thompson JA, Repaka A, et al. Ipilimumab Administration in Patients With Advanced Melanoma and Hepatitis B and C. *J Clin Oncol* 2013;31:E370–2.

13. Tio M, Rai R, Ezeoke OM, et al. Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant, HIV or hepatitis B/C infection. *Eur J Cancer* 2018;104:137–44.
14. Trojan J, Sarrazin C. Complete response of hepatocellular carcinoma in a patient with end-stage liver disease treated with nivolumab: wishful thinking or possible? *Am J Gastroenterol* 2016;111:1208–9.
15. Wen X, Wang Y, Ding Y, et al. Safety of immune checkpoint inhibitors in Chinese patients with melanoma. *Melanoma Res* 2016;26:284–9.

DOMANDA 76

Il trattamento con ICI (immune checkpoint inhibitors) vs il non trattamento per pazienti affetti da tumore solido candidabili a terapia con ICI e con una concomitante infezione cronica da HBV o HCV, è raccomandato?

POPULATION:	pazienti affetti da tumore solido candidabili a terapia con ICI e con una concomitante infezione cronica da HBV o HCV
INTERVENTION:	ICI (immune checkpoint inhibitors)
COMPARISON:	non usarli
MAIN OUTCOMES:	
SETTING:	INPATIENTS
PERSPECTIVE:	POPOLAZIONE
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato. Assenti alla votazione Dr. Alaibac, Dr. Baldelli, Dr. Grimaldi, Dr. Ianiro, Dr. Neri

VALUTAZIONE**Problem**

Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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><i>Il problema è rilevante in quanto nella maggior parte degli studi registrativi degli ICI i pazienti con infezione da HBV e HCV non sono stati inclusi</i></p>
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 18 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>Dopo screening da titolo e abstract sono stati valutati in full-text 3 lavori che sono stati inclusi nella valutazione finale (Shah 2019, Pu 2020, El-Khoueiry 2017)</p> <p>I principali risultati degli studi inclusi sono descritti in Tabella 1.</p>	<p><i>Lo studio di fase 1-2 pubblicato da El-Khoueiry et al nel 2017 ha valutato nivolumab in pazienti con HCC in una coorte di dose escalation (n=48) e in una coorte di dose expansion (n=214). Per la dose-expansion è stato selezionato il dosaggio di nivolumab di 3 mg/kg ogni 2 settimane. Nella coorte di dose-expansion, 51 pz erano infetti da HBV, 50 da HCV e i restanti 113 pz non erano infetti da HBV/HCV (56 in prima linea o intolleranti a sorafenib, 57 in progressione a sorafenib); per essere arruolati nello studio, i pazienti con HBV dovevano ricevere un trattamento antivirale e avere una carica virale < 100 UI/ml, mentre non era richiesta terapia antivirale per i pazienti infetti da HCV.</i></p> <p><i>Nella coorte di dose expansion di questo studio, gli endpoint di efficacia sono stati simili tra i pazienti infetti e i non infetti (RR: HBV+, 14%; HCV+, 20%; non-infetti in I linea, 23%; non-infetti pretrattati, 21%; popolazione complessiva, 20%. PFS mediana: HBV+, 4 mesi; HCV+, 4 mesi, non-infetti in I linea: 5.4 mesi; non-infetti pretrattati, 4 mesi; popolazione complessiva, 4 mesi. OS a 9 mesi: HBV+, 70%; HCV+, 81%; non-infetti in I linea, 82%; non-infetti pretrattati, 63%; popolazione complessiva, 74%).</i></p> <p><i>La revisione sistematica pubblicata da Pu nel 2020 ha incluso 186 pazienti con infezione da HBV o HCV trattati con ICI provenienti</i></p>

		<p>da 14 studi (8 case reports, 4 case series, 2 trials). 89 pazienti avevano infezione da HBV e 98 pazienti avevano infezione da HCV (un paziente aveva duplice infezione). La maggior parte dei pazienti è stata trattata con anti-PD1 in monoterapia (75.3%) e anti CTLA-4 in monoterapia (19.4%). La maggior parte dei pazienti era affetta da epatocarcinoma (n=118), gli altri pazienti erano affetti da melanoma (n=34) o NSCLC (n=6). Il response rate è stato 18.6% per i pazienti affetti da HCC, 32.4% per i pazienti affetti da melanoma, e 16.7% per i pazienti affetti da NSCLC.</p> <p>Nello studio retrospettivo pubblicato da Shah nel 2019, sono stati inclusi 34 pazienti con infezione da HBV/HCV, di cui 5 con infezione concomitante da HCV o HBV e HIV. Di questi 34 pazienti, la maggior parte era affetta da epatocarcinoma (n=16) e da NSCLC (n=10). La maggior parte aveva ricevuto terapia con anti-PD1 in monoterapia (n=30), 3 pazienti erano stati trattati con anti-PD1 + chemioterapia, 1 solo paziente con combinazione di ICI. Il tasso di risposte è stato del 19% nei pazienti HBV/HCV+ con HCC trattati con anti-PD1 in monoterapia, del 14% nei pazienti HBV/HCV+ con NSCLC trattati con anti-PD1 in monoterapia, e del 67% nei pazienti HBV/HCV+ trattati con anti-PD1 in combinazione con chemioterapia.</p> <p>Nel complesso, i dati ivi riportati suggeriscono un'attività sovrapponibile degli ICI nei pazienti infetti con HBV/HCV rispetto ai pazienti senza infezione.</p>
--	--	---

Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> o Large o Moderate x Small o Trivial o Varies o Don't know 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 18 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>Dopo screening da titolo e abstract sono stati valutati in full-text 3 lavori che sono stati inclusi nella valutazione finale (Shah 2019, Pu 2020, El-Khouiery 2017)</p> <p>I principali risultati degli studi inclusi sono descritti in Tabella 1.</p>	<p><i>Lo studio di fase 1-2 pubblicato da El-Khouiery et al nel 2017 ha valutato nivolumab in pazienti con HCC in una coorte di dose escalation (n=48) e in una coorte di dose expansion (n=214). Per la dose-expansion è stato selezionato il dosaggio di nivolumab di 3 mg/kg ogni 2 settimane. Nella coorte di dose-expansion, 51 pz erano infetti da HBV, 50 da HCV e i restanti 113 pz non erano infetti da HBV/HCV (56 in prima linea o intolleranti a sorafenib, 57 in progressione a sorafenib); per essere arruolati nello studio, i pazienti con HBV dovevano ricevere un trattamento antivirale e avere una carica virale < 100 UI/ml, mentre non era richiesta terapia antivirale per i pazienti infetti da HCV.</i></p> <p><i>Nella coorte di dose expansion di questo studio, gli endpoint di sicurezza sono stati simili tra i pazienti infetti e i non infetti: il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi correlati al trattamento è stato 7% per i pazienti non infetti in I linea, 0% per i pazienti non infetti pretrattati, 8% per i pazienti con HCV, 0% per i pazienti con HBV, 4% nella popolazione generale. Il tasso di eventi avversi è stato sovrapponibile tra pazienti infetti e non infetti. In particolare, gli eventi avversi (qualsiasi grado) si sono verificati in: 79% dei pazienti non-infetti in I linea, 70% dei pazienti non-infetti pretrattati, 69% dei pazienti HBV+, 80% dei pazienti HCV+, 74% della popolazione complessiva. Gli eventi avversi (grado 3-4) si sono verificati in: 27% dei pazienti non-infetti in I linea, 12% dei pazienti non-infetti pretrattati, 6% dei pazienti HBV+, 30% dei pazienti HCV+, 19% della popolazione complessiva.</i></p> <p><i>In merito ad outcome specifici dell'infezione virale, nessun paziente ha avuto riattivazioni dell'infezione o miglioramento della carica virale. In dettaglio, nessun paziente con HBV ha avuto una riattivazione virale o una sieroconversione con positivizzazione di anti-HBs, e alcuni pazienti con HCV hanno avuto una riduzione transitoria di HCV-RNA ma nessuno ha ottenuto una riduzione duratura del RNA virale.</i></p> <p><i>La revisione sistematica pubblicata da Pu nel 2020 ha incluso 186 pazienti con infezione da HBV o HCV trattati con ICI provenienti</i></p>
---	---	--

		<p>da 14 studi (8 case reports, 4 case series, 2 trials). 89 pazienti avevano infezione da HBV e 98 pazienti avevano infezione da HCV (un paziente aveva duplice infezione). La maggior parte dei pazienti è stata trattata con anti-PD1 in monoterapia (75.3%) e anti CTLA-4 in monoterapia (19.4%). La maggior parte dei pazienti era affetta da epatocarcinoma (n=118), gli altri pazienti erano affetti da melanoma (n=34) o NSCLC (n=6).</p> <p>Non sono stati riportati decessi correlati al trattamento. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati dermatologici (34.4%) epatici (22%), gastrici (16.7%) ed endocrini (3.2%). Eventi avversi di grado 3-4 si sono verificati in 30 pazienti (16.15) incluso 20 incremento di transaminasi (10.8%). Complessivamente, alterazioni della funzionalità epatica si sono manifestate nel 13.5% dei pazienti con HBV e nel 29.6% nei pazienti con HCV. L'incidenza di ipertransaminasemia G3-G4 è stata del 3.4% (3/89) ei pazienti con HBV e del 17.3% (17/98) nei pazienti con HCV. Gli autori sottolineano che 2 dei 3 pazienti con HBV che hanno manifestato ipertransaminasemia G3-G4 avevano transaminasi normali prima di iniziare ICI, e non erano in trattamento antivirale. Entrambi hanno avuto un incremento della carica di HBV che ha determinato una epatite da riattivazione virale. Dopo inizio di terapia antivirale con tenofovir, la carica virale si è ridotta e le transaminasi si sono normalizzate, senza necessità di interruzione del trattamento con anti-PD1. L'altro paziente HBV+ con ipertransaminasemia G3-G4 era in trattamento antivirale prima e dopo la terapia con ICI, ed aveva una carica virale inattiva; in questo caso si era trattato di epatite immuno-correlata che si è risolta con trattamento steroideo. Dei 17 pazienti HCV+ con ipertransaminasemia G3-G4, soltanto uno ha avuto un incremento della carica virale, ma comunque l'epatite è migliorata col trattamento steroideo per ci si trattava di una epatite immuno-correlata.</p> <p>Nello studio retrospettivo pubblicato da Shah nel 2019, sono stati inclusi 34 pazienti con infezione da HBV/HCV, di cui 5 con infezione concomitante da HCV o HBV e HIV. Di questi 34 pazienti, la maggior parte era affetta da epatocarcinoma (n=16) e da NSCLC (n=10). La maggior parte aveva ricevuto terapia con</p>
--	--	--

		<p><i>anti-PD1 in monoterapia (n=30), 3 pazienti erano stati trattati con anti-PD1 + chemioterapia, 1 solo paziente con combinazione di ICI. Dei 23 pazienti con HCV (18 HCV e 5 HBV/HCV), prima dell'inizio dell'ICI 9 pazienti erano stati trattati per l'infezione, 9 non erano stati trattati, e di 5 pazienti non era disponibile il dato. Dei 16 pazienti HBV, 8 pazienti erano HBsAg positivi, 4 pazienti erano HBsAg negativi, HBsAb negativi e HBcAb positivi, 3 pazienti erano HBsAg negativi, HBsAb positivi e HBcAb positivi, 1 paziente aveva uno status non noto. Complessivamente, 9 pazienti HBV+ stavano ricevendo terapia antivirale prima dell'inizio dell'ICI.</i></p> <p><i>In questo studio, l'incidenza di eventi immuno-correlati di qualsiasi grado è stata del 44%, e quella di eventi di grado 3-4 del 29%. Gli eventi più frequenti sono stati rash cutaneo/prurito (18%) epatite (18%) colite (12%), ipotiroidismo (6%) e polmonite (6%). Gli eventi di grado 3-4 sono stati epatite (n=4), colite (n=3), polmonite (n=1), rash cutaneo (n=1) e diabete (n=1). Non sono state osservate riattivazioni di HBV o modifiche del trattamento antivirale.</i></p> <p><i>Nel complesso, i dati ivi riportati suggeriscono una tossicità sovrapponibile nei pazienti infetti rispetto ai pazienti non infetti; tuttavia, lo studio di Pu suggerisce che nei pazienti HBV+ non trattati con terapia antivirale vi possa essere un certo rischio di tossicità epatica (prevalentemente da riattivazione virale), e nei pazienti HCV+ vi possa essere un certo rischio di tossicità epatica (prevalentemente da epatite immuno-correlata).</i></p>
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<p>X Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies</p>	<p>La fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di possibile rischio di bias e imprecisione delle stime</p>	
---	---	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p><input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability</p>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 18 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Dopo rimozione dei duplicati 5 records sono stati valutati da titolo e abstract e 4 studi sono stati valutati in full-text. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p><i>In assenza di evidenze specifiche, il panel ritiene che i valori della popolazione possano essere coerenti con quelli del clinico: è importante in pazienti oncologici con infezione virale da HBV o HCV offrire un trattamento oncologico efficace, ponendo tuttavia particolare attenzione ai rischi di tossicità correlati alla concomitante presenza dell'infezione, soprattutto per quanto riguarda epatiti da riattivazione virale o immuno-correlate</i></p>

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p><i>Nel complesso, le evidenze considerate dimostrano una discreta attività degli ICI in pazienti con infezione HCV/HBV, sostanzialmente comparabile a quella riportata in pazienti senza concomitante infezione virale, a fronte di una sovrapponibile incidenza di tossicità. Alcuni autori suggeriscono un certo rischio di tossicità epatica, che nei soggetti HBV+ si verifica soprattutto se non ricevono terapia antivirale.</i></p>
---	--	---

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 18 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Dopo rimozione dei duplicati 5 records sono stati valutati da titolo e abstract e 4 studi sono stati valutati in full-text.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p><i>Gli ICI sono trattamenti normalmente impiegati nella pratica clinica per il trattamento di neoplasie solide, e accessibili su tutto il territorio nazionale. Non si ravvedono pertanto problematiche di equità.</i></p>

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 18 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Dopo rimozione dei duplicati 5 records sono stati valutati da titolo e abstract e 4 studi sono stati valutati in full-text.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p><i>Gli ICI sono trattamenti normalmente impiegati nella pratica clinica per il trattamento di neoplasie solide. Il panel ritiene peraltro che possa essere un trattamento accettabile per i principali stakeholders anche per quanto riguarda i pazienti con concomitante infezione da HBV/HCV.</i></p>

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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		Gli ICI sono già impiegati in pratica clinica con specifiche indicazioni in numerose patologie oncologiche.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	GIUDIZI						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Medium	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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONI**Recommendation**

Nei pazienti con neoplasie solide e concomitante infezione da HBV/HCV, il trattamento con ICI può essere preso in considerazione (per le indicazioni approvate in Italia)

Justification

Sebbene le evidenze suggeriscano una attività ed un profilo di sicurezza degli ICI sovrapponibile tra i pazienti infetti da HBV/HCV e i pazienti non infetti, la fiducia nelle prove è molto bassa

Subgroup considerations

Nessuna

Implementation considerations

Si ribadisce la necessità di un approccio multidisciplinare. In particolare, è importante il confronto con epatologo/infettivologo per l'eventuale inizio di terapia antivirale in pazienti con infezione attiva da HBV. Inoltre, i pazienti con infezione da HBV/HCV dovrebbero avere monitorati gli indici di funzionalità epatica e la carica virale (al fine di identificare eventuali epatiti immuno-correlate o riattivazioni virali)

Monitoring and evaluation

nessuno

Research priorities

Raccolta dati prospettica

QUESITO 77

Tabella di sintesi delle evidenze

Tabella 1. Terapia ICI per pazienti affetti da tumore solido con una infezione concomitante da HIV										
Autore, anno	No. partecipanti	Disegno di studio	Tipo di tumore (No.)	Terapia ICI (No.)	Eventi avversi (No.)	Carico virale (HIV)	CD4 Conteggio delle cellule	Risposta alla terapia	Certezza evidenza	
Galanina 2018	8	Serie di casi retrospettivi	Sarcoma di Kaposi (8)	Nivolumab (8)	Non sono stati segnalati effetti tossici di grado ≥ 2	Pretrattamento: mediana (range): 20,5 / mL (0-116 706 mL); post-trattamento: mediana (range): 64 / mL (0-1 390 000 mL)	Tendenza al rialzo (aumento medio di 80,5 / μ L)	PR (4), CR (1), malattia stabile (3)	Molto bassa (abbassato per rischio di bias*, imprecisione**)	
Heppt 2017	10	Serie di casi retrospettivi	Melanoma (9), Carcinoma a cellule di Merkel (1)	Nivolumab (1), pembrolizumab (3), ipilimumab (3), ipilimumab plus nivolumab (3)	Polmonite di grado 1 (1), affaticamento di grado 1 (1)	Rimasto soppresso	Stabile	PR (1), CR (2), PD (6), NR (1)		
Lavolé 2018	10	Serie di casi retrospettivi	Adenocarcinoma (7), NR (3)	Nivolumab (7)	Epatite di grado 1 (1), diarrea di grado 2 (1), ipereosinofilia	Rimasto soppresso	Stabile	Malattia stabile (4), PR (2),		

					(1)			PD (4)	
Ostios-Garcia 2018	7	Serie di casi retrospettivi	NSCLC (7)	Pembrolizumab (5), nivolumab (2)	Artralgia di grado 1 (1), affaticamento di grado 1 (1), mal di testa di grado 1 (1), dolore toracico di grado 1 (1), artralgia di grado 2 (2)	Rimasto soppresso	Stabile	Malattia stabile (2), PR (3), PD (2)	
Park 2018	8	Serie di casi retrospettivi	HNSCC (3), melanoma (2), SCC cutaneo (2), SCC (1)	Anti-PD-1 (7), ipilimumab plus nivolumab (1)	Anti-PD-1, affaticamento di grado 1 (4), eruzione cutanea di grado 1 (2); ipilimumab plus nivolumab, epatite di grado 3 (1)	Rimasto soppresso	Tendenza ascendente	PR (4), CR (1), PD (2), NR (1)	
Samri 2017	12	Serie di casi retrospettivi	NSCLC (12)	Nivolumab (12)	Epatite di grado 1 (1), ipereosinofilia (1)	Rimasto soppresso	Stabile	Malattia stabile (4), PR (3), PD (5)	
Shah 2019	21	Serie di casi retrospettivi	NSCLC (12), Adenocarcinoma (8), SCC (2), Non specificato (2), Carcinoma a	Anti-PD-1 monoterapia (16), Anti-PD-1 in combinazione	Qualsiasi grado (5), grado ≥ 3 (3), epatite (n 1), polmonite (2)	Dati del pretrattamento disponibile in 15 pazienti con 6 pazienti con	Dati pre-post di 5 pazienti: 2 pazienti con bassa	CR (2), PR (3), NR (16)	

			cellule squamose anali (2), linfoma di Hodgkin (2), carcinoma coloretale (1), HNSCC (1), linfoma di Burkitt (1) carcinoma a cellule renali (1), HCC (1)	con chemioterapia (5)		carica virale da HIV entro 1 mese dall'inizio dell'ICI	conta delle cellule T CD4 + sono rimasti bassi e 3 con alta conta delle cellule T CD4 + sono rimasti alti.	
Uldrick 2017	21	Studio clinico prospettico	Linfoma a effusione primaria (2), sarcoma di Kaposi (1), linfoma diffuso a grandi cellule B (1), cancro anale (5), testa e collo (5), SCC (1), NSCLC (2), HCC (1), carcinoma a cellule transizionali (1), carcinoma pancreatico (1), colangiocarcinoma (1)	Pembrolizumab (21)	La maggior parte degli eventi avversi emergenti dal trattamento erano di grado 1-2 (93%), eventi avversi immuni, ipotiroidismo di grado 1 (2), aumento ALT di grado 1 (1), rigidità articolare di grado 1 (1), polmonite grado	Rimasto soppresso	Tendenza ascendente	NR

					1 (1), polmonite grado 2 (2), ipotiroidismo di grado 2 (4), aumento di ALT di grado 3 (1)				
<p>ALT, alanina aminotransferasi; CR, risposta completa; HCC, carcinoma epatocellulare; HNSCC, carcinoma a cellule squamose testa e collo; ICI, inibitore del checkpoint immunitario; NR, non riportato; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; PD, malattia progressiva; PR, risposta parziale; SCC, carcinoma a cellule squamose.</p> <p>*Alto rischio di bias di selezione, mancanza di gruppo di confronto, eterogeneità nella valutazione della risposta al trattamento e degli eventi avversi (Rischio di bias valutato con la scala Newcastle - Ottawa Quality Assessment per studi di coorte; non valutata la comparability).</p> <p>** Meno di 200 eventi</p>									

Referenze:

1. Galanina N, Goodman A, Cohen PR, Kurzrock R. HIV-positive Kaposi sarcoma and immune checkpoint blockade. *J Clin Oncol.* 2018;36(5) (suppl):63. doi:10.1200/JCO.2018.36.5_suppl.63
2. Heppt MV, Schlaak M, Eigentler TK, et al. Checkpoint blockade for metastatic melanoma and Merkel cell carcinoma in HIV-positive patients. *Ann Oncol.* 2017;28(12):3104-3106. doi:10.1093/annonc/mdx538
3. Lavolé A, Guihot A, Veyri M, Lambotte O, Autran B, Cloarec N, et al. PD-1 blockade in HIV-infected patients with lung cancer: a new challenge or already a strategy? *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2018;29(4):1065-6. doi: 10.1093/annonc/mdx817.
4. Ostios-Garcia L, Faig J, Leonardi GC, et al. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors among HIV-positive patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(7):1037-1042. doi: 10.1016/j.jtho.2018.03.031
5. Park S, Sacco AG, Cohen EEW, Daniels GA. Safety and efficacy of checkpoint inhibition (CI) in cancer patients (pts) with concurrent human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Clin Oncol.* 2018;36(5)(suppl):136. doi:10.1200/JCO.2018.36.5_suppl.136
6. Samri A, Lavolé A, Even S, Lambert-Niclot S, Le Garff G, Cadranet J. Immunovirological evolution in HIV-infected patients treated with anti-PD-1 therapy. Paper presented at the International AIDS Society Conference. July 24, 2017; Paris, France.
7. Shah NJ, Al-Shbool G, Blackburn M, Cook M, Belouali A, Liu SV, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients with HIV, hepatitis B, or hepatitis C viral infection. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2019;7(1):353. doi: 10.1186/s40425-019-0771-1.

8. Uldrick T. Pembrolizumab does not impair viral suppression or CD4 cell count in patients with HIV and cancer receiving antiretroviral therapy. Society of Immunotherapy of Cancer; November 10, 2017; National Harbor, MD.

DOMANDA 77

Il trattamento con ICI (immune checkpoint inhibitors) vs il non trattamento per pazienti affetti da tumore solido candidabili a terapia con ICI e con una concomitante infezione da HIV, è raccomandato?

POPULATION:	pazienti affetti da tumore solido candidabili a terapia con ICI e con una concomitante infezione da HIV
INTERVENTION:	ICI (immune checkpoint inhibitors)
COMPARISON:	non usarli
MAIN OUTCOMES:	
SETTING:	INPATIENTS
PERSPECTIVE:	POPOLAZIONE
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato. Assenti alla votazione: Dr. Baldelli, Dr. Grimaldi, Dr. Ianiro, Dr. Neri

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes		<i>Il problema è rilevante in quanto nella maggior parte degli studi registrativi degli ICI i pazienti con infezione da HIV non sono stati</i>

<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		includi
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 18 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>Dopo screening da titolo e abstract sono stati valutati in full-text 6 studi. 3 sono stati esclusi (Heppt 2017, Ostios-Garcia 2018, Uldrik 2019) in quanto già inclusi nella revisione di Cook 2019.</p> <p>Infine tre lavori sono stati inclusi (Cook 2019, Lavole 2018, Shah 2019)</p> <p>I principali risultati degli studi inclusi sono descritti in Tabella 1.</p>	<p><i>Nella revisione sistematica pubblicata da Cook nel 2019, sono stati inclusi 13 articoli (11 case reports e 2 case series) e 4 abstract presentati a congressi, per un totale di 73 pazienti oncologici con HIV trattati con ICI. La maggior parte (n=62) è stata trattata con anti-PD1, 6 pazienti con anti-CTLA4, 4 con la combinazione e 1 paziente ha ricevuto una terapia sequenziale. I pazienti erano affetti da NSCLC (34.2%), melanoma (21.9%), sarcoma di Kaposi (12.3%), carcinoma anale (6.8%), carcinoma testa-collo (5.5%) o altri tipi tumorali (19.2%). La stragrande maggioranza della popolazione (95.5%) era in terapia antiretrovirale al momento dell'inizio del trattamento con ICI. L'attività antitumorale degli ICI in questa popolazione è risultata essere discreta: il tasso di risposte obiettive nei 45 pazienti di cui è stata riportata la risposta, è risultato essere del 30% nei pazienti con NSCLC, del 27% nei pazienti con melanoma e del 63% nei pazienti con sarcoma di Kaposi.</i></p> <p><i>Nello studio retrospettivo pubblicato da Lavole nel 2018, sono stati inclusi 10 pazienti HIV+ con NSCLC avanzato trattati con nivolumab dopo fallimento di una prima linea di chemioterapia. Tutti i pazienti hanno ricevuto anche terapia antiretrovirale (HAART). La migliore risposta ottenuta è stata risposta parziale in 2 pazienti (con prolungata durata della risposta: oltre 18 mesi e oltre 8.4 mesi), stabilità di malattia in 4 pazienti, progressione nei restanti 4 pazienti.</i></p> <p><i>Nello studio retrospettivo pubblicato da Shah nel 2019, sono stati inclusi 21 pazienti con HIV (di cui 5 con concomitante infezione da HBV/HCV). Di questi, la maggior parte (n=12) era affetta da</i></p>

		NSCLC. 16 pazienti sono stati trattati con anti-PD(L)1 come singolo agente, i restanti 5 con combinazione di anti-PD(L)1 e chemioterapia. Tra i 21 pazienti con HIV, il tasso di risposte obiettive è stato del 21%, con 2 risposte complete e 3 risposte parziali.
Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 18 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>Dopo screening da titolo e abstract sono stati valutati in full-text 6 studi. 3 sono stati esclusi (Heppt 2017, Ostios-Garcia 2018, Uldrik 2019) in quanto già inclusi nella revisione di Cook 2019.</p> <p>Infine tre lavori sono stati inclusi (Cook 2019, Lavole 2018, Shah 2019)</p> <p>I principali risultati degli studi inclusi sono descritti in Tabella 1.</p>	<p><i>Nella revisione sistematica pubblicata da Cook nel 2019, sono stati inclusi 13 articoli (11 case reports e 2 case series) e 4 abstract presentati a congressi, per un totale di 73 pazienti oncologici con HIV trattati con ICI. La maggior parte (n=62) è stata trattata con anti-PD1, 6 pazienti con anti-CTLA4, 4 con la combinazione e 1 paziente ha ricevuto una terapia sequenziale. I pazienti erano affetti da NSCLC (34.2%), melanoma (21.9%), sarcoma di Kaposi (12.3%), carcinoma anale (6.8%), carcinoma testa-collo (5.5%) o altri tipi tumorali (19.2%). La stragrande maggioranza della popolazione (95.5%) era in terapia antiretrovirale al momento dell'inizio del trattamento con ICI.</i></p> <p><i>Complessivamente la tolleranza al trattamento è stata discreta. 6 su 70 pazienti (9%) hanno sviluppato eventi avversi di grado 3-4 e 4 di questi 6 pazienti erano stati trattati con ipilimumab. Dei 73 pazienti inclusi nello studio, 34 avevano informazioni sulla carica virale e 28 di essi avevano una carica virale negativa all'inizio del trattamento; di questi 28, 2 (7%) hanno avuto una positivizzazione della carica virale in corso di trattamento con ICI. Dei 6 pazienti con carica virale positiva all'inizio del trattamento con ICI, 5 hanno avuto una riduzione della carica virale, di cui 4 con negativizzazione completa della carica virale dopo trattamento con ICI. Su 25 pazienti di cui era disponibile il dato della conta di linfociti CD4 il 56% ha avuto un incremento della conta di CD4 e il 44% una riduzione della conta di CD4.</i></p> <p><i>Nello studio retrospettivo pubblicato da Lavole nel 2018, sono stati inclusi 10 pazienti HIV+ con NSCLC avanzato trattati con</i></p>

		<p><i>nivolumab dopo fallimento di una prima linea di chemioterapia. Tutti i pazienti hanno ricevuto anche terapia antiretrovirale (HAART). Gli autori non hanno riportato alcuna tossicità inattesa, ad eccezione di un caso di ipereosinofilia seguita da uveite anteriore con confusione dopo 3 infusioni di nivolumab, con diagnosi di neurosifilide all'analisi del liquido cefalorachidiano, che è migliorata con trattamento con penicillina. In questi pazienti, carica virale e conta CD4 sono rimasti sostanzialmente stabili nel corso del trattamento.</i></p> <p><i>Nello studio retrospettivo pubblicato da Shah nel 2019, sono stati inclusi 21 pazienti con HIV (di cui 5 con concomitante infezione da HBV/HCV). Di questi, la maggior parte (n=12) era affetta da NSCLC. 16 pazienti sono stati trattati con anti-PD(L)1 come singolo agente, i restanti 5 con combinazione di anti-PD(L)1 e chemioterapia. Tra i 21 pazienti con HIV, l'incidenza di eventi avversi immuno-correlati di qualsiasi grado è stata del 25% (epatite, rash, polmonite e ipotiroidismo: n=2 per ciascun evento) e l'incidenza di eventi avversi immuno-correlati di grado ≥ 3 è stata del 19% (polmonite, n=2; epatite, n=1)</i></p>
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>X Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies</p>	<p>La fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di possibile rischio di bias e imprecisione delle stime</p>	

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 18 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Dopo rimozione dei duplicati 5 records sono stati valutati da titolo e abstract e 4 studi sono stati valutati in full-text.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p><i>In assenza di evidenze specifiche, il panel ritiene che i valori della popolazione possano essere coerenti con quelli del clinico: è importante in pazienti oncologici con infezione virale da HIV offrire un trattamento oncologico efficace, ponendo tuttavia particolare attenzione ai rischi di tossicità correlati alla concomitante presenza dell'infezione, soprattutto per quanto riguarda eventuale incremento della carica virale o eventi avversi inattesi</i></p>
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		<p><i>Nel complesso, i dati riportati suggeriscono una attività discreta degli ICI nella popolazione dei pazienti oncologici affetti da HIV che può essere indirettamente paragonata a quella osservata nei pazienti oncologici non affetti da HIV, con un effetto non peggiorativo sugli outcome dell'infezione da HIV e con un profilo di tossicità accettabile, ma la fiducia nelle prove è molto bassa.</i></p>
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 18 marzo 2020, senza limitazioni di lingua.</p>	<p><i>Il panel ritiene che la raccomandazione in favore dell'impiego di ICI in pazienti con infezione da HIV possa favorire l'accesso di</i></p>

<input type="radio"/> Probably no impact <input checked="" type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Dopo rimozione dei duplicati 5 records sono stati valutati da titolo e abstract e 4 studi sono stati valutati in full-text. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	<i>questi pazienti a terapia con ICI</i>
--	---	--

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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	Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 18 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Dopo rimozione dei duplicati 5 records sono stati valutati da titolo e abstract e 4 studi sono stati valutati in full-text. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	<i>Gli ICI sono farmaci già utilizzati in pratica clinica per il trattamento di numerose neoplasie solide. Il panel ritiene che tale trattamento possa essere accettabile dai principali stakeholders, anche in pazienti oncologici con infezione da HIV.</i>

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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	Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 18 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Dopo rimozione dei duplicati 5 records sono stati valutati da titolo e abstract e 4 studi sono stati valutati in full-text. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	<i>Dal momento che gli ICI sono farmaci già utilizzati e accessibili in tutto il territorio nazionale, il trattamento viene ritenuto fattibile anche nei pazienti con HIV.</i>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	GIUDIZI						
	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Medium	Large	Varies	Don't know	

	GIUDIZI						
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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti con neoplasie solide e concomitante infezione da HIV, il trattamento con ICI può essere preso in considerazione (secondo le indicazioni approvate in Italia)

Justification

Le evidenze non mostrano significative controindicazioni anche se le prove sono scarse e di certezza molto bassa

Subgroup considerations

Nessuna

Implementation considerations

Collaborazione con altri specialist (ad esempio specialist di malattie infettive, immunologi)

stretto monitoraggio clinico, della carica virale e delle sottopopolazioni linfocitarie e CD4+

Monitoring and evaluation

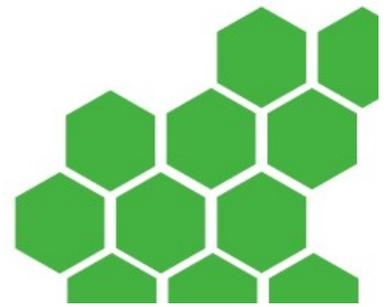
Nessuna

Research priorities

raccolta dati prospettica, multicentrica e di campione adeguato



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1: 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?

Q2: In pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI, la determinazione basale e il monitoraggio periodico di TSH e FT4 sono raccomandati?

Q3: 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?

Q4: In pazienti affetti da tumori solidi l'esecuzione della sierologia per HBV, HCV e HIV prima di iniziare il trattamento con ICI, è raccomandata?

Q5: 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?

Q6: Nei pazienti affetti da tumori solidi, in previsione di trattamento con ICI, una valutazione dermatologica basale è raccomandata?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

```
((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia[Title/Abstract] OR
Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract]OR Tumor*[Title/Abstract] OR
tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant
Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign
Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract]OR Carcinomas[Title/Abstract])))
AND (((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR
"cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR
"avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR
"ipilimumab"[Mesh])) OR ("checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis)
[Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract]
OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR
Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR
Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR
Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR
Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR
((((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract]))
OR ("CTLA-4"[Title/Abstract]))) AND (((safe[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract] OR 'side
effect'[Title/Abstract] OR 'undesirable effect'[Title/Abstract] OR 'treatment emergent'[Title/Abstract] OR
tolerability[Title/Abstract] OR toxicity[Title/Abstract] OR adrs[Title/Abstract] OR (adverse AND
effect)[Title/Abstract] OR effects[Title/Abstract] OR reaction[Title/Abstract] OR reactions[Title/Abstract]
OR event[Title/Abstract] OR events[Title/Abstract])))
```

Records: 5763

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

```
#1 'neoplasm'/exp/mj
#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*.de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj
OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal
antibody'/exp/mj
#5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-
checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR
cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab
OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab
#6 #4 OR #5
```

#7 safe OR safety OR 'side effect' OR 'side effects' OR 'undesirable effect' OR 'treatment emergent' OR tolerability OR toxicity OR adrs OR (adverse NEXT/2 effect) OR 'side-effects' NEXT/2 induced' OR effects OR reaction OR reactions OR event OR events:ti,ab

#8 #3 AND #6 AND #7 AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

Records: 1613

selezionati 8 records

Q7: 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?

Q8: 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?

Q9: 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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2019)

((((((((((((((((((((((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract])))))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "Ipilimumab"[Mesh]) OR ("checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) [Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract])))))) AND (((((((safe[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract] OR 'side effect'[Title/Abstract] OR 'undesirable effect'[Title/Abstract] OR 'treatment emergent'[Title/Abstract] OR tolerability[Title/Abstract] OR toxicity[Title/Abstract] OR adrs[Title/Abstract] OR (adverse AND effect)[Title/Abstract] OR effects[Title/Abstract] OR reaction[Title/Abstract] OR reactions[Title/Abstract] OR event[Title/Abstract] OR events[Title/Abstract]))) OR (((('side-effects induced'[Title/Abstract] OR 'side effects'[Title/Abstract] OR 'side-effect'[Title/Abstract])) OR ('side-effects'[Title/Abstract] AND induced[Title/Abstract])))

Records: 7684

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'neoplasm'/exp/mj

#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab' /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj

#5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 safe OR safety OR 'side effect' OR 'side effects' OR 'undesirable effect' OR 'treatment emergent' OR tolerability OR toxicity OR adrs OR (adverse NEXT/2 effect) OR 'side-effects' NEXT/2 induced' OR effects OR reaction OR reactions OR event OR events:ti,ab

#8 #3 AND #6 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

Records: 1613

selezionati 11 records

Q10: In pazienti affetti da tumori solidi in terapia con ICI, che manifestano tossicità cutanea, l'utilizzo di steroidi topici ed anti-istaminici per tossicità di grado lieve (G1-G2) e l'utilizzo di steroidi sistemici (1-2 mg/kg) in caso di tossicità più severa (G 2 persistente, G3- 4), sono raccomandati?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract])) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR ((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "ipilimumab"[Mesh])) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) [Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract])) AND ("skin side effect"[Title/Abstract] OR "skin toxicity"[Title/Abstract] OR "cutaneous toxicity"[Title/Abstract] OR "cutaneous side effect"[Title/Abstract] OR "eruptions"[Title/Abstract] OR "cutaneous adverse event"[Title/Abstract] OR "cutaneous adverse effects"[Title/Abstract])

Records: 231

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'neoplasm'/exp/mj

#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab 'exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj

#5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 "skin side effect*" OR "skin toxicity" OR "cutaneous toxicity" OR "cutaneous side effect*" OR "eruptions" OR "cutaneous adverse event*" OR "cutaneous adverse effects":ti,ab

#8 #3 AND #6 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

Records: 341

Selezionati: 4 records

Q11: 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?

Q12: 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?

Q13: 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?

Q14: 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?

Q15: 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?

Q16: 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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

((((((((((((((((((((((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract])))))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "Ipilimumab"[Mesh]) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) [Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract]

OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract]))) AND (((((((safe[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract] OR 'side effect'[Title/Abstract] OR 'undesirable effect'[Title/Abstract] OR 'treatment emergent'[Title/Abstract] OR tolerability[Title/Abstract] OR toxicity[Title/Abstract] OR adrs[Title/Abstract] OR (adverse AND effect)[Title/Abstract] OR effects[Title/Abstract] OR reaction[Title/Abstract] OR reactions[Title/Abstract] OR event[Title/Abstract] OR events[Title/Abstract])))) OR (('side-effects induced'[Title/Abstract] OR 'side effects'[Title/Abstract] OR 'side-effect'[Title/Abstract]) OR ('side-effects'[Title/Abstract] AND induced[Title/Abstract]))) AND (((("Hypothyroidism"[Mesh]) OR "Hyperthyroidism"[Mesh]) OR "Thyroiditis"[Mesh]) OR "Thyroid Gland"[Mesh])) OR (Thyroid[Title/Abstract] OR Thyroids[Title/Abstract] OR 'Thyroid Glands'[Title/Abstract] OR Thyroiditis[Title/Abstract] OR 'thyroid dysfunction'[Title/Abstract] OR Endocrine[Title/Abstract] OR 'Endocrine Dysfunction'[Title/Abstract] OR Hypothyroidisms[Title/Abstract] OR 'Primary Hypothyroidism'[Title/Abstract] OR 'Primary Hypothyroidisms'[Title/Abstract] OR 'Thyroid-Stimulating Hormone Deficiency'[Title/Abstract] OR 'Thyroid Stimulating Hormone Deficiency'[Title/Abstract] OR 'Thyroid-Stimulating Hormone Deficiencies'[Title/Abstract] OR TSH Deficiency[Title/Abstract] OR 'TSH Deficiencies'[Title/Abstract] OR 'Secondary Hypothyroidism'[Title/Abstract] OR 'Secondary Hypothyroidisms'[Title/Abstract] OR 'Central Hypothyroidism'[Title/Abstract] OR 'Central Hypothyroidisms'[Title/Abstract] OR Hyperthyroid[Title/Abstract] OR Hyperthyroids[Title/Abstract] OR 'Primary Hyperthyroidism'[Title/Abstract] OR Thyroiditides[Title/Abstract]))

Records: 431

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
 #2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*.de.ti.ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj
 #5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy.ti.ab
 #6 #4 OR #5
 #7 safe OR safety OR 'side effect' OR 'side effects' OR 'undesirable effect' OR 'treatment emergent' OR tolerability OR toxicity OR adrs OR (adverse NEXT/2 effect) OR 'side-effects' NEXT/2 induced' OR effects OR reaction OR reactions OR event OR events.ti.ab
 #8 thyroid OR thyroids OR 'thyroid glands' OR thyroiditis OR 'thyroid dysfunction' OR endocrine OR 'endocrine dysfunction' OR hypothyroidisms OR 'primary hypothyroidism' OR 'primary hypothyroidisms' OR 'thyroid-stimulating hormone deficiency' OR 'thyroid stimulating hormone deficiency' OR 'thyroid-stimulating hormone deficiencies' OR 'tsh deficiency' OR 'tsh deficiencies' OR 'secondary hypothyroidism' OR 'secondary hypothyroidisms' OR 'central hypothyroidism' OR 'central hypothyroidisms' OR hyperthyroid OR hyperthyroids OR 'primary hyperthyroidism' OR thyroiditides.ti.ab
 #9'thyroid gland'/exp/mj OR 'hyperthyroidism'/exp/mj OR 'hypothyroidism'/exp/mj OR 'thyroiditis'/exp/mj
 #10 #3 AND #6 AND #7 AND #8 AND [embase]/lim

cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab
OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 endocrinopathies OR (adrenal NEXT/2 complications) OR (endocrine NEAR/3 'adverse events')
OR 'adrenal insufficiencies' OR hypoadrenalism OR 'adrenal gland hypofunction' OR 'endocrine
system disease' OR 'endocrine diseases' OR 'endocrine disease' OR 'diseases of endocrine
system':ti,ab

#8 'endocrine disease'/exp/mj OR 'adrenal insufficiency'/exp/mj

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

Records: 2844

selezionati 4 records

Q20: 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?

Q21: 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?

Q22: Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che abbiano sviluppato diabete tipo I la terapia steroidea è raccomandata?

Q23: 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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR
Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR
tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant
Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign
Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract]))))))
AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR (((("Antibodies,
Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((((((("pembrolizumab"[Supplementary
Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR
"atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR
"durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "ipilimumab"[Mesh]) OR ('checkpoint
inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) '[Title/Abstract] OR 'checkpoint
protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract]
OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR
Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR
Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR
Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR
Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((((((("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 "PD-1
inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract]))) AND
((((("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR ('type 1 diabetes
mellitus'[Title/Abstract] OR 'Autoimmune diabetes' [Title/Abstract] OR 'type 1 diabetes' [Title/Abstract]
OR 'type 2 diabetes' [Title/Abstract] OR 'Diabetes mellitus'[Title/Abstract] OR 'Diabetes Mellitus,
Insulin-Dependent'[Title/Abstract] OR 'Insulin-Dependent Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR
'Juvenile-Onset Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR IDDM[Title/Abstract] OR 'Juvenile-Onset

Diabetes'[Title/Abstract] OR 'Juvenile Onset Diabetes'[Title/Abstract] OR 'Sudden-Onset Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'Type 1 Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1'[Title/Abstract] OR 'Type 1 Diabetes'[Title/Abstract] OR 'Diabetes Mellitus, Type I'[Title/Abstract] OR 'Autoimmune Diabetes'[Title/Abstract] OR 'Brittle Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'Ketosis-Prone Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent'[Title/Abstract] OR 'Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'Diabetes Mellitus, Stable'[Title/Abstract] OR 'Stable Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'Diabetes Mellitus, Type II'[Title/Abstract] OR 'NIDDM'[Title/Abstract] OR 'Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent'[Title/Abstract] OR 'Maturity-Onset Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'Maturity Onset Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'MODY'[Title/Abstract] OR 'Slow-Onset Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'Type 2 Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus'[Title/Abstract] OR 'Maturity-Onset Diabetes'[Title/Abstract] OR 'Diabetes, Maturity-Onset'[Title/Abstract] OR 'Maturity Onset Diabetes'[Title/Abstract] OR 'Type 2 Diabetes'[Title/Abstract] OR 'Diabetes Mellitus, Adult-Onset'[Title/Abstract] OR 'Adult-Onset Diabetes Mellitus' OR))

Records: 61

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj

#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj

#5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'diabetes mellitus'/exp/mj OR 'insulin dependent diabetes mellitus'/exp/mj OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp/mj

#8 ('autoimmune diabetes' NEAR/2 (induced OR associated)) OR 'diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, insulin-dependent' OR 'insulin-dependent diabetes mellitus' OR 'juvenile-onset diabetes mellitus' OR iddm OR 'juvenile-onset diabetes' OR 'juvenile onset diabetes' OR 'sudden-onset diabetes mellitus' OR 'type 1 diabetes mellitus' OR 'insulin dependent diabetes mellitus 1' OR 'type 1 diabetes' OR 'diabetes mellitus, type i' OR 'autoimmune diabetes' OR 'brittle diabetes mellitus' OR 'ketosis-prone diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, noninsulin-dependent' OR 'ketosis-resistant diabetes mellitus' OR 'non-insulin-dependent diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, stable' OR 'stable diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, type ii' OR 'niddm' OR 'diabetes mellitus, noninsulin dependent' OR 'maturity-onset diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes mellitus' OR 'mody' OR 'slow-onset diabetes mellitus' OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'noninsulin-dependent diabetes mellitus' OR 'noninsulin dependent diabetes mellitus' OR 'maturity-onset diabetes' OR 'diabetes, maturity-onset' OR 'maturity onset diabetes' OR 'type 2 diabetes' OR 'diabetes mellitus, adult-onset' OR 'adult-onset diabetes mellitus':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9 AND [embase]/lim

Records: 1120

selezionati 12 records

Q24: Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che sviluppino ipofisite immuno-correlata la sospensione dell'immunoterapia in corso fino a stabilizzazione clinica del paziente è raccomandata?

Q25: Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che sviluppino ipofisite immuno-correlata con secondari ipotiroidismo e/o ipocorticosurrenalismo e/o ipogonadismo la terapia endocrina sostitutiva è raccomandata?

Q26: Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che sviluppino ipofisite immuno-correlata la terapia steroidea ad alte dosi è raccomandata?

MEDLINE (PubMed) (1974 a settembre 2020)

((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract]))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR ((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR ((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept] OR "atezolizumab"[Supplementary Concept] OR "avelumab"[Supplementary Concept] OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "Ipilimumab"[Mesh])) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) '[Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract]))) AND ((("Hypophysitis"[Mesh]) OR (Hypophysitides[Title/Abstract] OR Hypophysitis[Title/Abstract]))

Records: 268

Embase (Embase.com) (1974 a settembre 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
 #2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*.de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab 'exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj
 #5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy.ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'hypophysitis'/exp/mj
 #8 'hypophysitis' OR hypophysitide.ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9

Records: 212

Selezionati: 16 records

Q27: Nei pazienti in trattamento con ICI, la profilassi della diarrea con budesonide è raccomandata?

Q28: 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?

Q29: Nei pazienti con diarrea/colite da ICI, la terapia steroidea è raccomandata?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

((((((((((((((((((((((((((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract]))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "Ipilimumab"[Mesh]) OR ("checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) [Title/Abstract] OR "checkpoint protein"[Title/Abstract] OR "immune-checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract]) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract]))) AND (((("Diarrhea/chemically induced"[Mesh]) OR "Diarrhea/drug therapy"[Mesh]) OR ("Enterocolitis/chemically induced"[Mesh]) OR "Enterocolitis/drug therapy"[Mesh])) OR (Enterocolitides [Title/Abstract] OR Enterocolitis [Title/Abstract] OR Diarrheas[Title/Abstract] OR Diarrhea[Title/Abstract] OR "Inflammatory Bowel Disease"[Title/Abstract] OR Colitis[Title/Abstract] OR Enterocolitis[Title/Abstract]))

Records: 1023

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab' /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj
#5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'diarrhea'/exp/mj OR 'enterocolitis'/exp/mj

#8 'immune-related hepatitis' OR hepatotoxicity OR ((hepatic NEAR/4 ('adverse event*)) OR hepatic toxicity' OR 'hepatic toxicity' OR 'hepatic irAE' OR ((hepatic immune-related) NEAR/4 (adverse event*));ti,ab

#9 #7 AND #8

Records: 470

selezionati 1 record

Q32: In pazienti con tossicità pancreatica da ICI, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Q33: In pazienti con tossicità pancreatica da ICI, la fluidoterapia è raccomandata?

Q34: In pazienti con tossicità pancreatica da ICI, la terapia steroidea è raccomandata?

MEDLINE (Pubmed) (1966 a marzo 2020)

((("Neoplasms" [Mesh] OR cancer* [tiab] OR tumor* [tiab])) AND ((((((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR ((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "Ipilimumab"[Mesh])) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) '[Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract] OR CTLA4 [Title/Abstract] OR CTLA-4 [Title/Abstract] OR PD1 [Title/Abstract] OR PD-1 [Title/Abstract] OR PD1 [Title/Abstract] OR PDL1 [Title/Abstract] OR PD-L1 [Title/Abstract] OR "CTLA4 protein, human" [Supplementary concept] OR "CTLA-4 Antigen" [Mesh] OR "Programmed Cell Death 1 Receptor" [Mesh] OR "B7-H1 Antigen" [Mesh], OR anti-CTLA4 [Title/Abstract] OR anti-CTLA-4 [Title/Abstract] OR CTLA4 blocker* [Title/Abstract] OR CTLA-4 blocker* [Title/Abstract] OR CTLA4 blockade [Title/Abstract] OR CTLA-4 blockade [Title/Abstract] OR CTLA4 inhibition [Title/Abstract] OR CTLA-4 inhibition [Title/Abstract] OR anti-PD1 [Title/Abstract] OR anti-PD-1 [Title/Abstract] OR PD1 blocker* [Title/Abstract] OR PD-1 blocker*)) AND (((("Autoimmune Pancreatitis"[Mesh]) OR ("Autoimmune Pancreatiti"[Title/Abstract] OR "Type 1 Autoimmune Pancreatitis"[Title/Abstract] OR "IgG4-related Pancreatiti"[Title/Abstract] OR "IgG4 related Pancreatiti"[Title/Abstract] OR "Idiopathic Duct-centric Pancreatiti"[Title/Abstract]) OR ("pancreatic complication"[Title/Abstract] OR "pancreatic side-effect"[Title/Abstract])))

Records: 99

Embase (Embase.com) (1974 a settembre 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj

#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj OR 'cytotoxic t lymphocyte antigen 4'/exp/mj OR 'programmed death 1 receptor'/exp/mj OR 'programmed death 1 ligand 1'/exp/mj OR 'ctla4 protein human'/exp/mj

#5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR

cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentricq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy OR 'ctla4' OR 'ctla-4' OR 'pd-1' OR pd1 OR pdl1 OR 'pd-1' OR 'anti-ctla4' OR 'anti-ctla-4' OR 'ctla4 blocker*' OR 'ctla-4 blocker*' OR 'ctla4 blockade' OR 'ctla-4 blockade' OR 'ctla4 inhibition' OR 'ctla-4 inhibition' OR 'anti-pd1' OR 'anti-pd-1' OR 'pd1 blocker*' OR 'pd-1 blocker*' OR 'pd1 inhibition' OR 'pd-1 inhibition' OR 'pd1 blockade' OR 'pd-1 blockade' OR 'anti-pdl1' OR 'anti-pd-1' OR 'pd1 blocker*' OR 'pd-1 blocker*' OR :ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'autoimmune pancreatitis'/exp/mj OR 'autoimmune pancreatiti*' OR 'type 1 autoimmune pancreatitis' OR 'igg4-related pancreatiti*' OR 'igg4 related pancreatiti*' OR 'idiopathic duct-centric pancreatiti*' OR 'pancreatic complication*' OR 'pancreatic side-effect*':ti,ab

#8 #3 AND #6 AND #7

Records: 39

Selezionati: 2

Q35: In pazienti con polmonite da ICI sintomatica la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Q36: Nei pazienti con polmonite immuno-correlata di grado 1, la terapia steroidea è raccomandata?

Q37: Nei pazienti con polmonite immuno-correlata di grado 2, la terapia steroidea è raccomandata?

Q38: In pazienti con polmonite immuno-correlata di grado 3-4 la terapia steroidea è raccomandata?

Q39: Nei pazienti con polmonite immuno-correlata sottoposti a terapia steroidea, la riduzione progressiva della terapia steroidea in almeno 4-6 settimane è raccomandata?

Q40: Nei pazienti con polmonite da ICI che richieda trattamento steroideo prolungato (oltre le 12 settimane), la profilassi antimicrobica per infezioni opportunistiche è raccomandata?

Q41: Nei pazienti con precedente tossicità polmonare da immunoterapia, la ripresa del trattamento immunoterapico è raccomandata?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

(((((("Neoplasms"[Majr] OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract])))))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "ipilimumab"[Mesh]) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) '[Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentricq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy)) OR (((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract]))) AND (((("Pneumonia/chemically induced"[Mesh] OR "Pneumonia/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Pneumonia/drug therapy"[Mesh]) OR ("Lung Diseases, Interstitial/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Lung Diseases, Interstitial/drug therapy"[Mesh]))) OR (Pneumonitis[Title/Abstract] OR Pneumonias[Title/Abstract] OR Pneumonia[Title/Abstract] OR 'Lobar Pneumonia'[Title/Abstract] OR 'Lobar Pneumonias'[Title/Abstract] OR 'Experimental Lung Inflammation'[Title/Abstract] OR 'Experimental Lung Inflammations'[Title/Abstract] OR Pneumonitis[Title/Abstract] OR Pneumonitides[Title/Abstract] OR 'Pulmonary Inflammations'[Title/Abstract] OR 'Lung Inflammation'[Title/Abstract] OR 'Lung Inflammations'[Title/Abstract] OR 'Interstitial Lung Disease'[Title/Abstract] OR 'Interstitial Lung Diseases'[Title/Abstract] OR 'Diffuse Parenchymal Lung Diseases'[Title/Abstract] OR 'Interstitial Pneumonia'[Title/Abstract] OR 'Interstitial Pneumonias'[Title/Abstract] OR 'Interstitial Pneumonitides'[Title/Abstract] OR 'Interstitial Pneumonitis'[Title/Abstract]))

Records: 534

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj

#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj

#5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 ('interstitial lung disease' NEAR/4 'respiratory failure') OR ((immunotherapy NEXT/2 'induced pneumonitis'):ti,ab)

#8 pneumonias OR pneumonia OR 'lobar pneumonia' OR 'lobar pneumonias' OR 'experimental lung inflammation' OR 'experimental lung inflammations' OR pneumonitis OR pneumonitides OR 'pulmonary inflammations' OR 'lung inflammation' OR 'lung inflammations' OR 'interstitial lung disease' OR 'interstitial lung diseases' OR 'diffuse parenchymal lung diseases' OR 'interstitial pneumonia' OR 'interstitial pneumonias' OR 'interstitial pneumonitides' OR 'interstitial pneumonitis':ti,ab

#9 'pneumonia'/exp/mj OR 'interstitial lung disease'/exp/mj

#10 #7 OR #8 OR #9

#3 AND #6 AND #10 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim AND [embase]/lim

Records: 226

selezionati 13 records

Q42: Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppano come complicanza una nefrite immuno-correlata G1, la prosecuzione del trattamento con ICI è raccomandata?

Q43: Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppano come complicanza una nefrite immuno-correlata di grado ≥ 2 , la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Q44: Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppano come complicanza una nefrite immuno-correlata di grado ≥ 2 , la terapia steroidea è raccomandata?

Q45: 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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

((((((((((((((((((((((((((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract])))))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "Ipilimumab"[Mesh])) OR ("checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) [Title/Abstract] OR "checkpoint protein"[Title/Abstract] OR "immune-checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract])))))) AND (((("Nephritis, Interstitial"[Mesh]) OR ("Interstitial Nephritis"[Title/Abstract] OR "Interstitial Nephritides"[Title/Abstract] OR "Tubulointerstitial Nephritis"[Title/Abstract] OR "Tubulointerstitial Nephritides"[Title/Abstract]))

Records: 20

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj
#5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'interstitial nephritis'/exp/mj
#8 'interstitial nephritis' OR 'interstitial nephritides' OR 'tubulointerstitial nephritides' OR 'tubulointerstitial nephritis':ti,ab
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9

Records: 188

selezionati 10 records

Q46: Nei pazienti che sviluppano sintomi neurologici in corso di terapia con ICI la sospensione dell'immunoterapia è raccomandata?

Q47: Nei pazienti che hanno presentato una tossicità neurologica in corso di terapia con ICI, la ripresa dell'immunoterapia è raccomandata?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract]))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "Ipilimumab"[Mesh]) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) '[Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy)) OR (((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract]) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Nervous System Diseases/chemically induced"[Mesh] OR "Nervous System Diseases/drug therapy"[Mesh] OR "Nervous System Diseases/pathology"[Mesh])) OR ('Nervous System Disease'[Title/Abstract] OR 'Neurologic Disorders'[Title/Abstract] OR 'Neurologic Disorder'[Title/Abstract] OR 'Neurological Disorders'[Title/Abstract] OR 'Neurological Disorder'[Title/Abstract] OR 'Nervous System Disorders'[Title/Abstract] OR 'Nervous System Disorder'[Title/Abstract])) AND (neurological complications OR idiopathic transverse myelitis OR neurologic serious adverse events OR neurotoxicity OR neurological complications OR severe neurologic complications OR neuromuscular adverse events)) OR (((('side-effects induced'[Title/Abstract] OR 'side effects'[Title/Abstract] OR 'side-effect'[Title/Abstract])) OR ('side-effects'[Title/Abstract] AND induced[Title/Abstract])))

Records: 76

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
 #2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj
 #5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'neurologic disease'/exp/mj

#8 'nervous system disease' OR 'neurologic disorders' OR 'neurologic disorder' OR 'neurological disorders' OR 'neurological disorder' OR 'nervous system disorders' OR 'nervous system disorder':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10((neurological OR neurologic) NEAR/4 (complication* OR 'serious adverse events' OR 'adverse events')):ti,ab
 #11 neurotoxicity:ti,ab
 #12 'severe neurologic complications':ti,ab
 #13 'neuromuscular adverse events':ti,ab
 #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13
 #15 #9 AND #14
 #16 #3 AND #6 AND #15
Records: 224
selezionati 20 records

Q48: In pazienti con encefalite in corso di terapia con ICI, un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi è raccomandato?

Q49: In pazienti con encefalite in corso di terapia con ICI, un trattamento con antivirali è raccomandato?

Q50: In pazienti con mielite in corso di terapia con ICI, un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi è raccomandato?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

(((((("Neoplasms"[Majr] OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract]))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "Ipilimumab"[Mesh])) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) '[Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR ((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract])))))))) AND ((((((("Myelitis, Transverse/chemically induced"[Mesh] OR "Myelitis, Transverse/drug therapy"[Mesh] OR "Myelitis, Transverse/pathology"[Mesh])) OR (("Encephalitis/chemically induced"[Mesh] OR "Encephalitis/drug effects"[Mesh] OR "Encephalitis/pathology"[Mesh])) OR ('Brain Inflammation'[Title/Abstract] OR 'Brain Inflammations'[Title/Abstract] OR 'Rasmussen Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Rasmussen Encephalitis'[Title/Abstract] OR 'Rasmussen's Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Transverse Myelopathy Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Transverse Myelopathy Syndromes'[Title/Abstract] OR 'Transverse Myelitis'[Title/Abstract] OR 'Acute Transverse Myelitis'[Title/Abstract] OR 'Subacute Transverse Myelitis'[Title/Abstract] OR 'Paraneoplastic Myelitis'[Title/Abstract] OR 'Postinfectious Myelitis'[Title/Abstract] OR 'Postvaccinal

Myelitis[Title/Abstract] OR 'Demyelinative Myelitis'[Title/Abstract] OR 'Necrotizing Myelitis'[Title/Abstract]) OR ('Myelitis Transverse'[Title/Abstract] OR Myelitis[Title/Abstract] OR Encephalitis[Title/Abstract] OR 'induced encephalitis'[Title/Abstract])

Records: 94

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj

#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj

#5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'brain inflammation' OR 'brain inflammations' OR 'rasmussen syndrome' OR 'rasmussen encephalitis' OR 'transverse myelopathy syndrome' OR 'transverse myelopathy syndromes' OR 'transverse myelitis' OR 'acute transverse myelitis' OR 'subacute transverse myelitis' OR 'paraneoplastic myelitis' OR 'postinfectious myelitis' OR 'postvaccinal myelitis' OR 'demyelinative myelitis' OR 'necrotizing myelitis' OR encephalitis OR 'induced encephalitis' OR myelitis OR 'transverse myelitis':ti,ab

#8 'myelitis'/exp/mj OR 'encephalitis'/exp/mj

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

Records: 522

selezionati 14 records

Q51: In pazienti con sindrome di Guillain-Barré in corso di terapia con ICI, un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi è raccomandato?

Q52: In pazienti con sindrome di Guillain-Barré in corso di terapia con ICI, un trattamento con IVIG o plasmaferesi è raccomandato?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

(((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract]))) AND ((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR ((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "ipilimumab"[Mesh])) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) '[Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR ((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract]))) AND (("Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]) OR ('Guillain Barre Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Guillain-Barre Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Guillain Barré Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Guillain Barré Syndromes'[Title/Abstract] OR 'Landry-Guillain-Barre Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Landry Guillain Barre Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Acute Autoimmune Neuropathy'[Title/Abstract] OR 'Acute Autoimmune Neuropathies'[Title/Abstract] OR 'Acute Infectious Polyneuritis'[Title/Abstract] OR 'Familial Guillain-Barre Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Familial Guillain-Barre Syndromes'[Title/Abstract] OR 'Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy'[Title/Abstract] OR 'Inflammatory Polyneuropathy Acute'[Title/Abstract] OR 'Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy'[Title/Abstract] OR 'Acute Inflammatory Polyneuropathy'[Title/Abstract] OR 'Acute Inflammatory Polyneuropathies'[Title/Abstract] OR 'Acute Inflammatory Polyradiculoneuropathies'[Title/Abstract] OR 'Acute Inflammatory Polyradiculoneuropathy'[Title/Abstract]))

Records: 22

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj

#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*.de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj

#5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy.ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'guillain barre syndrome'/exp/mj

#8 'guillain barre syndrome' OR 'guillain-barre syndrome' OR 'guillain barre syndrome' OR 'guillain-barré syndrome' OR 'guillain barré syndrome' OR 'guillain-barré syndromes' OR 'landry-guillain-barre syndrome' OR 'landry guillain barre syndrome' OR 'acute autoimmune neuropathy' OR 'acute autoimmune neuropathies' OR 'acute infectious polyneuritis' OR 'familial guillain-barre syndrome' OR 'familial guillain-barre syndromes' OR 'acute inflammatory demyelinating polyneuropathy' OR 'inflammatory polyneuropathy acute' OR 'acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy' OR 'acute inflammatory polyneuropathy' OR 'acute inflammatory polyneuropathies' OR 'acute inflammatory polyradiculoneuropathies' OR 'acute inflammatory polyradiculoneuropathy'.ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

Records: 254

selezionati 9 records

Q53 : In pazienti con miastenia gravis in corso di terapia con ICI, un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi è raccomandato?

Q54: In pazienti con miastenia gravis in corso di terapia con ICI, un trattamento con IVIG o plasmaferesi è raccomandato?

Q55: In pazienti con miastenia gravis in corso di terapia con ICI, un trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi è raccomandato?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

(((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract]))) AND ((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR ((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "ipilimumab"[Mesh])) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) [Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR ((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract]))) AND (((("Myasthenia Gravis/chemically induced"[Mesh] OR "Myasthenia Gravis/drug therapy"[Mesh]))) OR ('Ocular Myasthenia Gravis'[Title/Abstract] OR 'Generalized Myasthenia Gravis'[Title/Abstract] OR 'Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase Myasthenia Gravis'[Title/Abstract] OR 'Muscle Specific Receptor Tyrosine Kinase Myasthenia Gravis'[Title/Abstract] OR 'Muscle-Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis'[Title/Abstract] OR 'Muscle Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis'[Title/Abstract] OR 'MuSK MG'[Title/Abstract] OR 'MuSK Myasthenia Gravis'[Title/Abstract] OR 'Anti-MuSK Myasthenia Gravis'[Title/Abstract] OR 'Anti-MuSK Myasthenia Gravis'[Title/Abstract] OR 'Myasthenia Gravis'[Title/Abstract]))

Records: 44

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
 #2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj
 #5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'myasthenia gravis'/exp/mj
 #8 'ocular myasthenia gravis' OR 'generalized myasthenia gravis' OR 'muscle-specific receptor tyrosine kinase myasthenia gravis' OR 'muscle specific receptor tyrosine kinase myasthenia gravis' OR 'muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis' OR 'muscle specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis' OR 'musk mg' OR 'musk myasthenia gravis' OR 'anti-musk myasthenia gravis' OR 'anti musk myasthenia gravis' OR 'myasthenia gravis':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9

Records: 105

selezionati 9 records

Q56: In pazienti con miosite in corso di terapia con ICI, un trattamento con corticosteroidi è raccomandato?

Q57: In pazienti con miosite in corso di terapia con ICI, un trattamento con IVIG o plasmaferesi è raccomandato?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract]))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh] OR "cemiplimab"[Supplementary Concept] OR "atezolizumab"[Supplementary Concept] OR "avelumab"[Supplementary Concept] OR "durvalumab"[Supplementary Concept] OR "Ipilimumab"[Mesh]) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) '[Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract]))) AND (((("Myositis/chemically induced"[Mesh] OR "Myositis/drug therapy"[Mesh]))) OR (Myositides[Title/Abstract] OR 'Inflammatory Muscle Diseases'[Title/Abstract] OR 'Inflammatory Muscle Disease'[Title/Abstract] OR 'Inflammatory Myopathy'[Title/Abstract] OR 'Inflammatory Myopathies'[Title/Abstract] OR 'Proliferative Myositides'[Title/Abstract] OR 'Proliferative Myositis'[Title/Abstract] OR 'Infectious Myositides'[Title/Abstract] OR 'Infectious Myositis'[Title/Abstract] OR 'Idiopathic Inflammatory Myopathies'[Title/Abstract] OR 'Idiopathic Inflammatory Myopathy'[Title/Abstract] OR 'Idiopathic Inflammatory Myositis'[Title/Abstract] OR 'Focal Myositides'[Title/Abstract] OR 'Focal Myositis'[Title/Abstract])) OR Myositis[Title/Abstract]

Records: 140

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
 #2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj
 #5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'myositis'/exp/mj
 #8 myositides OR 'inflammatory muscle diseases' OR 'inflammatory muscle disease' OR 'inflammatory myopathy' OR 'inflammatory myopathies' OR 'proliferative myositides' OR 'proliferative myositis' OR 'infectious myositides' OR 'infectious myositis' OR 'idiopathic inflammatory myopathies' OR 'idiopathic

inflammatory myopathy' OR 'idiopathic inflammatory myositis' OR 'focal myositides' OR 'focal myositis'
OR myositis:ti,ab
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9

Records: 336
selezionati 11 records

Q58: Nei pazienti con miocardite da ICI, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Q59: In pazienti con miocardite da ICI, un trattamento con corticosteroidi è raccomandato?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr]) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract]))) AND ((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR ((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "ipilimumab"[Mesh])) OR ("checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) [Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((((((("Immune checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract]) OR "Ipilimumab"[Mesh]) OR (((("Immune checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract]) OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract]))) AND (((("Myocarditis/chemically induced"[Mesh] OR "Myocarditis/drug therapy"[Mesh])) OR ("Heart Diseases/chemically induced"[Mesh] OR "Heart Diseases/drug therapy"[Mesh])) OR "Cardiotoxicity"[Mesh])) OR (Myocarditis[Title/Abstract] OR Cardiotoxicity[Title/Abstract] OR 'Cardiac Complications'[Title/Abstract] OR Myocarditides[Title/Abstract] OR Carditis[Title/Abstract] OR Cardiotoxicities[Title/Abstract] OR 'Cardiac Toxicity'[Title/Abstract] OR 'Cardiac Toxicities'[Title/Abstract]))

Records: 625

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR ' ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj
#5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab
#6 #4 OR #5

#7 myocarditis OR cardiotoxicity OR 'cardiac complications' OR myocarditides OR carditis OR cardiotoxicities OR 'cardiac toxicity' OR 'cardiac toxicities':ti,ab

#8 'myocarditis'/exp/mj OR 'cardiotoxicity'/exp/mj

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

Records: 2786

selezionati 5 records

Q60: In pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI, che sviluppano tossicità pericardica (pericardite, versamento pericardico di nuova insorgenza o tamponamento cardiaco) immuno-correlata, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Q61: In pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI, che sviluppano pericardite, versamento pericardico o tamponamento cardiaco immuno-correlati, la terapia steroidea è raccomandata?

Q62: In pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI, che sviluppano pericardite o versamento pericardico immuno-correlati, la terapia con aspirina/FANS e colchicina è raccomandata?

Q63: In pazienti con versamento pericardico emodinamicamente significativo (G3-G4) o tamponamento cardiaco in corso di terapia con ICI, la pericardiocentesi è raccomandata?

MEDLINE (Pubmed) (1966 ad aprile 2020)

((("Neoplasms" [Mesh] OR cancer* [Title/Abstract] OR tumor* [Title/Abstract])) AND ((((((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh])) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh])) OR (((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "Ipilimumab"[Mesh])) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) [Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract])))) OR (CTLA4 [Title/Abstract] OR CTLA-4 [Title/Abstract] OR PD1 [Title/Abstract] OR PD-1 [Title/Abstract] OR PD1 [Title/Abstract] OR PDL1 [Title/Abstract] OR PD-L1 [Title/Abstract] OR "CTLA4 protein, human" [Supplementary concept] OR "CTLA-4 Antigen" [Mesh] OR "Programmed Cell Death 1 Receptor" [Mesh] OR "B7-H1 Antigen" [Mesh], OR anti-CTLA4 [Title/Abstract] OR anti-CTLA-4 [Title/Abstract] OR CTLA4 blocker* [Title/Abstract] OR CTLA-4 blocker* [Title/Abstract] OR CTLA4 blockade [Title/Abstract] OR CTLA-4 blockade [Title/Abstract] OR CTLA4 inhibition [Title/Abstract] OR CTLA-4 inhibition [Title/Abstract] OR anti-PD1 [Title/Abstract] OR anti-PD-1 [Title/Abstract] OR PD1 blocker* [Title/Abstract] OR PD-1 blocker*)) AND ("Pericarditis" [MeSH] OR "pericardial effusion" [MeSH] OR "cardiac tamponade"[MeSH]) OR (pericarditis [Title/Abstract] OR immune-related pericarditis[Title/Abstract] OR immune-mediated pericarditis[Title/Abstract] OR pericardial toxicity[Title/Abstract] OR pericardial effusion[Title/Abstract] OR cardiac tamponade[Title/Abstract] OR cardiac toxicity[Title/Abstract] OR cardiac adverse event*[Title/Abstract] OR cardiac irAE*[Title/Abstract] OR cardiac immune-related adverse event*[Title/Abstract] OR cardiac complications[Title/Abstract] OR adverse cardiac event*[Title/Abstract] OR cardiac side-effect*[Title/Abstract])

Records: 116

Embase (Embase.com) (1974 a settembre 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
 #2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab' /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj OR 'cytotoxic t lymphocyte antigen 4'/exp/mj OR 'programmed death 1 receptor'/exp/mj OR 'programmed death 1 ligand 1'/exp/mj OR 'ctla4 protein human'/exp/mj
 #5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy OR 'ctla4' OR 'ctla-4' OR 'pd-1' OR pd1 OR pdl1 OR 'pd-1' OR 'anti-ctla4' OR 'anti-ctla-4' OR 'ctla4 blocker*' OR 'ctla-4 blocker*' OR 'ctla4 blockade' OR 'ctla-4 blockade' OR 'ctla4 inhibition' OR 'ctla-4 inhibition' OR 'anti-pd1' OR 'anti-pd-1' OR 'pd1 blocker*' OR 'pd-1 blocker*' OR 'pd1 inhibition' OR 'pd-1 inhibition' OR 'pd1 blockade' OR 'pd-1 blockade' OR 'anti-pd1' OR 'anti-pd-1' OR 'pd1 blocker*' OR 'pd-1 blocker*' OR :ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'pericarditis'/exp/mj OR 'pericardial effusion'/exp/mj OR 'heart tamponade'/exp/mj
 #8 pericarditis OR 'immune-related pericarditis' OR 'immune-mediated pericarditis' OR 'pericardial toxicity' OR 'pericardial effusion' OR 'cardiac tamponade' OR 'cardiac toxicity' OR 'cardiac adverse event*' OR 'cardiac irae*' OR 'cardiac immune-related adverse event*' OR 'cardiac complications' OR 'adverse cardiac event*' OR 'cardiac side effect*':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9
Records: 186
Selezionati: 4 records

Q64: Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppano un irAE muscoloscheletrico, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Q65: Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppano un irAE muscoloscheletrico di grado 1, il trattamento con paracetamolo, FANS, infiltrazioni locali e/o fisioterapia è raccomandato?

Q66: Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppano un irAE muscoloscheletrico di grado 2-3, la terapia corticosteroidica è raccomandata?

Q67: Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppano un irAE muscoloscheletrico di grado 2-3 e che non rispondono alla terapia corticosteroidica, è indicato l'impiego di altri farmaci immunosoppressori?

Q68: Nei pazienti che sospendono il trattamento con ICI per irAE muscoloscheletrico, il *rechallenge* con ICI dopo risoluzione dell'evento avverso è raccomandato?

Q69: Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppano vasculite, la sospensione dell'ICI e l'inizio del trattamento steroideo o con altri farmaci immunosoppressori sono raccomandati?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

((((((((((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract]OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract]OR Carcinomas[Title/Abstract]))) AND ((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh])) OR ((("Antibodies,

Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR ((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "Ipilimumab"[Mesh]) OR ("checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) "[Title/Abstract] OR 'checkpoint protein"[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy)) OR (((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract])))) AND ((("Musculoskeletal Diseases/chemically induced"[Mesh] OR "Musculoskeletal Diseases/drug effects"[Mesh]))) OR ("arthritis" [Title/Abstract] OR "Arthralgia"[Title/Abstract] OR "Arthralgias" [Title/Abstract] OR "rheumatologic toxicity"[Title/Abstract] OR "rheumatologic adverse event"[Title/Abstract] OR "rheumatologic complications"[Title/Abstract] OR "musculoskeletal toxicity" [Title/Abstract] OR "musculoskeletal adverse event"[Title/Abstract] OR "inflammatory arthritis" [Title/Abstract] OR "polymyalgia" [Title/Abstract] OR "Polymyalgia rheumatica"[Title/Abstract]))

Records: 868

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
 #2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab 'exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj
 #5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'musculoskeletal system'/exp/mj
 #8 'arthritis' OR 'arthralgia' OR 'arthralgias' OR 'inflammatory arthritis' OR 'polymyalgia' OR 'polymyalgia rheumatica':ti,ab
 #9 rheumatologic:ti,ab OR 'rheumatologic or musculoskeletal' near/4 (toxicity or adverse event':ti,ab OR complications:ti,ab OR 'l toxicity':ti,ab
 #10 #7 OR #8 OR #9
 #11 #3 AND #6 AND #10

Records: 5459

selezionati 29 records

Q70: In pazienti con uveite da ICI, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Q71: In pazienti con uveite da ICI, un trattamento con steroidi è raccomandato?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

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

AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh])) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh])) OR ((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "ipilimumab"[Mesh])) OR ("checkpoint inhibitors"[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) [Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract])))))))))))) AND (((((((("Uveitis/chemically induced"[Mesh]) OR "Dry Eye Syndromes/chemically induced"[Mesh]) OR "Eye Diseases/chemically induced"[Mesh]) OR "Vasculitis/chemically induced"[Mesh])) OR (('ocular'[Title/Abstract] OR Ophthalmic[Title/Abstract] OR orbital)[Title/Abstract] AND ('Side Effects'[Title/Abstract] OR toxicities)[Title/Abstract])) OR ('retinal venulitis'[Title/Abstract] OR 'orbital inflammation'[Title/Abstract] OR Uveitides[Title/Abstract] OR uveitis[Title/Abstract] OR 'dry Eye Syndrome'[Title/Abstract] OR 'Dry Eye Disease'[Title/Abstract] OR 'Dry Eye Diseases'[Title/Abstract] OR Vasculitides[Title/Abstract] OR Angiitis[Title/Abstract] OR Angiitides[Title/Abstract] OR vasculitis[Title/Abstract]))

Records: 291

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasms'/exp/mj
 #2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*.de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'durvalumab'/exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj
 #5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy.ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'retinal venulitis' OR 'orbital inflammation' OR uveitides OR uveitis OR 'dry eye syndrome' OR 'dry eye disease' OR 'dry eye diseases' OR vasculitides OR angiitis OR angiitides OR vasculitis.ti,ab
 #8 (('ocular' OR ophthalmic OR orbital) NEXT/3 ('side effects' OR toxicities)).ti,ab
 #9 'uveitis'/exp/mj OR 'eye disease'/exp/mj
 #10 #7 OR #8 OR #9
 #11 #3 AND #6 AND #10

Records: 1320

selezionati 11 records

Q72: In pazienti con tossicità retinica da ICI, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Q73: In pazienti con uveite da ICI, un trattamento con steroidi è raccomandato?

MEDLINE (Pubmed) (1966 a giugno 2020)

((((("Retinaldehyde"[Mesh]) OR "Uveitis"[Mesh]) OR (retinaldehyde[Title/Abstract] OR retinal[Title/Abstract] OR retina[Title/Abstract]))) AND (("adverse effects"[Subheading] OR

("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields] OR ("side"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "side effects"[All Fields])) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review

Records: 820

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

1 ((retinaldehyde OR retinal OR retina OR uveitis) NEAR/5 ('adverse effects' OR toxicity)) AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 94

Selezionati: 11 records

Q74 Nei pazienti con citopenia immunomediata da ICI, la sospensione del trattamento con ICI è raccomandata?

Q75 In pazienti con citopenia immunomediata da ICI, un trattamento con corticosteroidi è raccomandato?

MEDLINE (Pubmed) (1966 ad agosto 2020)

((("Neoplasms" [Mesh] OR cancer* [tiab] OR tumor* [tiab])) AND ((((((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh]) OR (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh]) OR (((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "Ipilimumab"[Mesh])) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) '[Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR (((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract])))))))) OR (CTLA4 [Title/Abstract] OR CTLA-4 [Title/Abstract] OR PD1 [Title/Abstract] OR PD-1 [Title/Abstract] OR PD1 [Title/Abstract] OR PDL1 [Title/Abstract] OR PD-L1 [Title/Abstract] OR "CTLA4 protein, human" [Supplementary concept] OR "CTLA-4 Antigen" [Mesh] OR "Programmed Cell Death 1 Receptor" [Mesh] OR "B7-H1 Antigen" [Mesh], OR anti-CTLA4 [Title/Abstract] OR anti-CTLA-4 [Title/Abstract] OR CTLA4 blocker* [Title/Abstract] OR CTLA-4 blocker* [Title/Abstract] OR CTLA4 blockade [Title/Abstract] or CTLA-4 blockade [Title/Abstract] OR CTLA4 inhibition [Title/Abstract] OR CTLA-4 inhibition [Title/Abstract] OR anti-PD1 [Title/Abstract] OR anti-PD-1 [Title/Abstract] OR PD1 blocker* [Title/Abstract] OR PD-1 blocker*)) AND ((("Thrombocytopenia"[Mesh:NoExp]) OR (Thrombocytopenias[Title/Abstract] OR Thrombopenia*[Title/Abstract]))

Records 70

Embase (Embase.com) (1974 a settembre 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj

#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*.de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab' /exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj OR 'cytotoxic t lymphocyte antigen 4'/exp/mj OR 'programmed death 1 receptor'/exp/mj OR 'programmed death 1 ligand 1'/exp/mj OR 'ctla4 protein human'/exp/mj

#5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy OR 'ctla4' OR 'ctla-4' OR 'pd-1' OR pd1 OR pdl1 OR 'pd-l1' OR 'anti-ctla4' OR 'anti-ctla-4' OR 'ctla4 blocker*' OR 'ctla-4 blocker*' OR 'ctla4 blockade' OR 'ctla-4 blockade' OR 'ctla4 inhibition' OR 'ctla-4 inhibition' OR 'anti-pd1' OR 'anti-pd-1' OR 'pd1 blocker*' OR 'pd-1 blocker*' OR 'pd1 inhibition' OR 'pd-1 inhibition' OR 'pdl1 blockade' OR 'pd-l1 blockade' OR 'anti-pdl1' OR 'anti-pd-l1' OR 'pdl1 blocker*' OR 'pd-l1 blocker*' OR :ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'thrombocytopenia/exp/mj
 #8 thrombocytopenias OR thrombopenia*:ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9
Records 315
Selezionati: 3 records

Q76: Nei pazienti affetti da tumore solido candidabili a terapia con ICI e con una concomitante infezione cronica da HBV o HCV, il trattamento con ICI è raccomandato?

Q77: Nei pazienti affetti da tumore solido candidabili a terapia con ICI e con una concomitante infezione da HIV, il trattamento con ICI è raccomandato?

MEDLINE (Pubmed) (1966 a marzo 2020)

(((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract]))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh]) OR (((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR "atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR "avelumab"[Supplementary Concept]) OR "durvalumab"[Supplementary Concept]) OR "ipilimumab"[Mesh])) OR ('checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR immune checkpoint inhibitors (icis) [Title/Abstract] OR 'checkpoint protein'[Title/Abstract] OR 'immune-checkpoint inhibitors'[Title/Abstract] OR Ipilimumab[Title/Abstract] OR Yervoy[Title/Abstract] OR Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Libtayo[Title/Abstract] OR Atezolizumab[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Imfinzi[Title/Abstract] OR ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy))) OR ((((((("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 "PD-1 inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("CTLA-4"[Title/Abstract])) AND (((("Hepatitis B virus"[Mesh]) OR "Hepatitis C"[Mesh]) OR "HIV"[Mesh])) OR ('Hepatitis B'[Title/Abstract] OR 'B virus, Hepatitis'[Title/Abstract] OR 'Hepatitis B viruses'[Title/Abstract] OR 'viruses, Hepatitis B'[Title/Abstract] OR 'Hepatitis Virus, Homologous Serum'[Title/Abstract] OR 'Dane Particle'[Title/Abstract] OR 'Particle, Dane'[Title/Abstract] OR hepatitis b virus*[Title/Abstract] OR HBV[Title/Abstract] OR 'Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis'[Title/Abstract] OR 'Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis'[Title/Abstract] OR 'PT-NANBH'[Title/Abstract] OR 'Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted'[Title/Abstract] OR 'Hepatitis C*[Title/Abstract] OR 'hepatitis C'[Title/Abstract] OR HCV[Title/Abstract] OR HIV[Title/Abstract] OR

'HIV-1-Infected'[Title/Abstract] OR 'Human Immunodeficiency Virus'[Title/Abstract] OR 'Immunodeficiency Virus, Human'[Title/Abstract] OR 'Immunodeficiency Viruses, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Immunodeficiency Viruses'[Title/Abstract] OR 'Human T Cell Lymphotropic Virus Type III'[Title/Abstract] OR 'Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III'[Title/Abstract] OR 'Human T-Cell Leukemia Virus Type III'[Title/Abstract] OR 'Human T Cell Leukemia Virus Type III'[Title/Abstract] OR 'LAV-HTLV-III'[Title/Abstract] OR 'Lymphadenopathy-Associated Virus'[Title/Abstract] OR 'Lymphadenopathy Associated Virus'[Title/Abstract] OR 'Lymphadenopathy-Associated Viruses'[Title/Abstract] OR 'Human T Lymphotropic Virus Type III'[Title/Abstract] OR 'Human T-Lymphotropic Virus Type III'[Title/Abstract] OR 'AIDS Virus'[Title/Abstract] OR 'AIDS Viruses'[Title/Abstract] OR 'Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus'[Title/Abstract] OR 'HTLV-III'[Title/Abstract] OR hiv infection[Title/Abstract] AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type]))))

Records: 4841

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
 #2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'nivolumab'/exp/mj OR 'cemiplimab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'avelumab'/exp/mj OR 'durvalumab'/exp/mj OR 'ipilimumab'/exp/mj OR 'antineoplastic monoclonal antibody'/exp/mj
 #5 'checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitors (icis)' OR 'checkpoint protein' OR 'immune-checkpoint inhibitors' OR yervoy OR pembrolizumab OR keytruda OR nivolumab OR opdivo OR cemiplimab OR libtayo OR atezolizumab OR tecentriq OR avelumab OR bavencio OR durvalumab OR imfinzi OR ipilimumab OR yervoy:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'hepatitis b'/exp/mj OR 'hepatitis c'/exp/mj OR 'human immunodeficiency virus infection'/exp/mj
 #8 ('hepatitis b' OR 'b virus hepatitis' OR 'hepatitis b viruses' OR 'viruses, hepatitis b' OR 'hepatitis virus, homologous serum' OR 'dane particle' OR 'particle, dane' OR hepatitis) AND b AND virus* OR hcv OR 'parenterally-transmitted non-a, non-b hepatitis' OR 'parenterally transmitted non a, non b hepatitis' OR 'pt-nanbh' OR 'hepatitis, viral, non-a, non-b, parenterally-transmitted' OR 'hepatitis c*' OR 'hepatitis c' OR hcv OR hiv OR 'hiv-1-infected' OR 'human immunodeficiency virus' OR 'immunodeficiency virus, human' OR 'immunodeficiency viruses, human' OR 'human immunodeficiency viruses' OR 'human t cell lymphotropic virus type iii' OR 'human t-cell lymphotropic virus type iii' OR 'human t-cell leukemia virus type iii' OR 'human t cell leukemia virus type iii' OR 'lav-htlv-iii' OR 'lymphadenopathy-associated virus' OR 'lymphadenopathy associated virus' OR 'lymphadenopathy-associated viruses' OR 'human t lymphotropic virus type iii' OR 'human t-lymphotropic virus type iii' OR 'aids virus' OR 'aids viruses' OR 'acquired immune deficiency syndrome virus' OR 'acquired immunodeficiency syndrome virus' OR 'htlv-iii' OR 'hiv infection':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9
 #11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #12 #10 AND #11

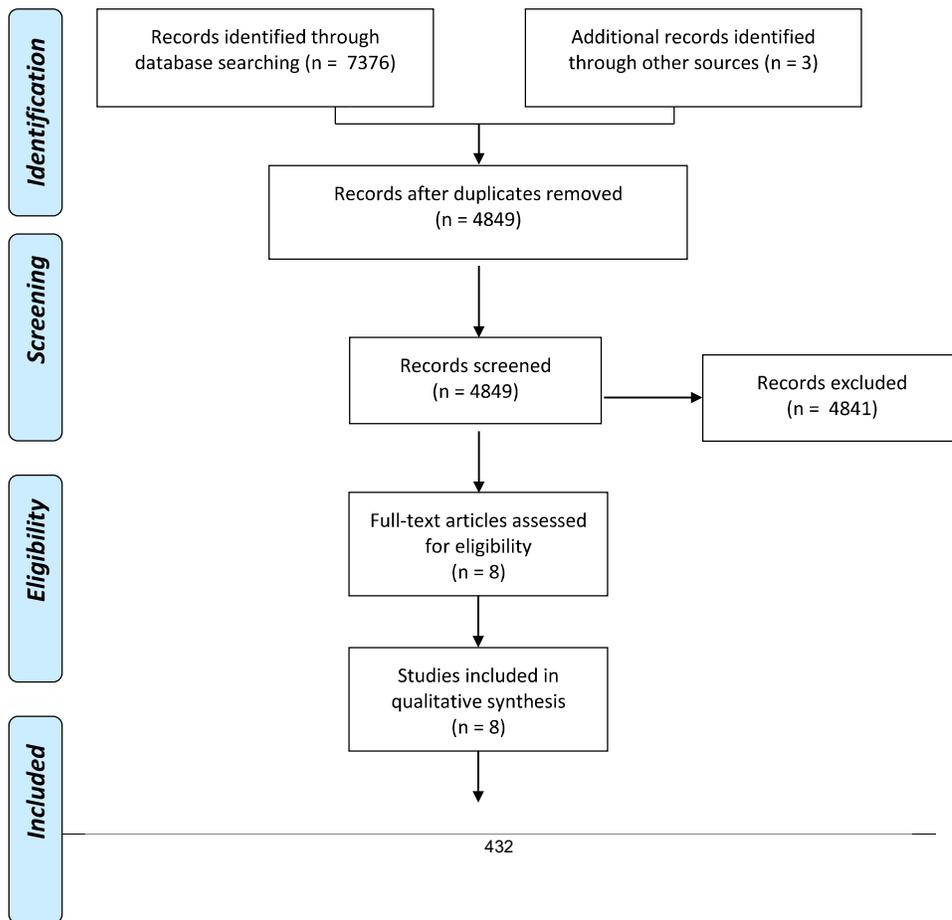
#13 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

Records: 416

Selezionati 6 records



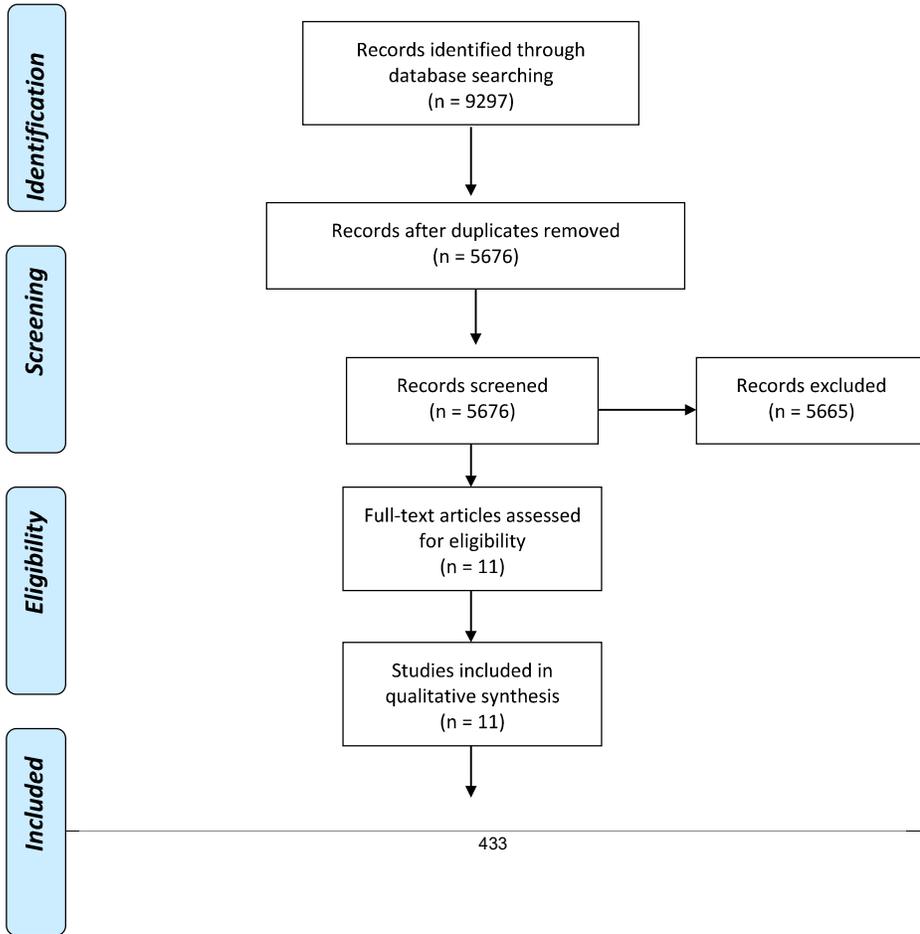
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1-6



Studies included in quantitative synthesis n = 8
 Q1;3;4;5= 0
 Q2= 5 (1 studio retrospettivo; 2 revisioni sistematiche; 1 revisione non sistematica; 1 consensus di esperti)
 Q6= 3 (2 studi retrospettivi; 1 revisione di casi)



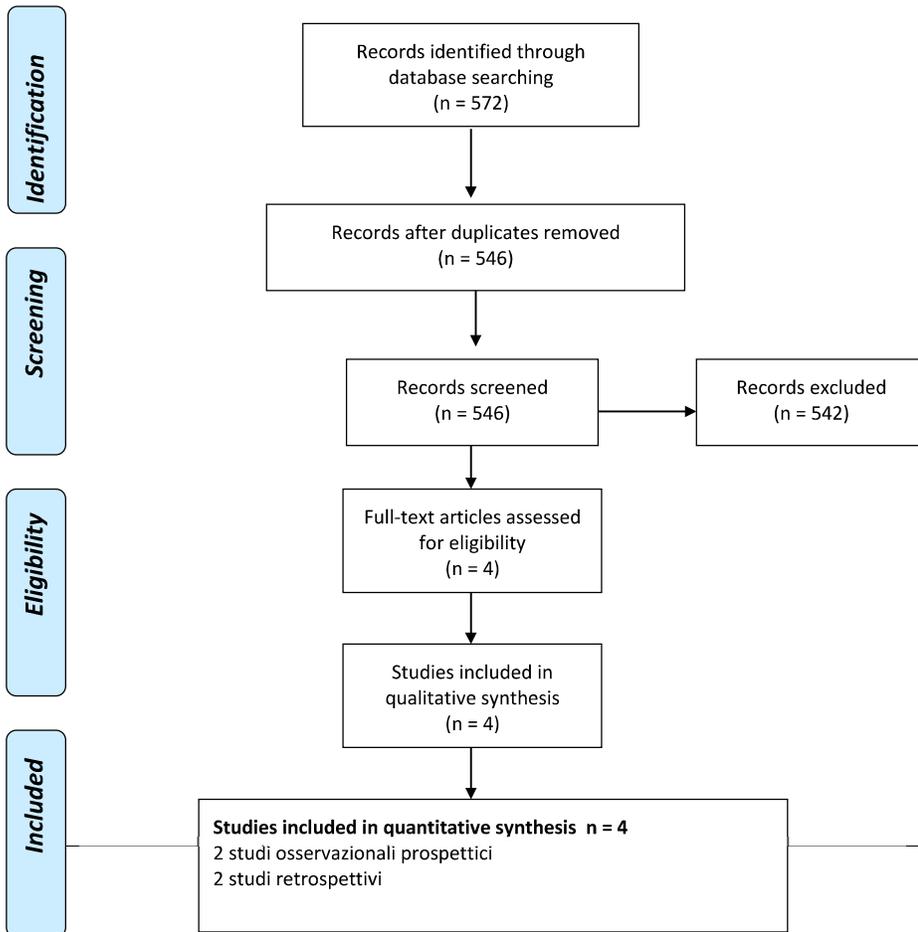
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7-9



Studies included in quantitative synthesis n = 11
Q7= 3 ; Q8= 5 ; Q9= 3



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10





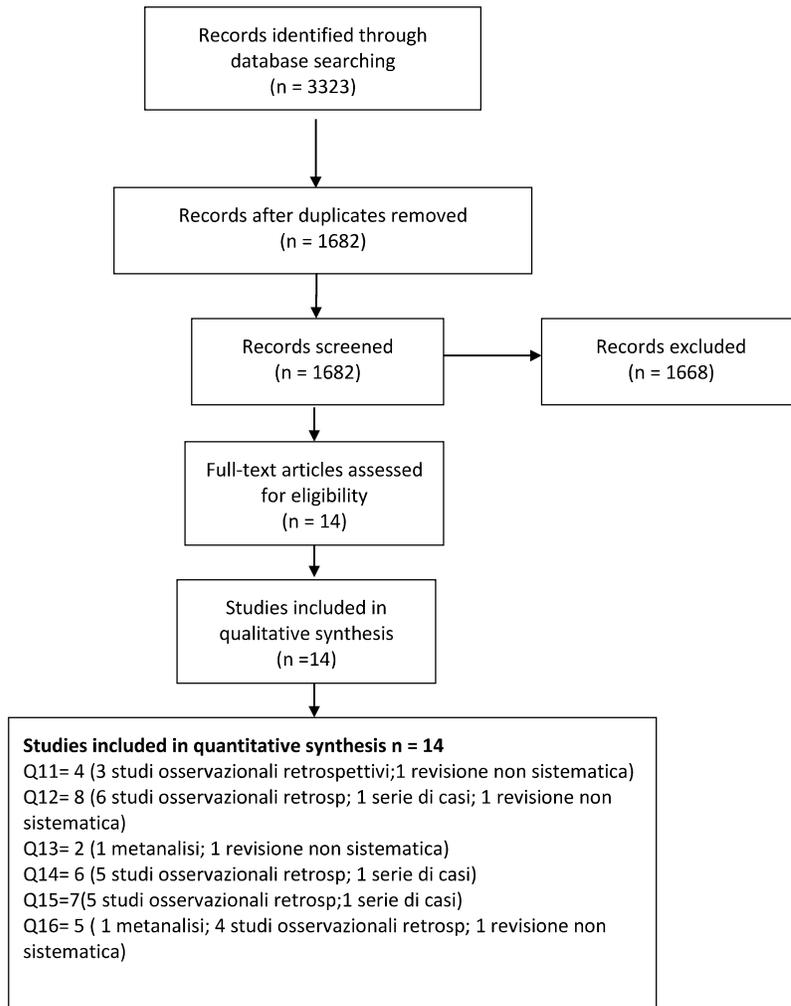
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11-16

Identification

Screening

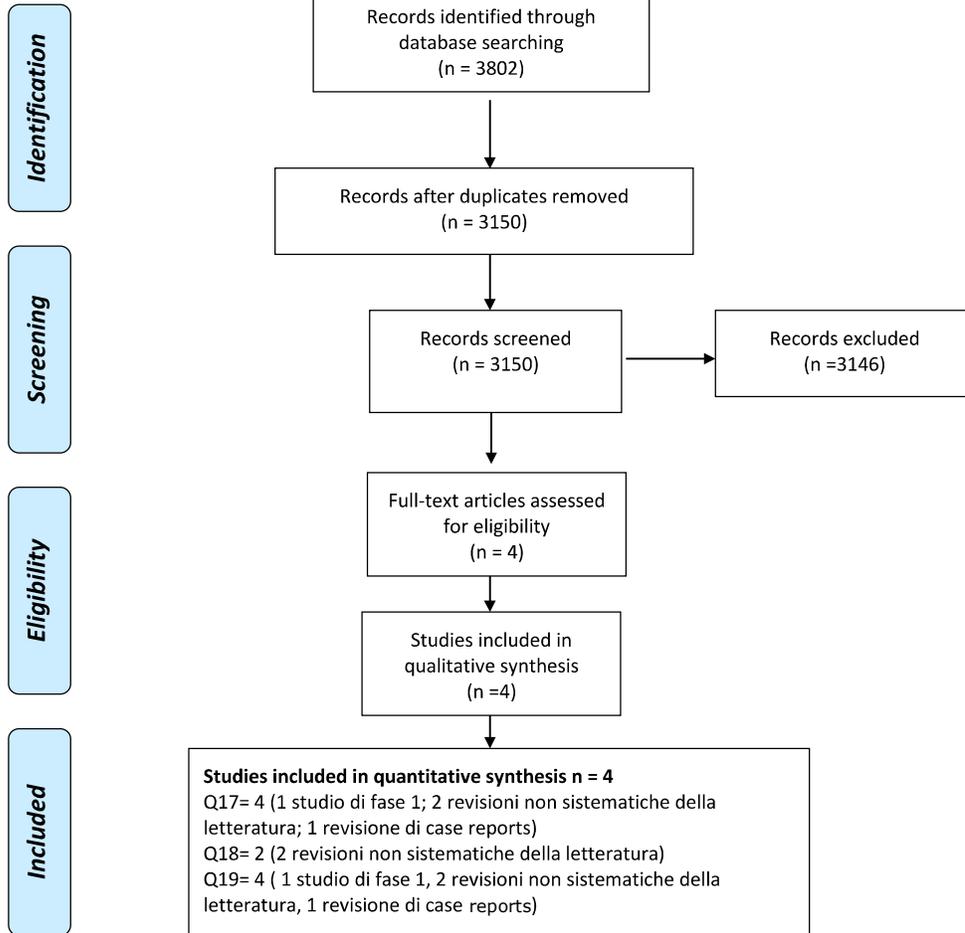
Eligibility

Included





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q17-19





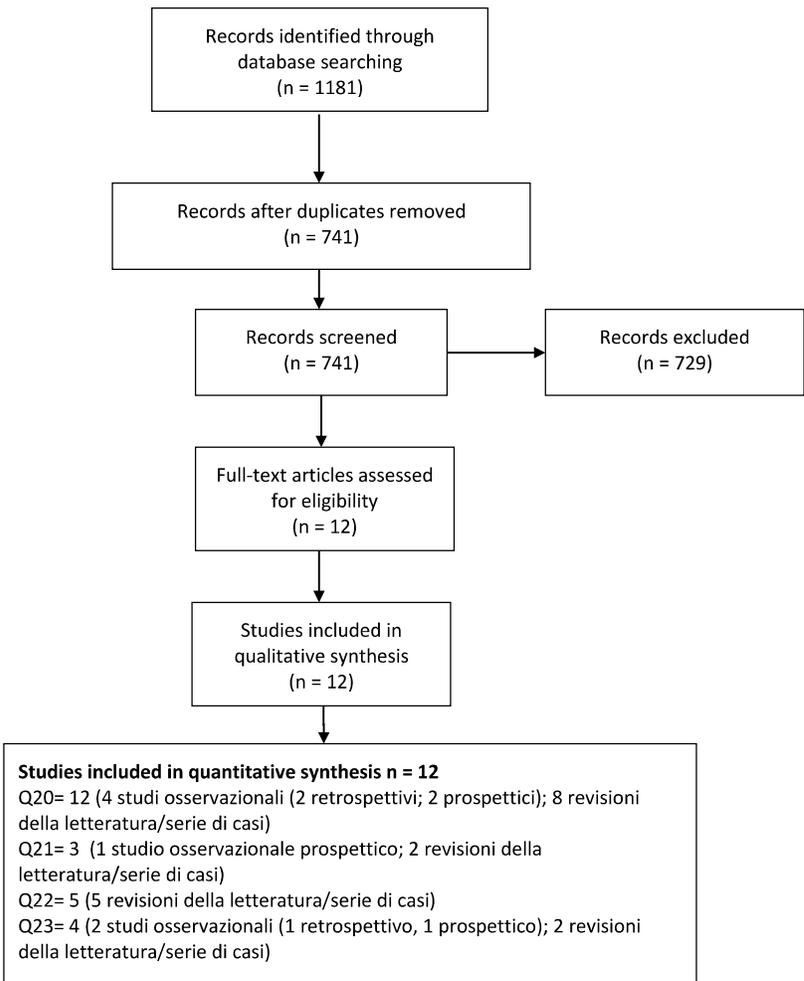
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q20-23

Identification

Screening

Eligibility

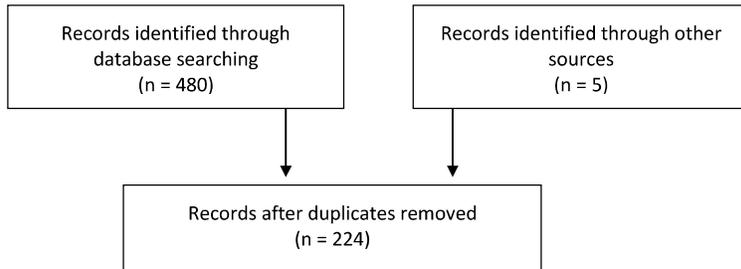
Included



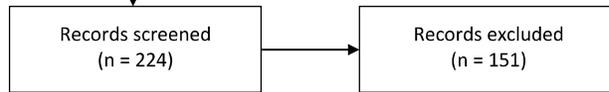


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q24-26

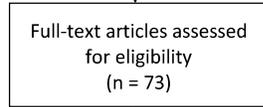
Identification



Screening



Eligibility

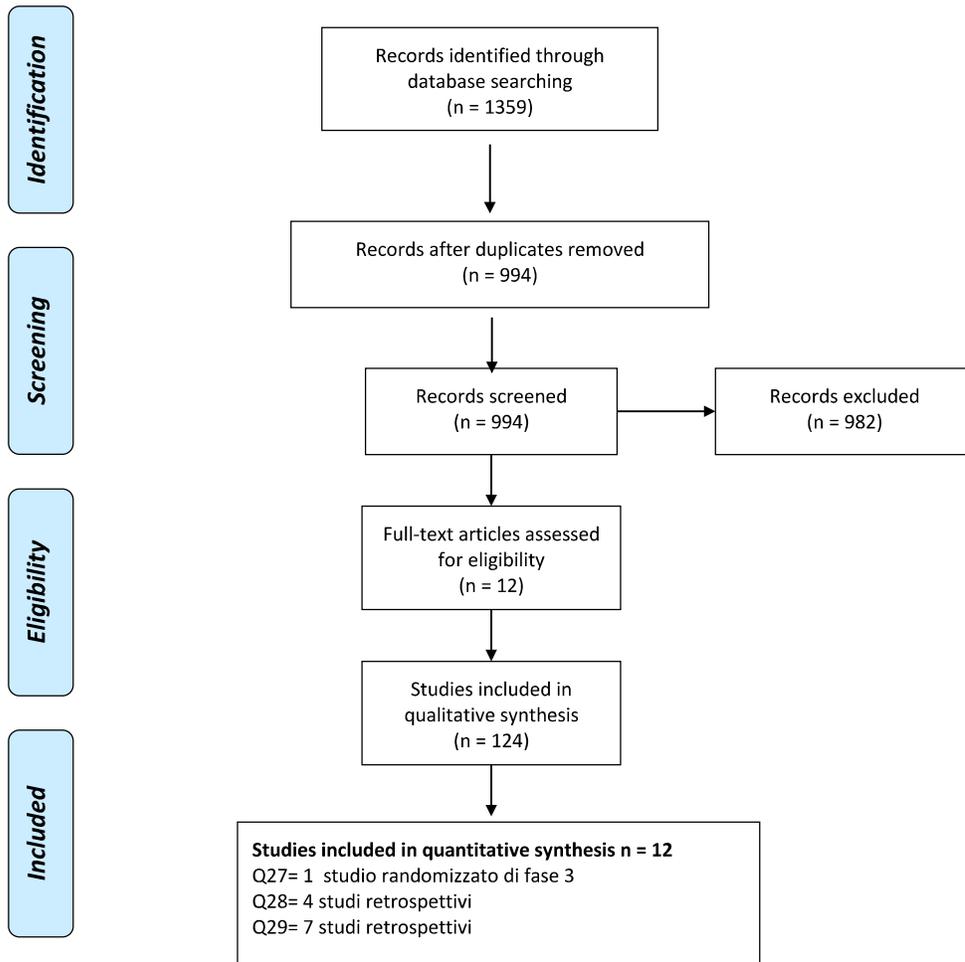


Included

Studies included in quantitative synthesis n = 16
 Q24= 6 (1 revisione sistematica di case reports; 4 studi osservazionali retrospettivi; 1 studio osservazionale retrospettivo/prospettico)
 Q25= 12 (1 studio di fase 2, 1 studio osservazionale prospettico, 1 studio osservazionale retrospettivo/prospettico; 3 studi osservazionali retrospettivi, 6 serie di casi con revisione della letteratura)
 Q26= 7 (2 revisioni della letteratura/serie di casi, 3 studi osservazionali retrospettivi, 1 studio osservazionale retrospettivo/prospettico, 1 studio osservazionale prospettico)

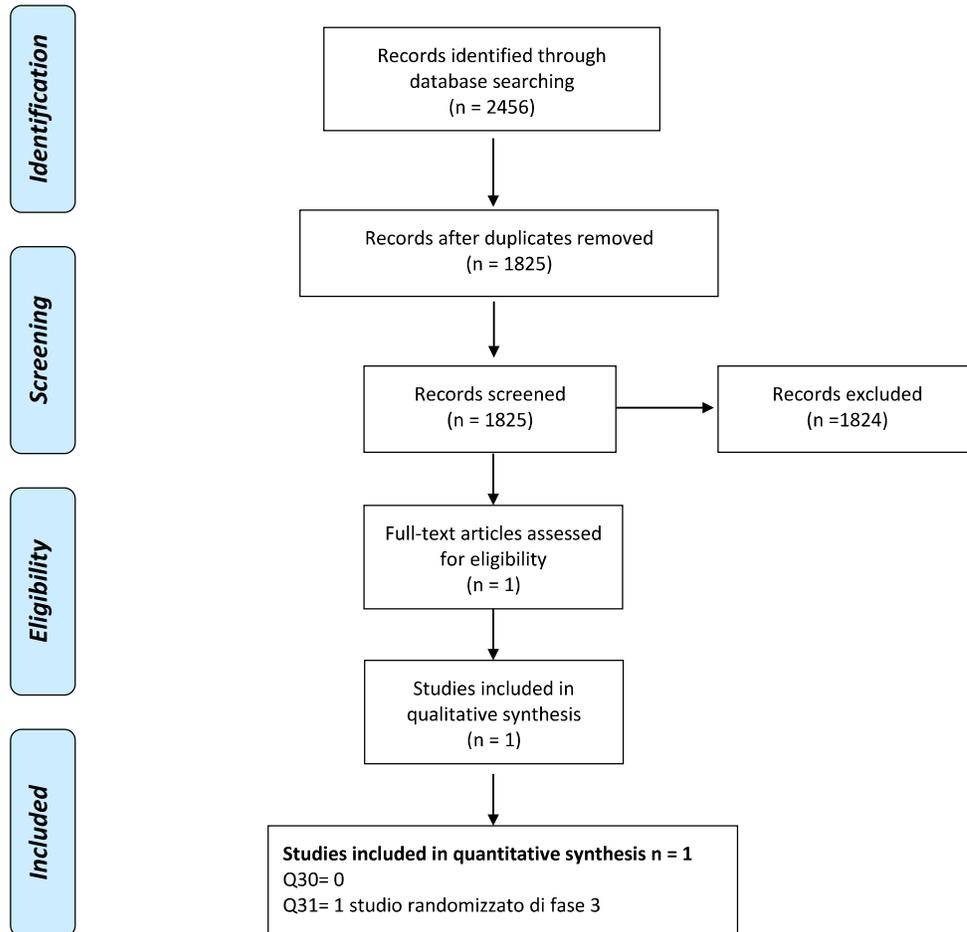


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q27-29



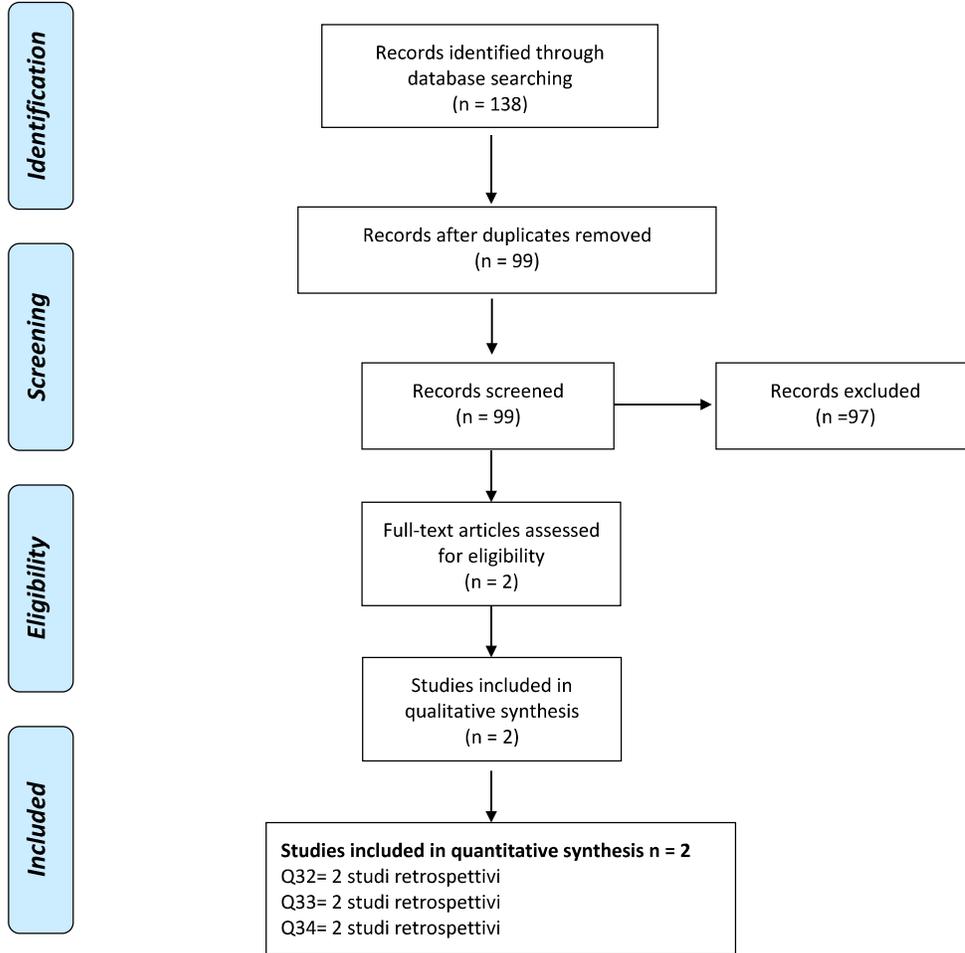


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q30-31



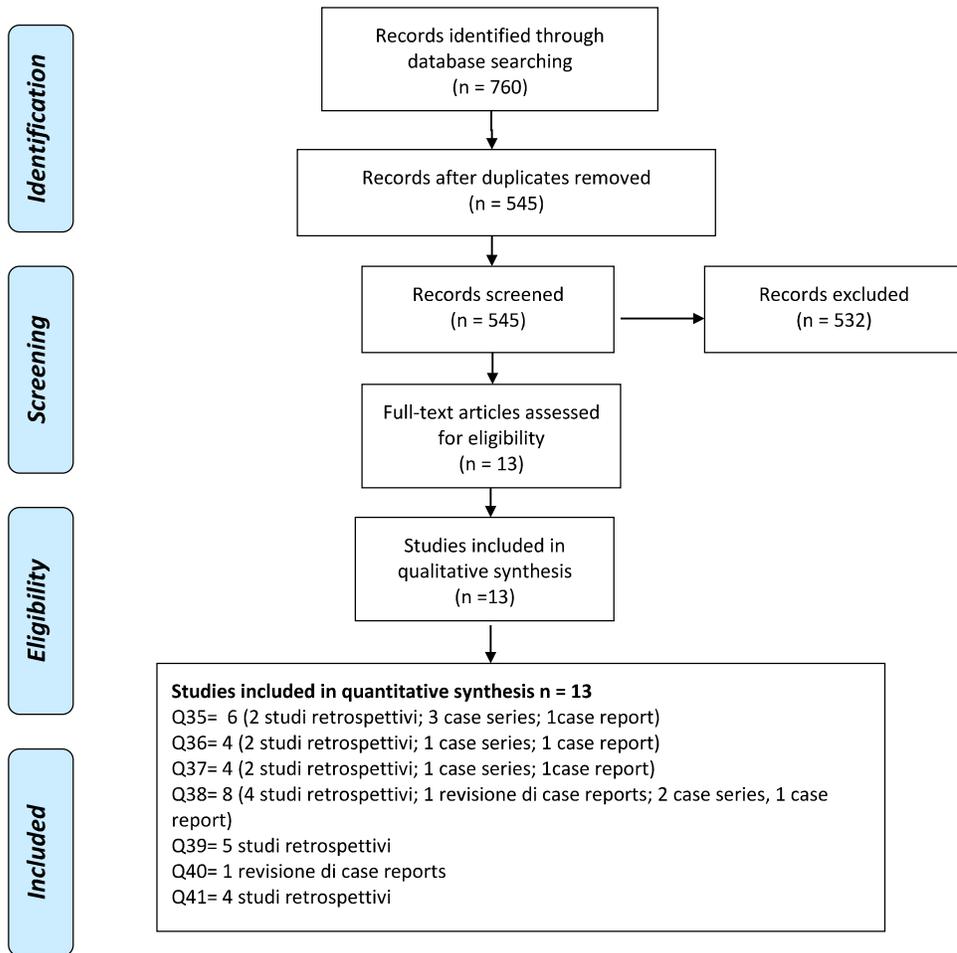


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q32-34



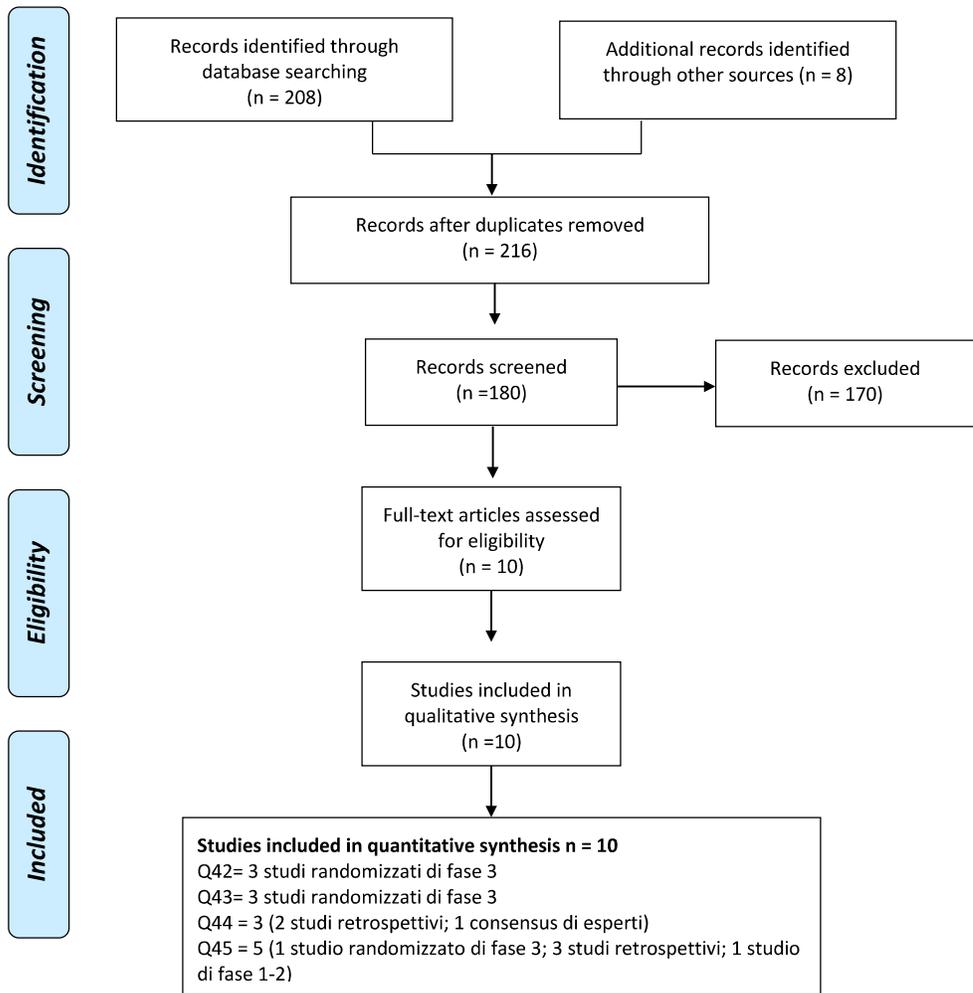


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q35-41



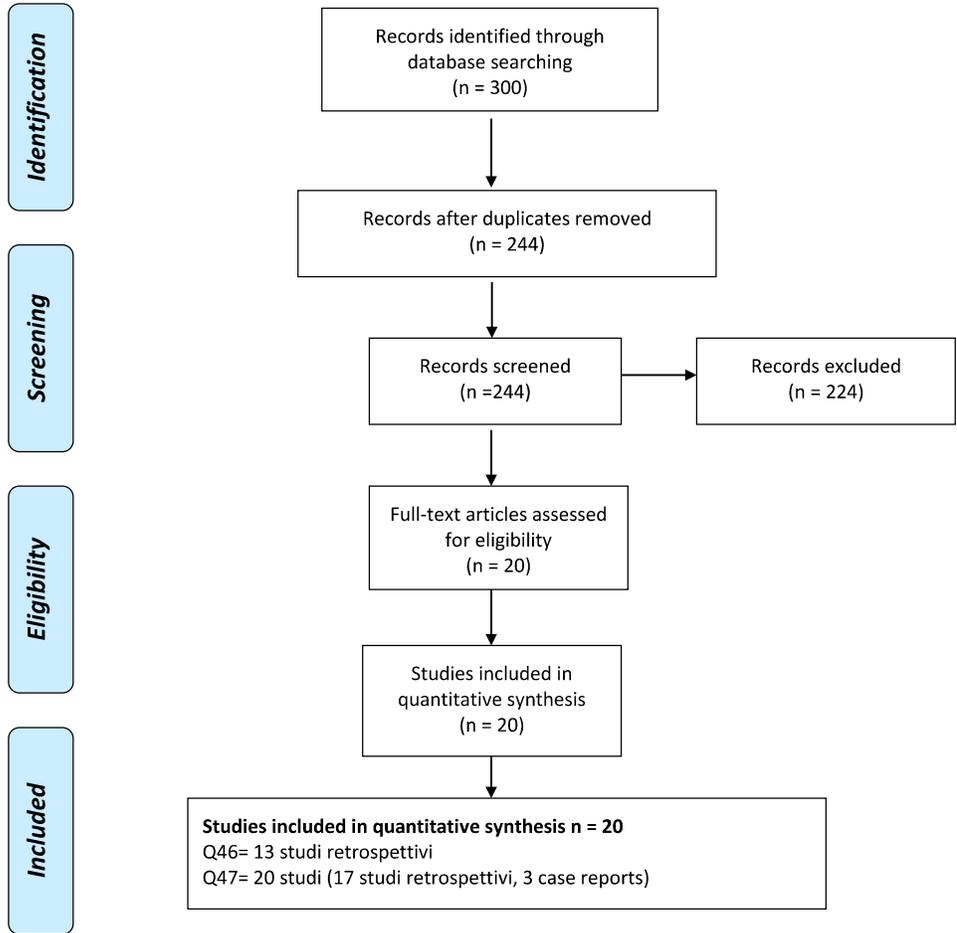


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q42-45



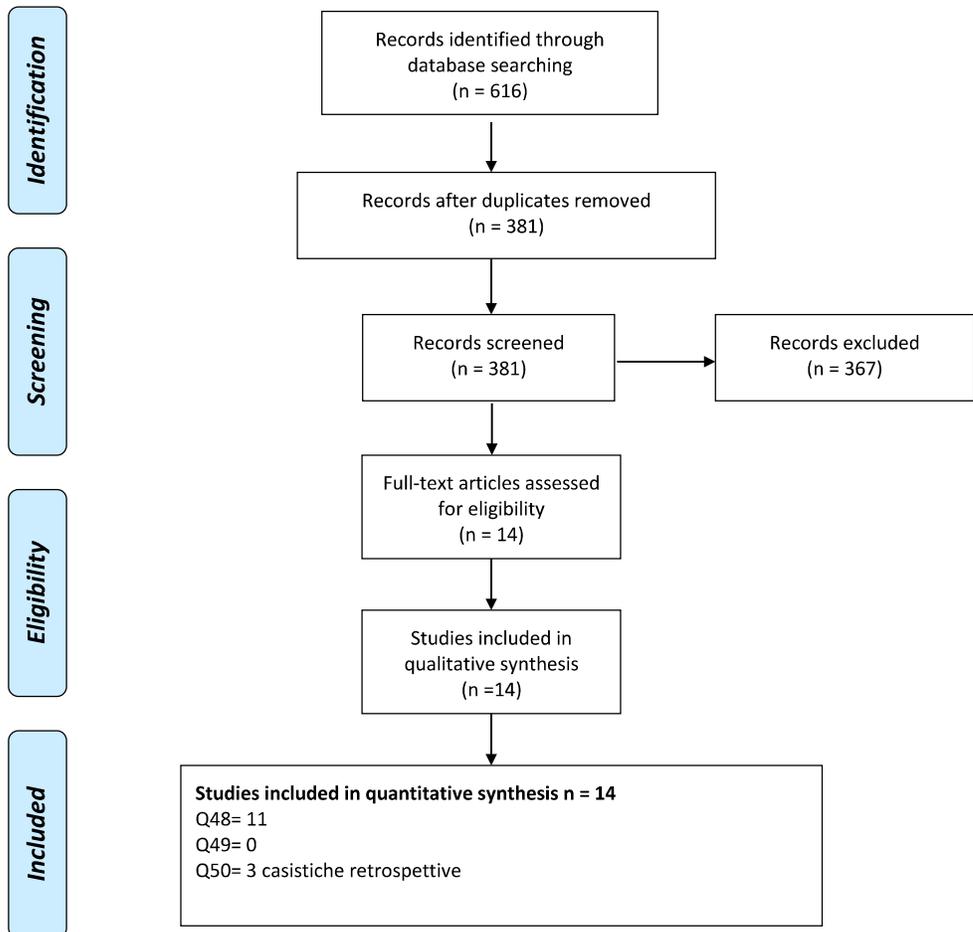


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q46-47



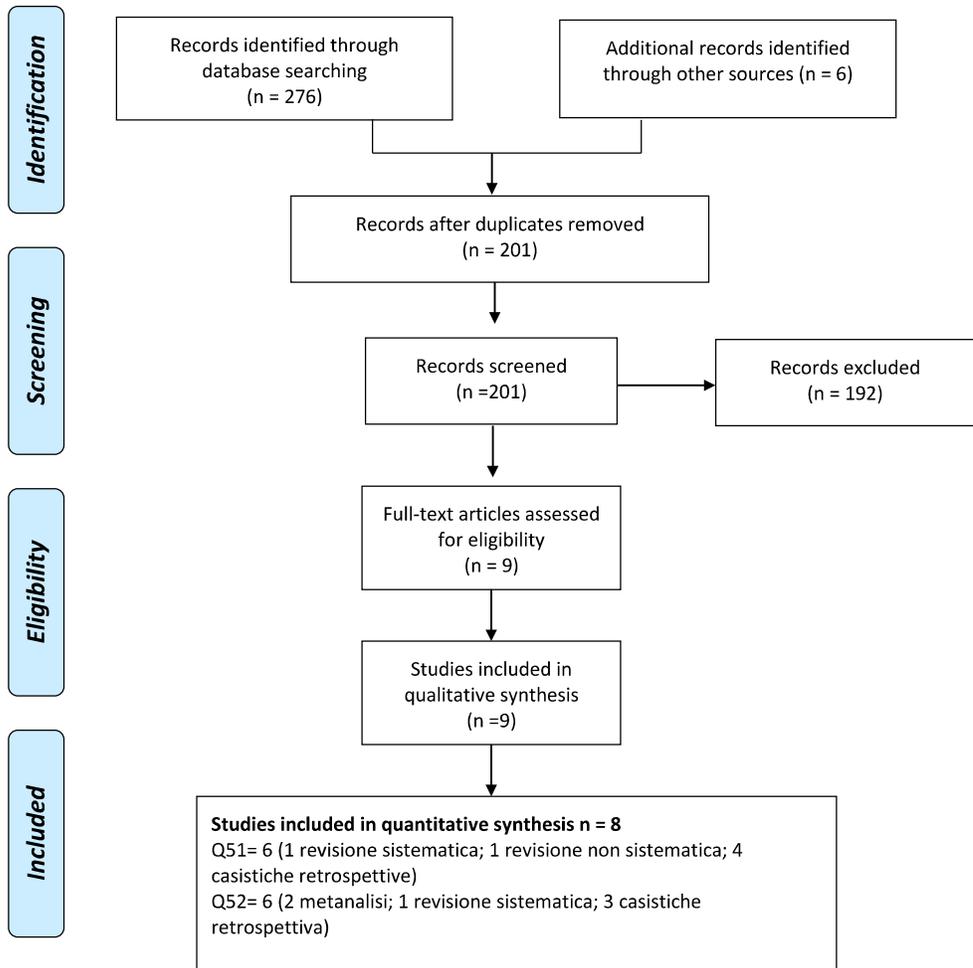


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q48-50



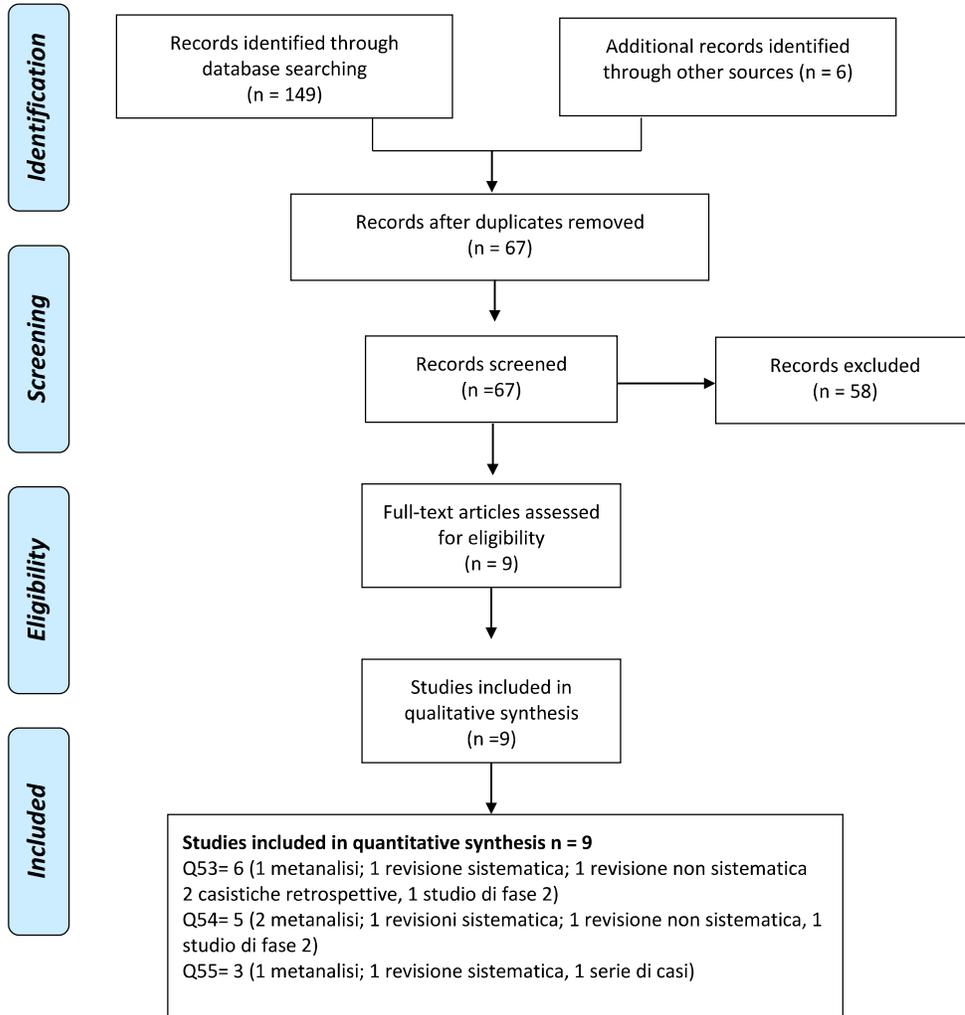


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q51-52



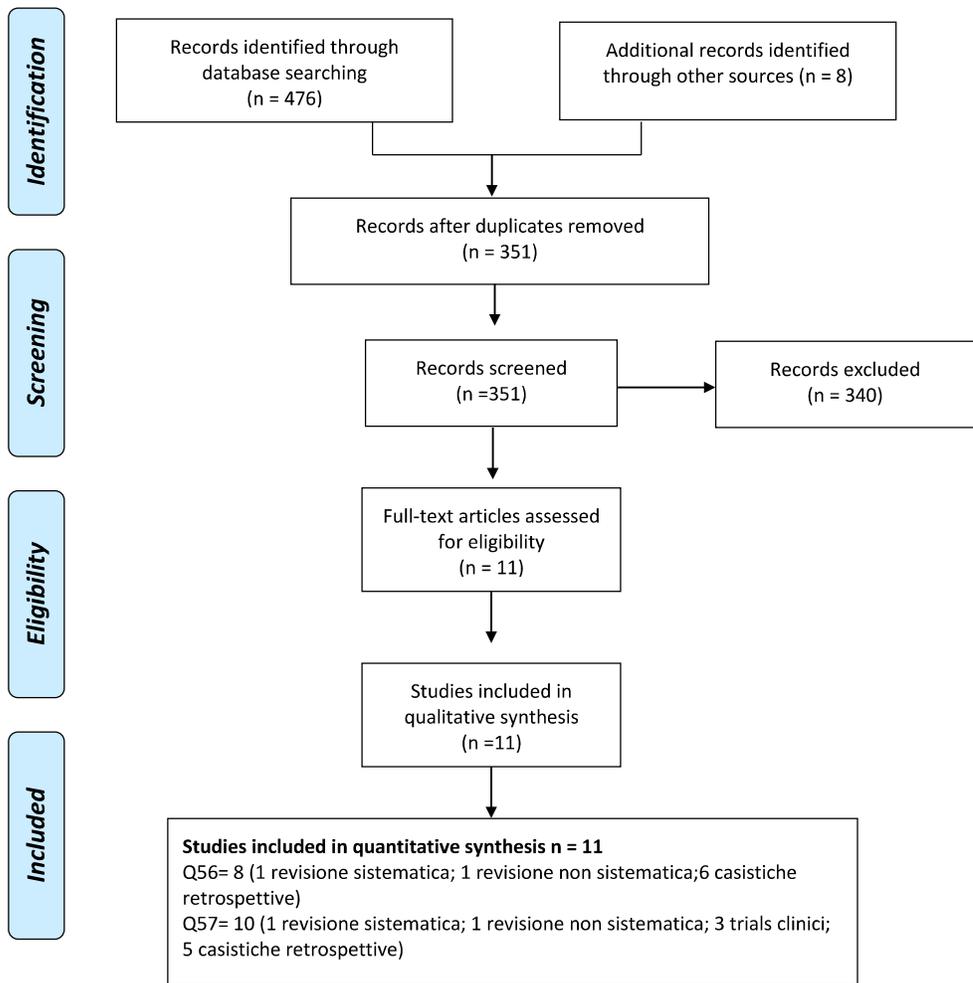


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q53-55



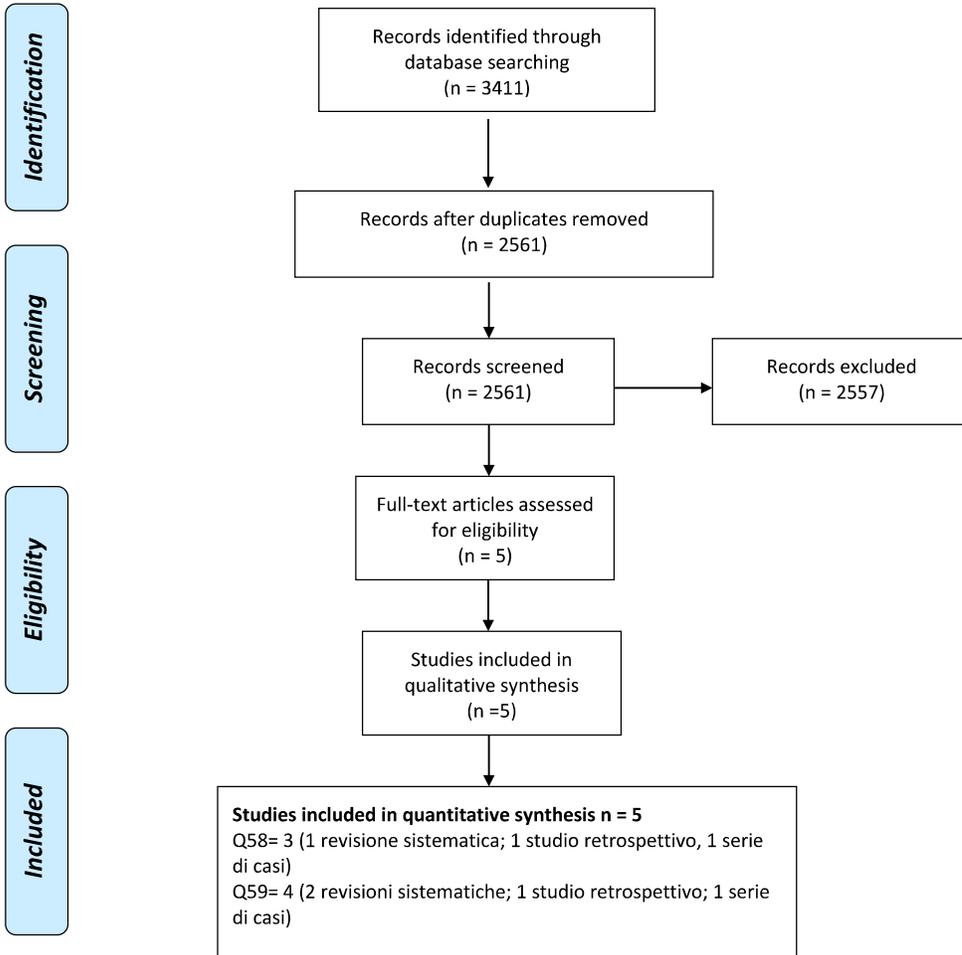


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q56-57



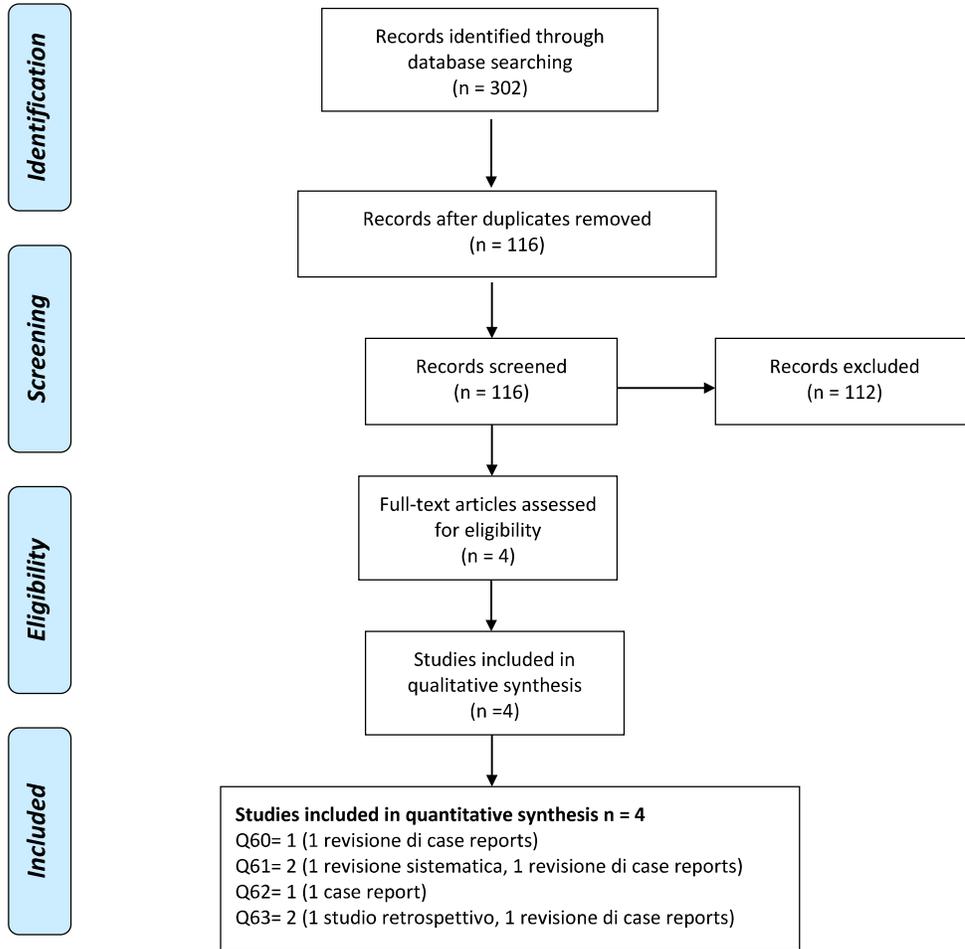


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q58-59



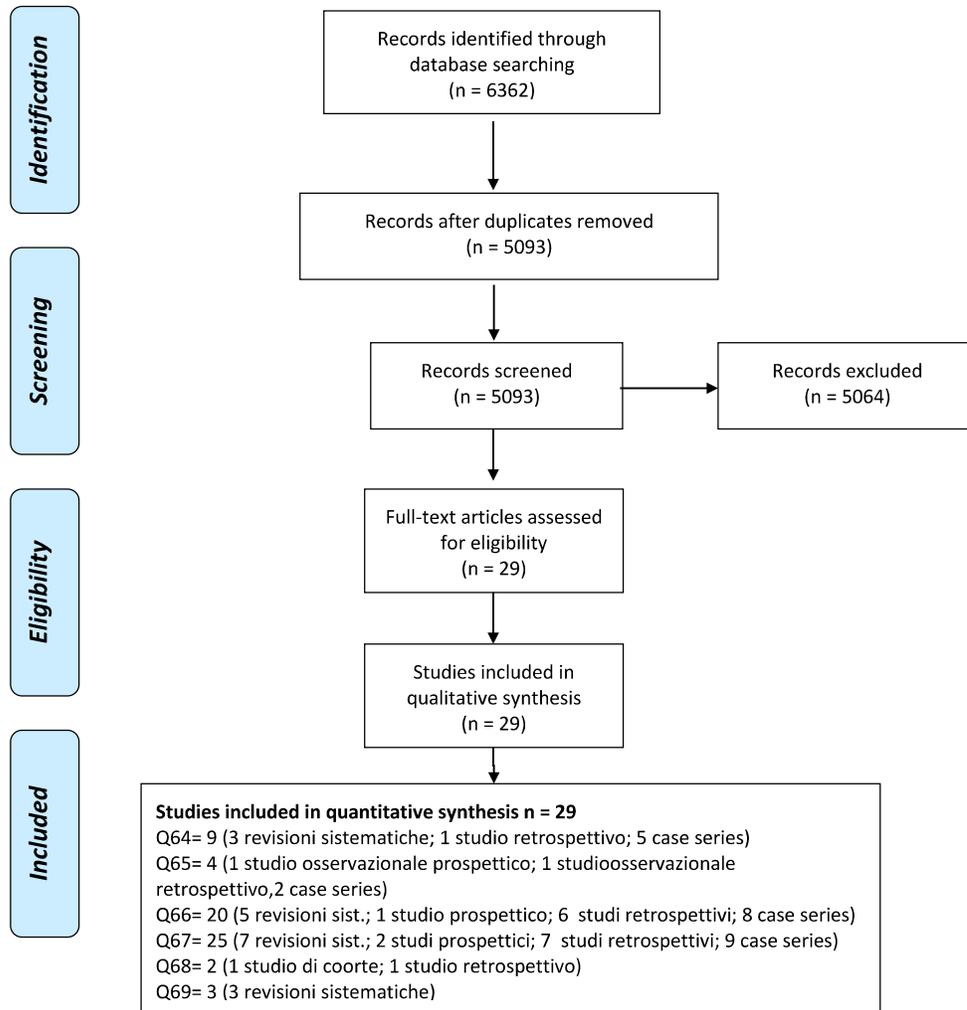


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q60-63



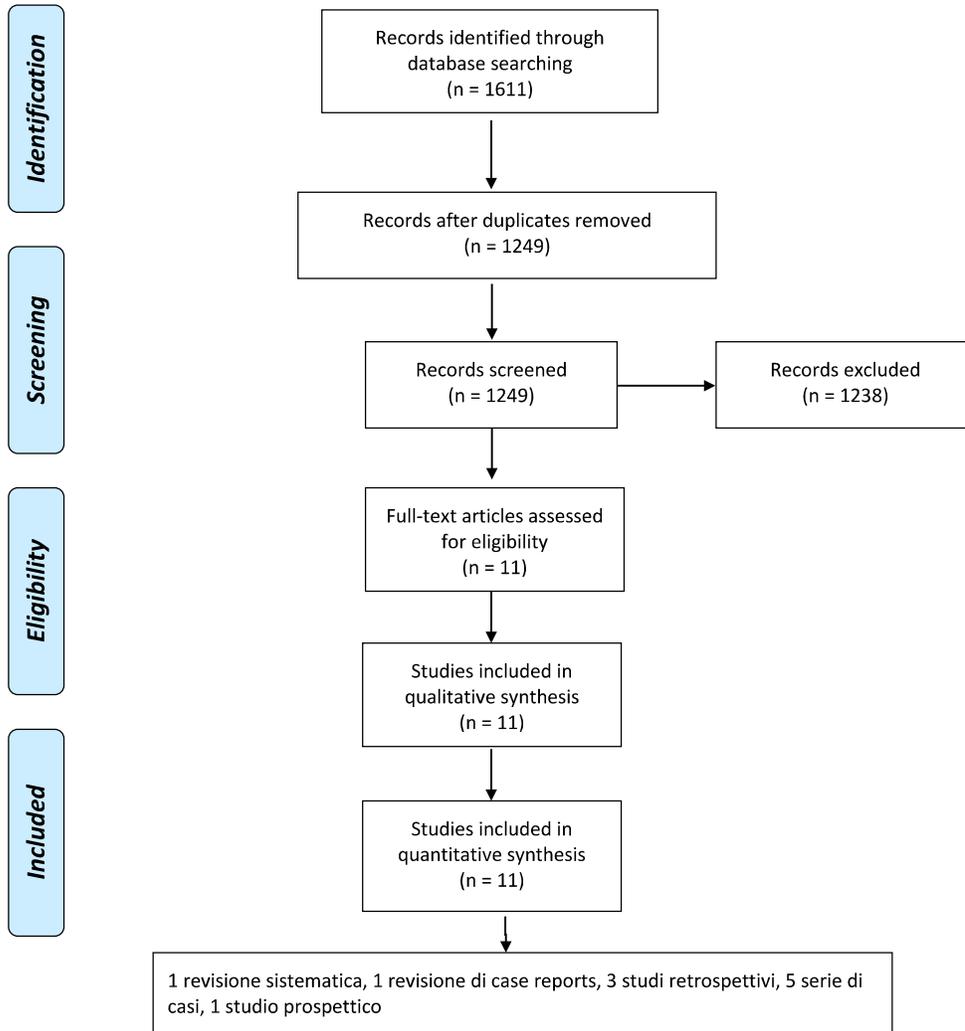


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q64-69



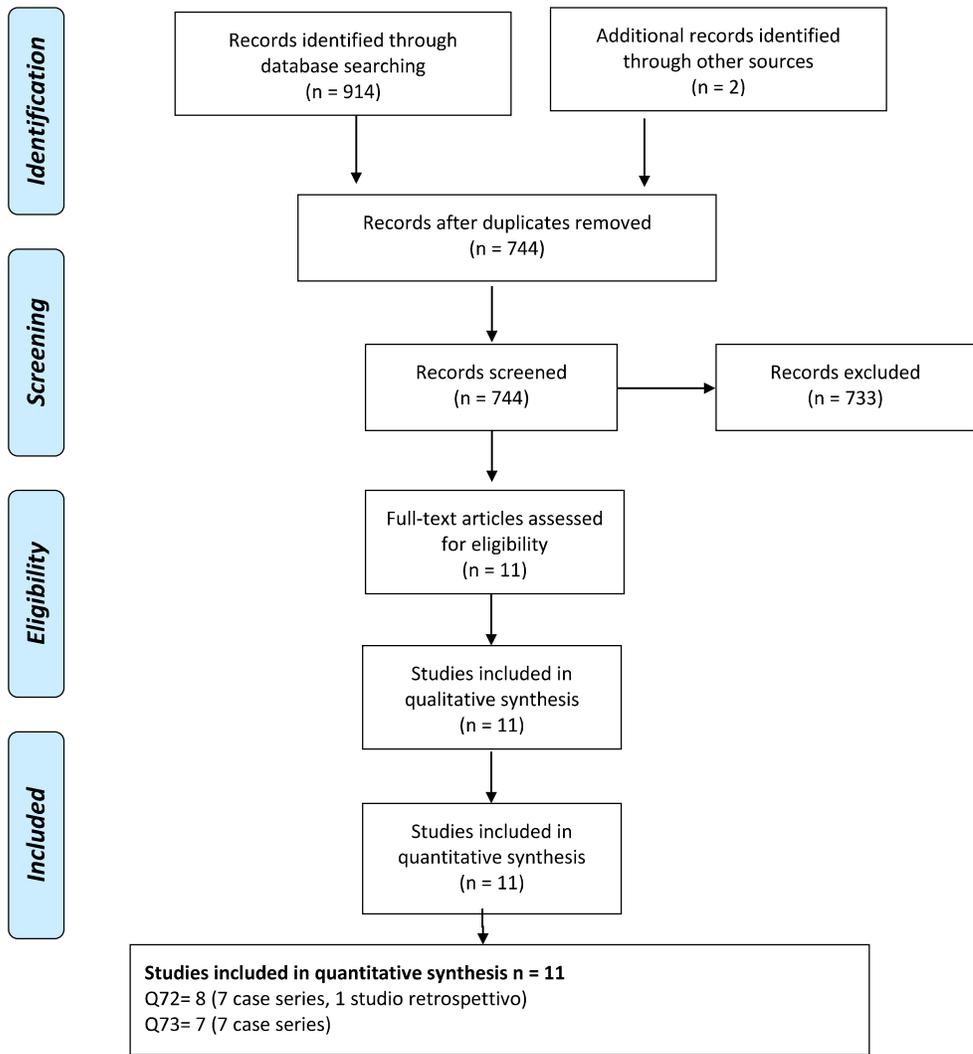


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q70-71



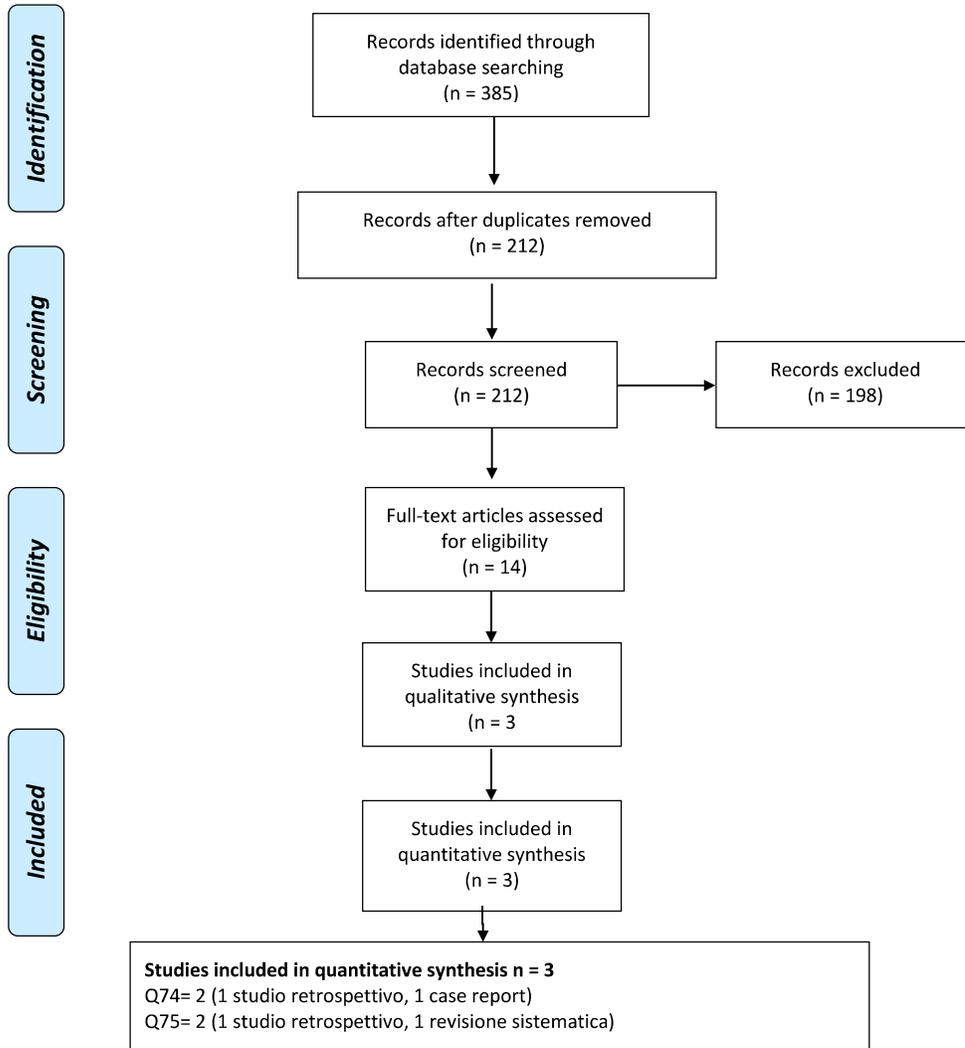


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q72-73



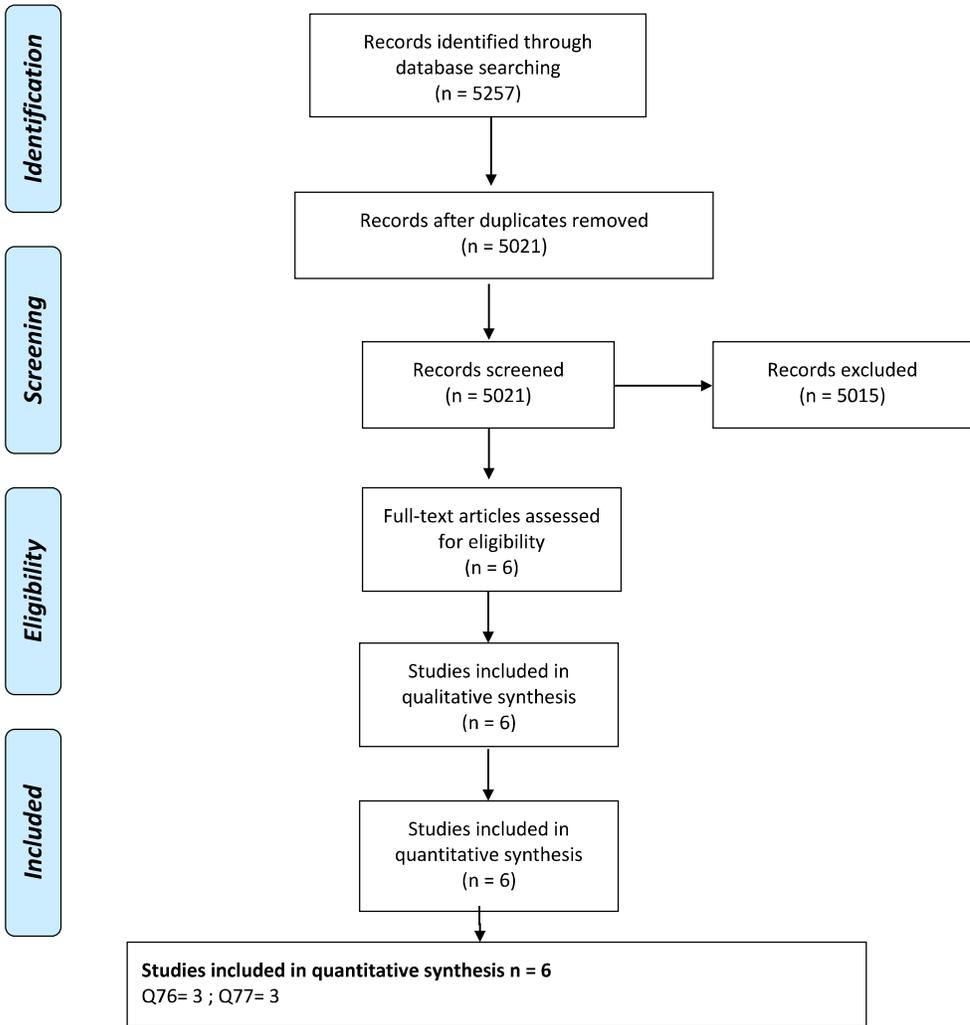


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q74-75





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q76-77





Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2019.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

17 gennaio 2019

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	458
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	458
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	458
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	458
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	458
C. METODOLOGIA	459
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	461
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	461
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	461
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	462
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	462
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	462
4. BIBLIOGRAFIA	464
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	466
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	466
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA	466
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	466
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	467
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	468
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	468
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	469
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	471
2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE)	472
2.4.1. Bilancio tra benefici e danni	475
3. Raccomandazioni cliniche	476
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	477
3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno	479
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA	480
4. CRITICAL APPRAISAL	480
5. Voci bibliografiche	483

LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Stefania Gori, Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti, Valter Torri

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza e rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

E' inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 39 e la maggior parte è ancora composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In 6 Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2017, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

O: con riferimento agli outcome di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di un bibliometrista esperto.
- **Il panel indipendentemente dal Gruppo Metodologico** identifica gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 5/7 della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

- Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui manchino evidenze o una raccomandazione fosse per lo più basata sulle opinioni del panel, anche questo verrà esplicitato nel box della raccomandazione come di seguito: "* giudizio espresso dal panel" e la qualità delle evidenze sarà indicata con un asterisco (*).
- Inoltre alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica 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)
Negativa Debole	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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 (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (Haynes RB, *BMJ* 2002) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc) e alle sue preferenze/attese/valori.

L’opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)

- Riguardo alla possibilità di considerare l’uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013)

Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l’EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).

- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).

Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull’intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell’accettazione dell’incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I panelisti si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell’*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell’intervento che si sta prendendo in esame

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L’abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l’aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

E' inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

E' prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Per GRADE: Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	Per GRADE: criteri di inclusione/esclusione evidenze esplicitati in corso d'opera; quasi mai a priori (quesiti a volte poco chiari)
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	Escludendo i quesiti risolti con GRADE, poche LG si attengono alla valutazione metodologica del corpo delle evidenze come espresso nel manuale operativo
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze)
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	√	Escludendo il GRADE, le raccomandazioni espresse raramente rispecchiano quanto descritto nel testo
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili			Richiesto ma non implementato dalla quasi totalità delle LG

18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG		
19	Explicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG		
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	✓	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	✓	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	✓	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

	AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	✓	✓	✓	✓	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	✓*	✓		✓	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	NR	NR	NR	✓	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	✓ [§]	NR	✓	✓	✓
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	✓ [§]	NR	NR	✓	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	NR	NR	NR	✓	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	✓*	NR	NR	✓	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	✓*	NR	NR	✓	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	✓*	NR	NO	✓	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	✓*	✓	✓	✓	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	✓*	NR	✓	✓	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	✓	NR	✓	✓	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	✓	NR	NR	✓	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	✓	✓	✓	✓	✓
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	✓	✓	✓	✓	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	✓	✓	✓	✓	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	✓	✓	✓	✓	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	✓	NR
19	Explicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	✓	✓	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	✓	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	✓	NR	✓	✓	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	✓	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	✓	✓	✓	✓	✓

*Solo per il processo GRADE; [§]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use

intograderecommendations.BMJ. 2008 May24;336(7654):1170-3. doi:
10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.

- 4- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ.GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence.J ClinEpidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo, Valter Torri

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing. Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA**2.1. Formulazione del Quesito Clinico**

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- 1. **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- 2. **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- 3. **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (panelisti) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*

- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei panelisti, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I panelisti che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc, seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca deve essere esplicitata, disponibile (in appendice o *on demand*) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni con il **metodo GRADE**, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

E' auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti che ancora non saranno affrontati con metodologia GRADE, rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (+,+,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

¹ descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono “risultati non affidabili”. In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (**) (*rischio molto basso*), (*) (*rischio basso*) (⊖), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la “**fiducia**” nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

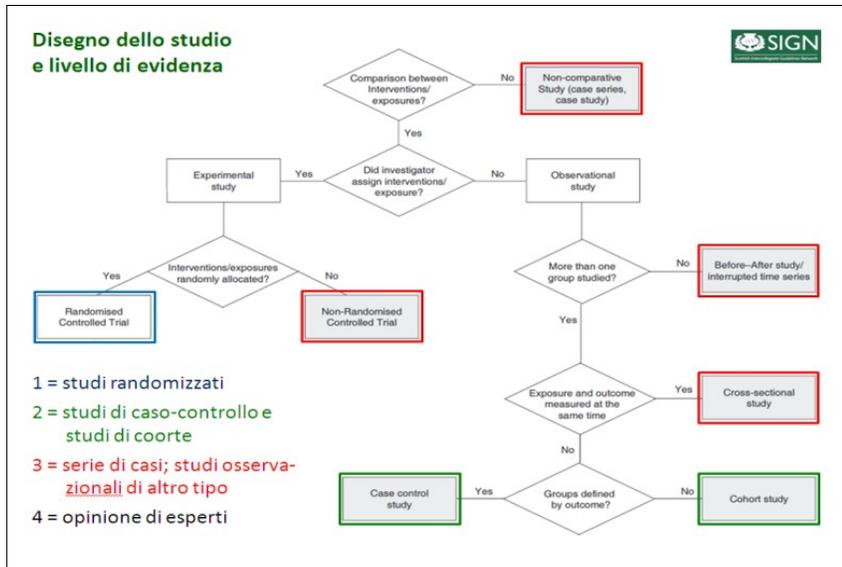


Fig.1

Tab.2: 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.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure
----------	--

	Il corpo delle evidenze 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 evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- a) studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- b) studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- c) popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- d) differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- e) differenze di etnia
- f) etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A²** a **B³**.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design - errori nella pianificazione e conduzione dello studio:** sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere

- Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
 - Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*" che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle

Tipo di prove Studio controllato e randomizzato = alta
 Studio osservazionale = bassa
 Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso

- A.** Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")
1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio
 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli)
 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (*directness*)
 4. Imprecisione o dati insufficienti (*sparse data*) (-1 o -2 livelli)
 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication e reporting bias*) (-1 o -2 livelli)
- B.** Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")
1. Associazione intervento-*outcome* forte, ovvero con rischio relativo >2 ($<0,5$), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello)
 2. Associazione intervento-*outcome* molto forte, ovvero con rischio relativo >5 ($<0,2$) (+2 livelli)
 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello)
 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

prove

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.4.1. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti

negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni “forti” (a favore o contro l’uso dell’intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell’intervento)
- ✓ sfavorevole

2.4.2. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell’ EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell’EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l’importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all’importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l’intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica	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), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Negativa Debole	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione	l’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

	terapeutica	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	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “debole”.
 - le raccomandazioni “deboli” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “debole” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione debole, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Positiva debole

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Positiva forte

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è arancione (**Tab.9**).

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endocrina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preso in considerazione, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato.	Positiva debole

A fine capitolo verrà inserita la tabella sinottica delle decisioni del panel nel merito della forza della raccomandazione e del rapporto tra benefici e danni.

3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con **Nivolumab** può essere preso in considerazione in alternativa a un ritrattamento con inibitore di VEGF/VEGFr o un inibitore di mTOR?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Nivolumab dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Forte**

Qualità delle Evidenze (confronto vs Everolimus): **Bassa**.

Outcome di beneficio: Bassa; *Outcome* di danno: Bassa

Motivazioni/Commenti al rapporto Beneficio/Danno (Confronto vs Everolimus):

Outcome di beneficio: 27% riduzione relativa del rischio di decesso, 22% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento dei parametri di qualità della vita, della stomatite, della nausea e della anemia rispetto ad Everolimus.

Outcome di danno: maggiore incidenza di prurito (14%) rispetto ad everolimus (9.8%). Fatigue sovrapponibile

Votazione rapporto Beneficio/Danno

Favorevole	Incerto (favorevole)	Incerto (sfavorevole)	Sfavorevole
8	0	0	0

Votazione Forza della Raccomandazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
8	0	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di uno studio randomizzato vs Axitinib a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link:
<https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link:
https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: *Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)*

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
E' presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)
Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta?	Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline
La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	tra i gruppi o nei risultati.

CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc). Tuttavia queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITÀ STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETEROGENEITÀ DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del

reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

E' preferibile utilizzare il metodo "Vancouver" (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.