

Tossicità da immunoterapia e gestione degli eventi avversi immuno-relati: il medico di medicina generale incontra l'oncologo

Federica Bertolini

U.O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena



Immunotherapy toxicity and management of immune-related adverse events: the general practitioner meets the oncologist

Summary. Immunotherapy has recently been introduced in clinical practice as a promising cancer treatment and has increased overall survival in different tumor types. By activating the immune system, immune checkpoint blockade can have pro-inflammatory side effects, defined "immune-related" adverse events (IR-AEs). Although any organ system can be affected, IR-AEs most commonly involve the gastrointestinal tract, skin, liver and endocrine glands. In this article, we focus on clinical management of IR-AEs and on how the family doctor may help the oncologist to manage them.

Introduzione

L'immunoterapia (IT) è stata recentemente inserita nell'armamentario terapeutico dell'oncologo ed è attualmente prescrivibile in diversi istotipi tumorali, tra cui il melanoma e il tumore del polmone (*Non Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) (Tab. I). Una delle sfide che ha dovuto affrontare l'oncologo con l'avvento dell'IT è stata quella di saper riconoscere e gestire una tossicità completamente nuova e diversa da quella della chemioterapia o dei farmaci a bersaglio molecolare mirato; gli eventi avversi, infatti, non sono causati dall'azione diretta del farmaco sugli organi sani, ma da una iperattivazione del sistema immune. Il saper riconoscere gli eventi avversi immu-

no-relati (EA-IR) non è sempre semplice perché non sono specifici verso un organo o un apparato; infatti potenzialmente tutti gli organi possono essere bersaglio di tossicità (Fig. 1) e le manifestazioni cliniche degli EA-IR possono entrare in diagnosi differenziale con altre condizioni morbose frequenti nel paziente neoplastico, come eventi infettivi o paraneoplastici. La consapevolezza e il riconoscimento di questi EA-IR è fondamentale per la loro gestione, perché prima vengono riconosciuti, prima si interviene e più si riduce il rischio di dover interrompere definitivamente il trattamento. Di seguito verranno riportate le domande più frequenti che l'oncologo ha iniziato a porsi da quando ha iniziato

a prescrivere l'IT e di come il medico di base, conoscendo le problematiche che l'oncologo incontra tutti i giorni, può essere un attore fondamentale nella gestione degli EA-IR¹.

Meccanismo eziopatogenetico degli EA-IR

L'IT ha un meccanismo d'azione che si basa sul potenziamento del sistema immune, in particolare gli inibitori dei checkpoint immunitari agiscono bloccando i down-regolatori dell'immunità, come CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) oppure PD1 (*Programmed cell Death-1*) o PDL1, il suo ligando. Gli EA-IR hanno una eziopatogenesi non del tutto chiarita, ma si pensa possano manifestarsi a causa di un'alterazione dell'omeostasi immunologica provocata dall'utilizzo di questi farmaci a seconda del bersaglio che vanno a inibire. CTLA-4, ad esempio, inibisce l'attivazione della risposta immune attenuando l'attivazione dei linfociti T a uno step prossimale della cascata immunitaria, mentre PD1-PDL1 agiscono in una fase successiva della cascata, a livello degli organi periferici^{2,3}. Le funzio-

TABELLA I.

Farmaci immunoterapici approvati da AIFA e relative indicazioni.

Nome farmaco	Bersaglio	Patologia
Ipilimumab	Anti CTLA4	Melanoma
Nivolumab	Anti PD1	Melanoma; NSCLC; rene; H&N
Pembrolizumab	Anti PD1	Melanoma; NSCLC
Atezolizumab	Anti PDL1	NSCLC

ni distinte di CTLA-4 e PD1 si riflettono in una diversa tossicità immuno-relata a seconda del target che viene colpito. Gli EA-IR più frequenti sono la colite, la tossicità cutanea, endocrina, epatica e polmonare: colite e ipofisite sono più frequenti nei pazienti trattati con inibitori di CTLA-4 (es. ipilimumab), mentre polmonite e tiroidite nei pazienti trattati con inibitori di PD1 (es. nivolumab, pembrolizumab) ⁴⁻⁸.

Quando si verificano gli EA-IR rispetto all'avvio del trattamento?

La maggior parte degli EA-IR solitamente compaiono entro le 6 prime settimane dall'inizio del trattamento, sebbene la tossicità dermatologica sia la prima a comparire e quella endocrina la più tardiva. In realtà, la tossicità si può manifestare in qualsiasi momento, anche una volta che l'IT è stata interrotta. Questo è il motivo per cui i pazienti devono essere monitorati anche dopo il termine del trattamento per almeno i 6 mesi successivi. Sebbene l'IT può prolungarsi anche per anni, non si è evidenziata una tossicità cumulativa con il prolungarsi del trattamento ⁹, anche se ad oggi non ci sono dati sulla tossicità tardiva, visto il relativo breve follow-up della maggior parte degli studi clinici pubblicati.

Perché gli EA-IR si verificano solo in alcuni pazienti e non in altri?

Non è chiaro il motivo per cui alcuni pazienti manifestano gravi EA-IR a differenza di altri che hanno, per converso, una ottima tolleranza al trattamento. Una possibile spiegazione può essere legata a una diversa predisposizione all'auto-immunità per una *specifica espressione genica* del paziente, come dimostrato in una analisi retrospettiva su 453 pazienti trattati con ipilimumab per melanoma in cui uno specifico genotipo HLA-A è associato a diverso profilo di tossicità ¹⁰. Oltre ai fattori genetici, un altro filone di ricerca ha valutato *l'espressione della flora batterica gastro-intestinale*, in particolare alcune specie batteriche possono essere associate a una diversa efficacia dell'IT, quindi variazioni nella flora microbica possono influenzare l'immunità dell'o-

spite e di conseguenza anche la tossicità. Ad esempio, una predominanza di batteri del ceppo *Bacteroidetes phylum* riduce il rischio di sviluppare colite da ipilimumab ¹¹, anche se il meccanismo protettivo ancora non è noto. La manipolazione del microbiota tramite interventi dietetici specifici o l'utilizzo di probiotici al fine di ridurre il rischio di tossicità e mantenere l'efficacia dell'IT è attuale fonte di studio.

Esiste una relazione tra tossicità ed efficacia?

La comparsa di tossicità è un segnale indiretto del fatto che gli inibitori dei checkpoint immunitari hanno attivato il sistema immune del paziente, ma rimane ancora incerto se e come questa attivazione sia realmente correlata a una maggiore efficacia dei farmaci. Alcuni studi suggeriscono che i pazienti che sviluppano EA-IR abbiano tassi di risposte obiettive maggiori rispetto a chi non sviluppa tossicità, ma questi dati non sono stati confermati. È possibile, però, che alcuni EA-IR abbiano una relazione più diretta con l'efficacia e addirittura ne siano un indice. La vitiligine non è un evento avverso comune a tutti i pazienti trattati con IT, ma è specifica per il melanoma ed è una tossicità correlata a una immunità antigene-specifica e nello specifico, i pazienti che sviluppano vitiligine rispondono meglio all'IT. Gli EA-IR possono quindi variare a seconda del tipo di tumore, ma possono essere anche molto simili tra loro perché collegati a una iperattivazione del sistema immune che prescinde dall'istotipo.

Come vengono trattati gli EA-IR?

Gli EA-IR sono causati da una eccessiva stimolazione del sistema immune verso l'ospite, pertanto sono trattati efficacemente, quando di modesta entità, ritardando o sospendendo temporaneamente la somministrazione dell'IT e utilizzando i glucocorticoidi per via orale che inducono temporanea immunospressione. In casi più gravi il paziente solitamente viene ospedalizzato per permettere la somministrazione endovenosa degli steroidi e in questi casi il trattamento è in genere definitivamente

interrotto ¹²⁻¹⁶. Esistono algoritmi specifici che guidano il clinico nella gestione della tossicità immuno-relata a seconda del grado e della tipologia dell'EA-IR (per gli algoritmi si fa solitamente riferimento al *Risk Management Plan* – RMP del farmaco che si utilizza). Sempre più frequentemente nei centri dove si utilizza l'IT, si stanno costituendo veri e propri "gruppi multidisciplinari" con specialisti dedicati alla gestione della tossicità immuno-relata a seconda dell'organo che viene colpito (ad esempio endocrinologi, gastroenterologi, pneumologi, neurologi, ecc.). Per fare un esempio, nella colite moderata-grave può essere utilizzato infliximab, un farmaco anti TNF- α che viene solitamente prescritto dai gastroenterologi nel morbo di Crohn e rapidamente efficace in queste situazioni ¹⁷. La gestione multidisciplinare della tossicità è fondamentale per la gestione di eventi avversi rari, ma gravi e potenzialmente letali come la polmonite o la miocardite.

L'immunosoppressione riduce l'efficacia dell'IT e ha essa stessa effetti indesiderati?

Poiché l'IT funziona aumentando l'attività del sistema immune verso l'ospite, ci si è chiesti se l'immunosoppressione sistemica mediata dallo steroide usato per trattare gli EA-IR può interferire con l'efficacia terapeutica. Non esistono studi prospettici che hanno l'obiettivo di rispondere a questa domanda, tuttavia gli studi retrospettivi ci hanno dato qualche indicazione sull'efficacia in relazione all'utilizzo di steroide; mentre l'utilizzo dello steroide sembra avere un impatto negativo sull'efficacia se viene utilizzato nelle settimane precedenti dall'avvio dell'IT, così come per gli antibiotici, ciò non accade quando lo steroide viene utilizzato una volta iniziato il trattamento e soprattutto quando utilizzato per la gestione di un EA-IR ¹².

L'utilizzo degli steroidi ha di per sé problematiche di tossicità, in particolare l'utilizzo di glucocorticoidi ad alte dosi può causare iperglicemia, ritenzione idrica, ipertensione, ansia, insonnia e, se utilizzata per periodi lunghi di tempo, sindromi cushingoidi, osteoporosi, glaucoma, ipotonia muscolare, oltre ad aumento del rischio di infezioni.

È sicuro riprendere l'IT dopo il verificarsi di un EA-IR grave; la sospensione può ridurne l'efficacia?

Poiché la maggior parte degli EA-IR di grado lieve-moderato si risolvono dopo un ciclo di terapia immunosoppressiva¹², una questione aperta è relativa alla sicurezza della ripresa dell'IT dopo un EA-IR gravi. I dati prospettici da studi clinici sono limitati, poiché negli studi clinici i pazienti che hanno interrotto il trattamento per tossicità grave dovevano sospendere definitivamente l'utilizzo degli inibitori dei check-point immunitari. Esistono invece studi retrospettivi, in particolare nei pazienti trattati con melanoma, in cui un ri-trattamento con un anti PD1 dopo che il paziente ha sviluppato un EA-IR da ipilimumab sembra non essere correlato a un incremento negli EA-IR (tasso di eventi avversi attorno al 3%)¹⁸. Questa evidenza suggerisce che la tossicità può essere specifica a seconda del farmaco utilizzato e può essere sicuro riprendere la terapia con un farmaco con diverso meccanismo d'azione. Nel NSCLC esiste un unico studio retrospettivo su 38 pazienti che hanno ripreso l'IT dopo aver eseguito un ciclo di steroide per EA-IR. In questo caso, il 24% dei pazienti ha avuto una ripresa dell'evento avverso trattato, mentre il 26% ha sviluppato un evento avverso diverso dal precedente; questa osservazione deve dare consapevolezza ai clinici del fatto che riprendere l'IT in un paziente che ha sviluppato tossicità, può mettere a rischio il paziente di recidiva dello stesso o comparsa di nuovi EA-IR¹⁹. Sebbene gli eventi successivi siano solitamente meno gravi rispetto al primo, probabilmente per un maggior monitoraggio del paziente, la decisione di riprendere il trattamento deve essere presa alla luce della severità dell'EA-IR, in base alla presenza o meno di valide alternative terapeutiche e allo stadio di malattia. Un'assoluta controindicazione alla ripresa dell'IT è la comparsa di un evento avverso che ha messo a rischio la vita del paziente, in particolare tossicità cardiaca, polmonare o neurologica. Un altro punto di discussione che ancora non è stato chiarito dai dati ad oggi a disposizione è se la sospensione della tera-

pia può influenzare negativamente il controllo della malattia neoplastica. Esistono diverse esperienze retrospettive soprattutto nel melanoma che ci dicono che sia la sopravvivenza libera da progressione, sia la sopravvivenza globale non differiscono tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento rispetto ai pazienti che hanno interrotto per tossicità²⁰.

È sicuro trattare pazienti a rischio aumentato di EA-IR?

In pratica clinica, esistono pazienti a rischio di sviluppare EA-IR perché hanno già una condizione predisponente all'autoimmunità, come i pazienti con malattie autoimmuni, trapiantati, affetti da infezioni virali croniche, i soggetti con ridotta funzionalità renale o epatica oppure gli anziani. La maggior parte dei dati che riguardano l'IT, come già riportato in precedenza, deriva dagli studi clinici che non includevano pazienti con queste caratteristiche, motivo per cui diventa difficile riuscire a esprimere un giudizio sulla tossicità in queste sottopopolazioni speciali.

In letteratura sono riportati sia case reports, sia studi retrospettivi che documentano come i *pazienti con malattie autoimmuni* possono essere trattati in sicurezza e con profilo di efficacia sovrapponibile alla popolazione generale. Sebbene questi pazienti siano a maggior rischio di sviluppare riascerbazioni della loro condizione morbosa, gli EA-IR si sviluppano con grado lieve-moderato. Al momento è opinione comune che questi pazienti possano essere trattati se hanno una neoplasia che mette a rischio la propria vita e valutando caso per caso il rapporto rischio-beneficio del trattamento.

La tolleranza dell'IT *nei pazienti trapiantati* sia per organi solidi, sia dopo trapianto di midollo osseo non è nota e non è di facile analisi perché gli EA-IR si sovrappongono alla reazione di rigetto verso l'ospite tipica dei trapiantati.

I pazienti che *hanno infezioni virali croniche* come epatite B o C oppure HIV sono sempre stati esclusi dagli studi registrativi di IT, quindi gli EA-IR in questi pazienti sono stati poco studiati. Uno studio prospettico di Nivolumab in pazienti con epatocarcinoma ha dimostrato che il profilo di tossicità degli

infetti (HBV o HCV) era sovrapponibile ai non infetti²¹, sdoganando l'impiego dell'IT nei pazienti con epatite cronica. Nei pazienti HIV positivi i dati di letteratura sono lacunosi, ma sono stati pubblicati diversi case report di pazienti HIV con melanoma o NSCLC trattati con antiPD1 che non hanno manifestato un incremento degli EA-IR rispetto alla popolazione generale. In conclusione, i pazienti con infezioni virali croniche possono essere trattati, ma con una attenta sorveglianza e in un'ottica di gestione multidisciplinare e plurispecialistica del paziente.

Ci sono dati limitati anche sulla sicurezza dell'IT nei *pazienti con insufficienza renale o epatica*, tuttavia il fatto che questi farmaci non vengono metabolizzati né dal rene, né dal fegato ne rende sicuro il loro impiego anche in questi sottogruppi.

I *soggetti anziani* sono sicuramente poco rappresentati negli studi clinici, ma i dati che provengono sia da studi prospettici, sia da studi retrospettivi suggeriscono che l'efficacia dell'IT è simile rispetto ai soggetti più giovani, senza che ci sia un incremento nella tossicità²², quindi l'età di per sé non deve essere un fattore di esclusione per un trattamento con IT.

Conclusioni

L'IT è entrata a tutto diritto nell'armamentario terapeutico a disposizione dell'oncologo e con una generale migliore tollerabilità rispetto alla chemioterapia. Nonostante ciò, l'IT può causare EA-IR che vanno dapprima riconosciuti, poi gestiti. La maggior parte degli EA-IR ha una risoluzione completa senza reliquati, salvo le endocrinopatie che sono le uniche che possono causare deficit permanenti (ad esempio la necessità di dover assumere terapia sostitutiva se permane deficit della funzionalità ipofisaria). Fortunatamente, le morti tossiche sono estremamente rare, anche se possibili soprattutto in caso di miocardite, polmonite, colite o eventi neurologici. In conclusione, visto l'ampio impiego e l'esperienza clinica via via crescente con questi farmaci, sarà sempre più importante coinvolgere il medico di base e gli specialisti ospedalieri al fine di condividere le diverse esperienze e professionalità per gestire al meglio i nostri pazienti trattati con l'IT.

Take home message

1. L'immunoterapia ha un profilo di tossicità globalmente migliore rispetto alla chemioterapia
2. Il riconoscimento precoce degli EA-IR è la chiave nella gestione della tossicità da immunoterapia perché permette un trattamento tempestivo e riduce il rischio di interruzione definitiva del trattamento
3. Pur esistendo algoritmi specifici per ogni tipo di tossicità, in linea generale nelle tossicità di grado lieve si rimanda la somministrazione del farmaco e, se l'evento si risolve, si può riprendere il trattamento; viceversa se l'evento è più serio (tossicità lieve, ma prolungata nel tempo oppure seria) si pratica lo steroide ad alte dosi, seguendo gli algoritmi specificati nell'RMP dei farmaci
4. La creazione di gruppi multidisciplinari ospedale-ospedale, ma anche ospedale-territorio è fondamentale per una corretta gestione degli EA-IR

Bibliografia

- 1 Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. *Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade*. N Engl J Med 2018;378:158-68.
- 2 Krummel MF, Allison JP. *CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells*. J Exp Med 1996;183:2533-40.
- 3 Boussiotis VA. *Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway*. N Engl J Med 2016;375:1767-78. 5.
- 4 Robert C, Schachter J, Long GV, et al. *Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma*. N Engl J Med 2015;372:2521-32.
- 5 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.
- 6 Khoja LDD, Wei-Wu Chen T, Siu LL, et al. *Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review*. Ann Oncol 2017;28:2377-85.
- 7 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;35:709-17.
- 8 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;28:583-9.
- 9 Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. *Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab*. J Clin Oncol 2014;32:1020-30.
- 10 Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, et al. *Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials*. Cancer Immun 2010;10:9.
- 11 Dubin K, Callahan MK, Ren B, et al. *Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis*. Nat Commun 2016;7:10391.
- 12 Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. *Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma*. J Clin Oncol 2017;35: 785-92.
- 13 Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. *Toxicities of immunotherapy for the practitioner*. J Clin Oncol 2015;33:2092-9.
- 14 Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. *Treatment of the immune-related adverse effects of immune check-point inhibitors: a review*. JAMA Oncol 2016;2:1346-53.
- 15 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.
- 16 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-iv142.
- 17 Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. *Nivolumab-induced colitis treated by infliximab*. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:e80-1.
- 18 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;28:368-76
- 19 Santini F, Rizvi H, Wilkins O, et al. *Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy*. J Clin Oncol 2017;35:Suppl:2012 (abstract).
- 20 Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. *Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials*. J Clin Oncol 2017;35:3807-14
- 21 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.
- 22 Betof AS, Nipp RD, Giobbie-Hurder A, et al. *Impact of age on outcomes with immunotherapy for patients with melanoma*. Oncologist 2017;22:963-71.