

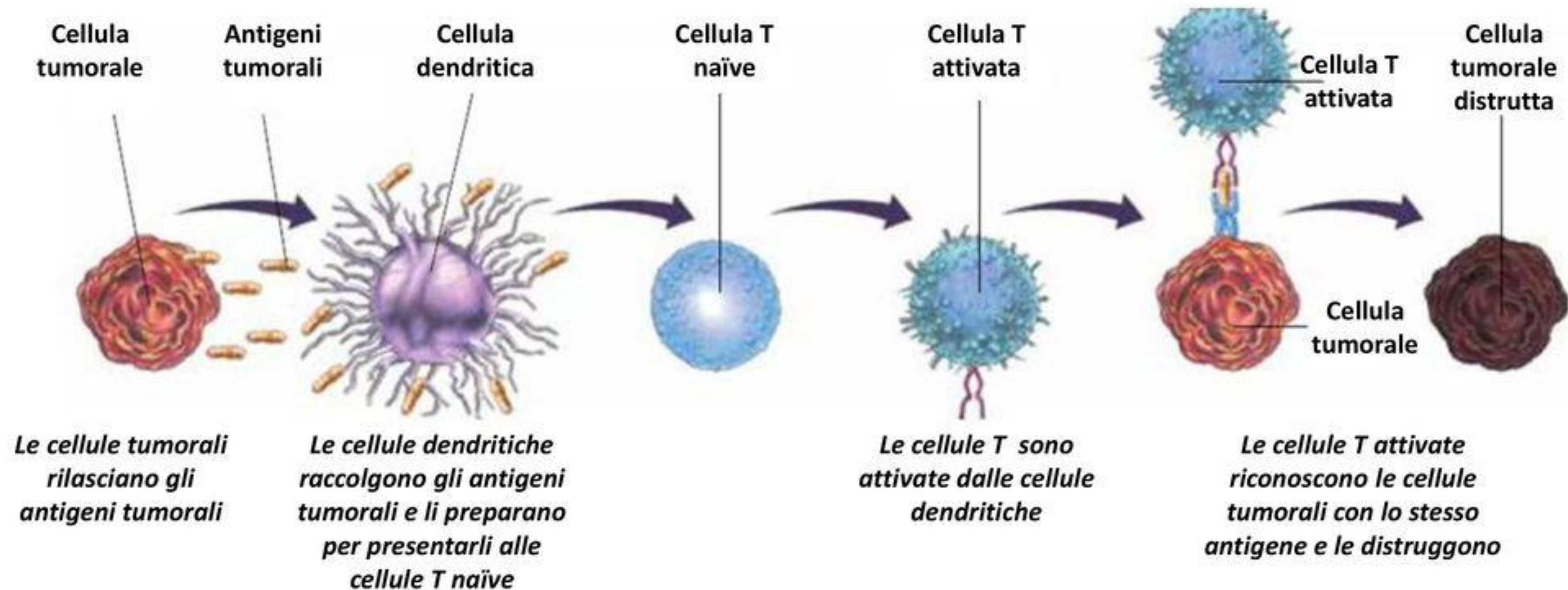
Gestione delle tossicità Immunorelate

Sassari 12 Ottobre 2024

**Dr Carlo Putzu
UOC Oncologia medica AOU Sassari**

Il sistema immunitario può attaccare ed eliminare le cellule tumorali

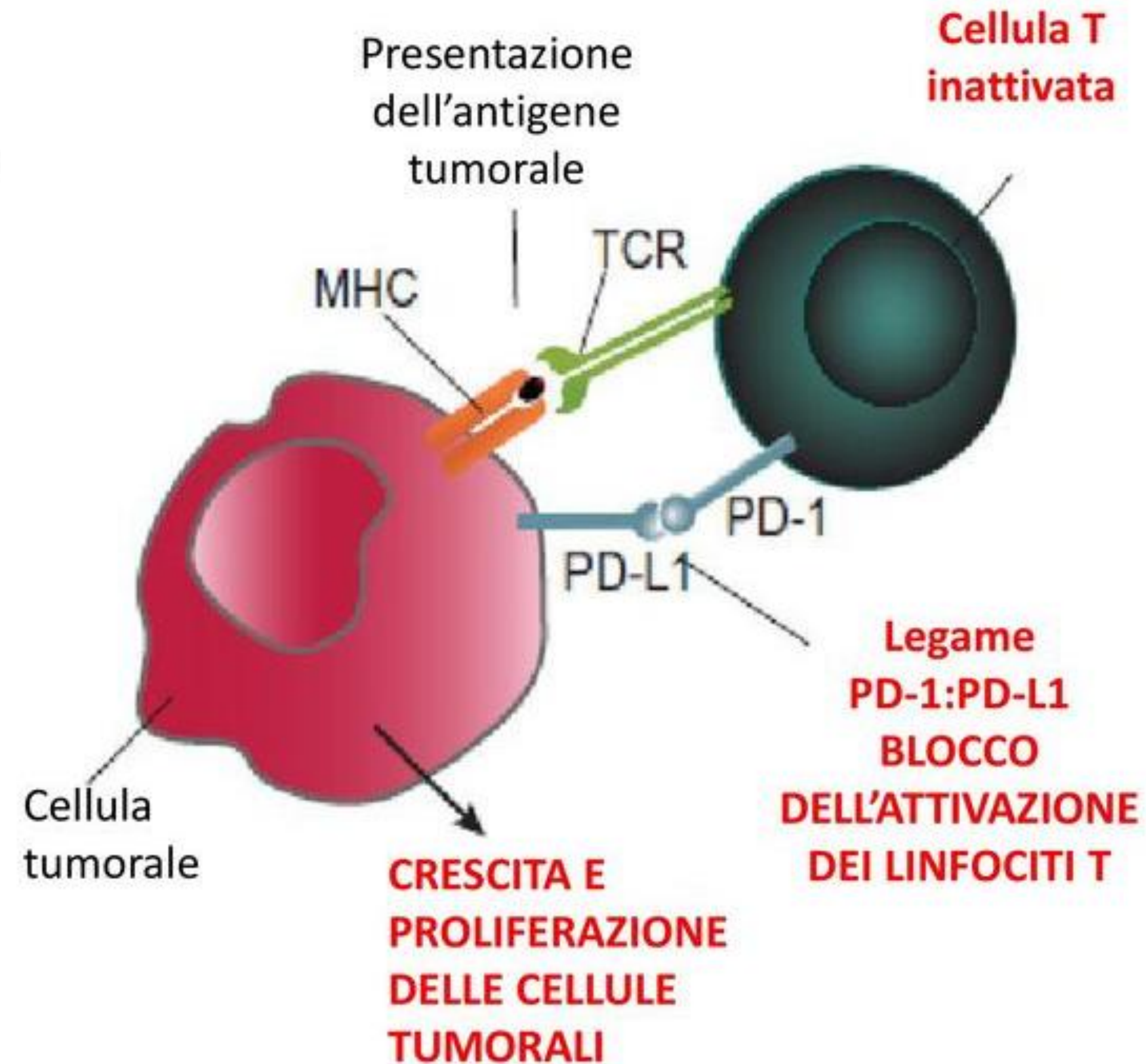
- Se gli antigeni presenti sulle cellule tumorali vengono riconosciuti come estranei essi vengono presentati dalle cellule dendritiche alle cellule T che vengono attivate a distruggere le cellule tumorali



CHECKPOINT PD1 : PDL-1

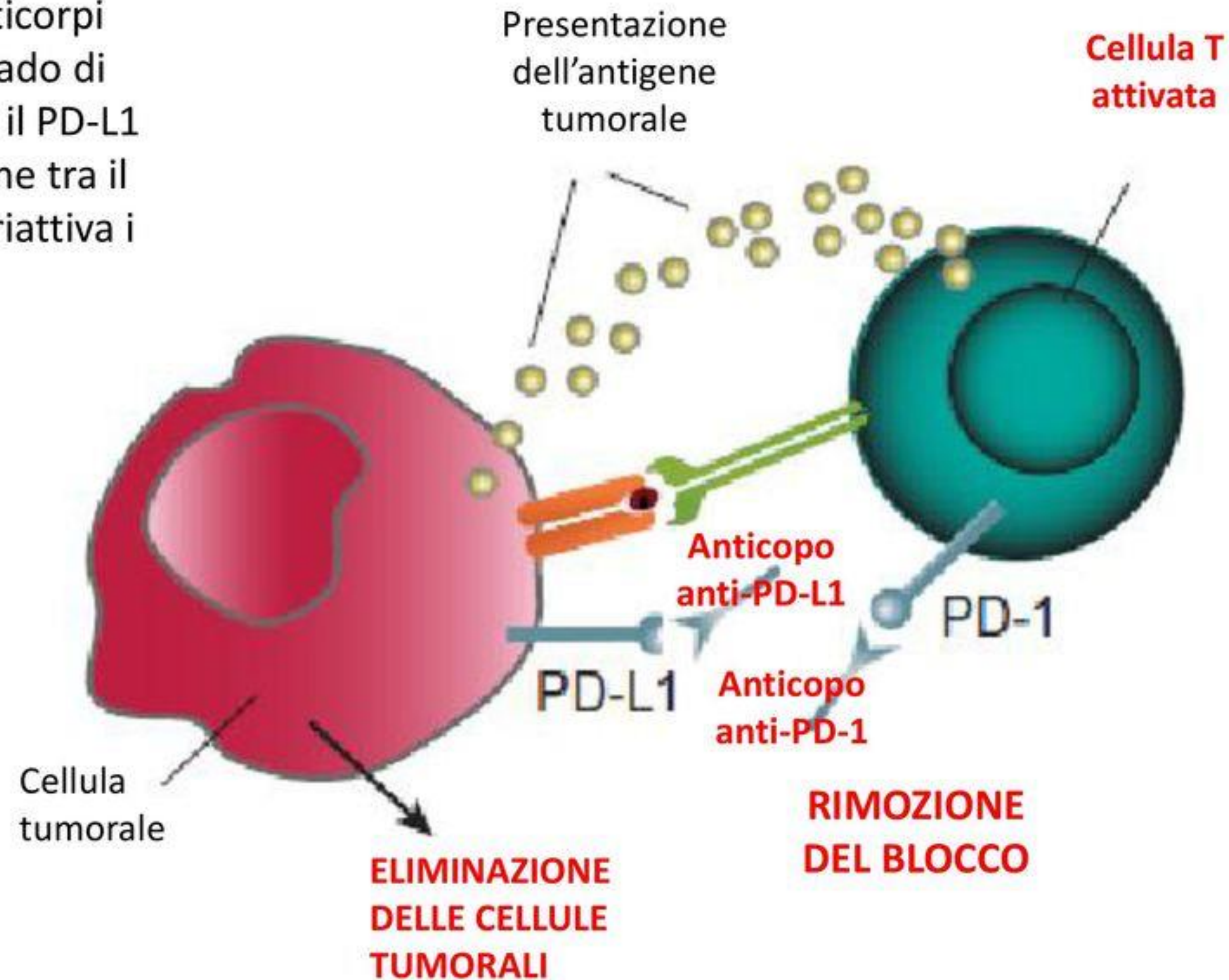
Le cellule tumorali possono sfuggire alla sorveglianza del sistema immunitario

- La risposta immunitaria, sebbene rivolta contro le cellule infettate o le cellule trasformate, se non controllata può danneggiare l'organismo.
- Per questa ragione il sistema immunitario dispone anche di meccanismi inibitori denominati checkpoint; uno di questi è costituito dal legame tra il PD-1, localizzato sulla superficie delle cellule T, e il suo ligando PD-L1, localizzato sulla superficie delle cellule tumorali.
- I tumori sono in grado di «frenare» la risposta immunitaria attraverso l'espressione del PD-L1.



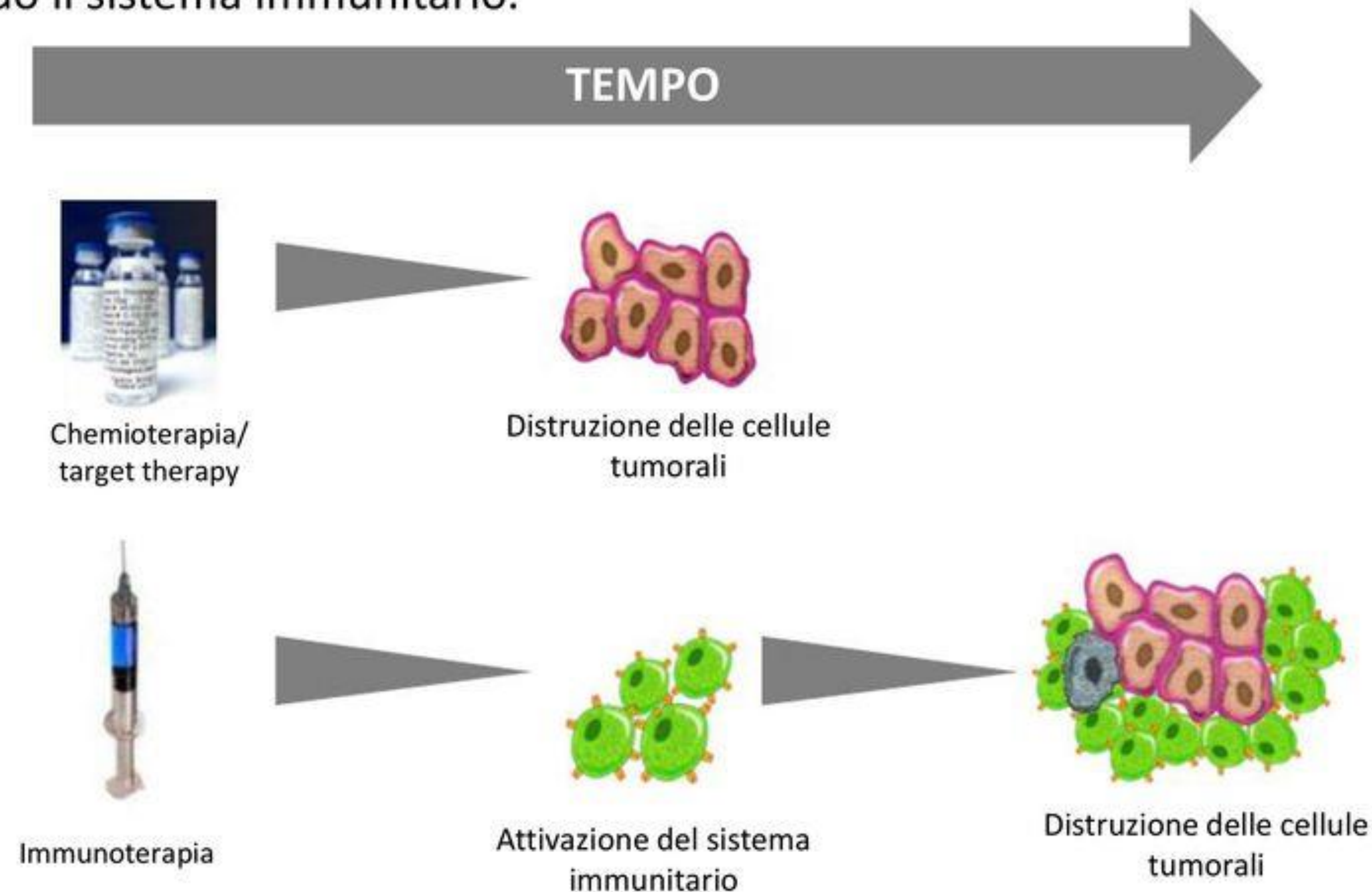
L'immunoterapia potenzia il sistema immunitario contro il tumore

- La terapia con anticorpi monoclonali in grado di bloccare il PD-1 o il PD-L1 impedisce il legame tra il PD-1 e il PD-L1 e riattiva i linfociti T



L'immunoterapia agisce in modo diverso dalle altre terapie farmacologiche

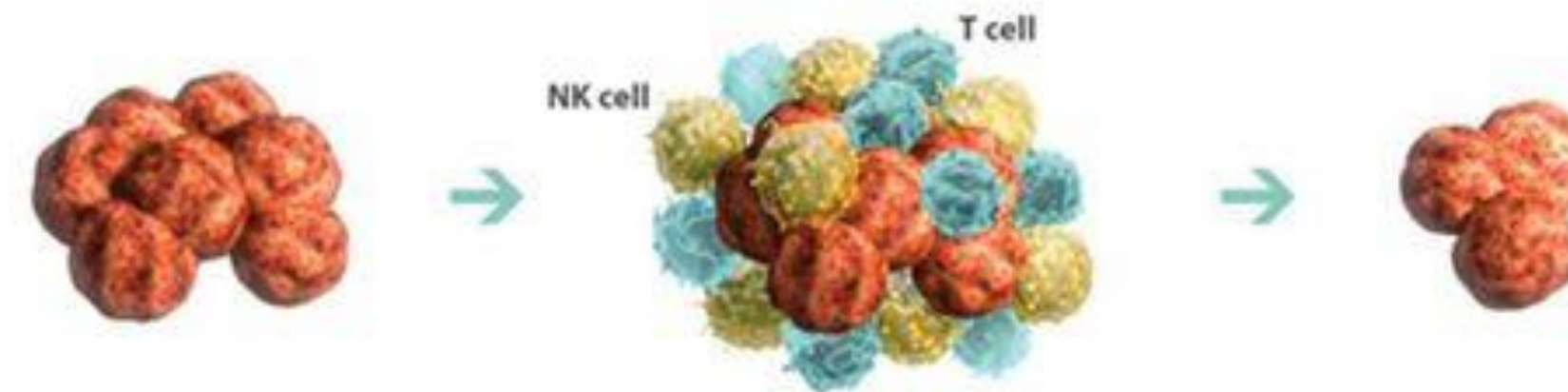
- L'immunoterapia genera risultati più tardivi, rispetto a una chemioterapia o a *una target therapy*, poiché non colpisce direttamente le cellule tumorali, ma agisce indirettamente attivando il sistema immunitario.



L'immunoterapia può determinare un iniziale aumento della lesione tumorale

- All'inizio del trattamento immunoterapico può verificarsi una pseudoprogressione, vale a dire un aumento della dimensione tumorale dovuto all'accumulo di cellule del sistema immunitario riattivato. In questo caso l'aumento della lesione è indice che la terapia sta funzionando.
- In genere la pseudoprogressione è accompagnata da un miglioramento dei sintomi, diversamente da una vera progressione.

Pseudoprogressione

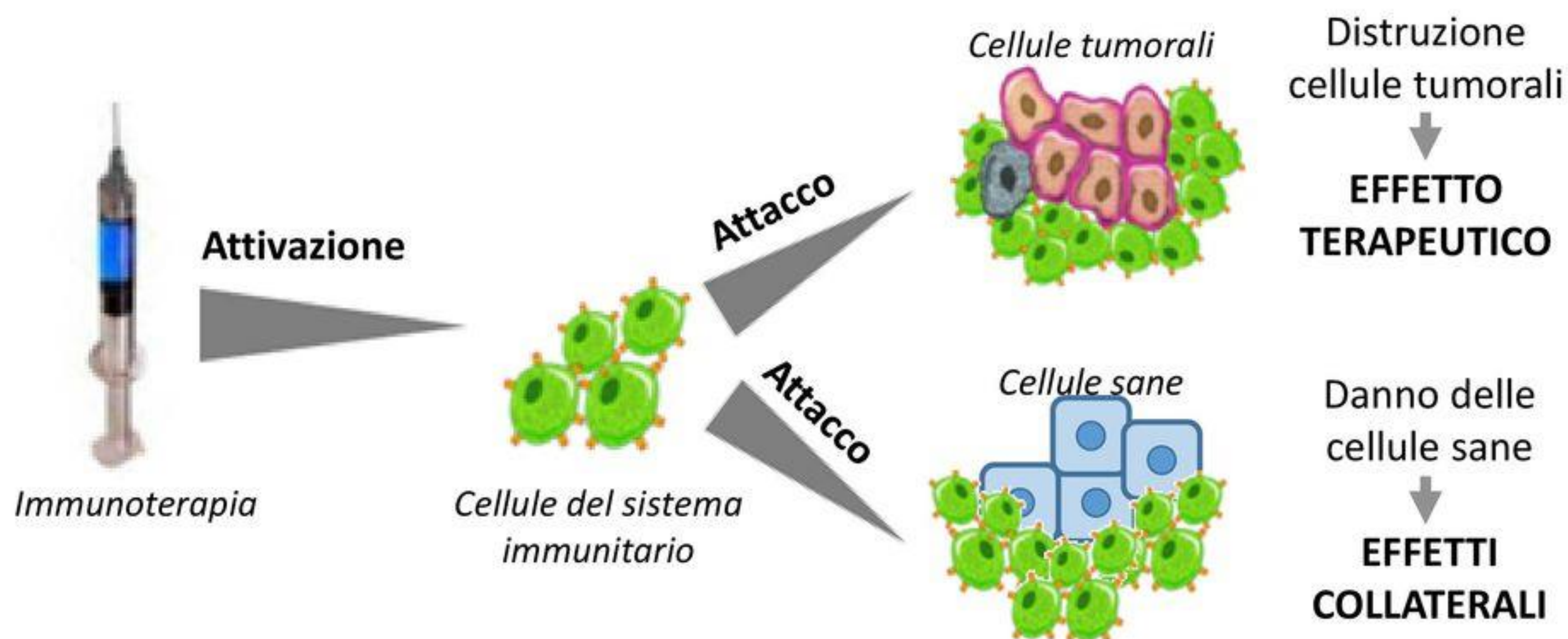


Progressione



L'immunoterapia ha effetti collaterali diversi dalle altre terapie farmacologiche

- L'immunoterapia poiché agisce stimolando il sistema immunitario a lavorare di più può causare effetti collaterali dovuti all'azione del sistema immunitario sui tessuti sani.



- In ogni modo gli effetti collaterali dell'immunoterapia risultano gestibili se messi a confronto con quelli di altre terapie antitumorali.

Gli effetti collaterali dell'immunoterapia possono interessare diverse parti dell'organismo

Gli effetti collaterali dell'immunoterapia sono in genere lievi e non durano a lungo; tra questi vi sono:

- **eritema**
- **sintomi simil-influenzali**
- **stanchezza**
- **febbre**
- **calo della pressione arteriosa**



www.shutterstock.com · 83549905

Solo, in alcuni casi gli effetti collaterali possono essere gravi e pericolosi se non segnalati al medico e trattati tempestivamente; tra questi vi sono:

- **colite o diarrea**
- **disturbi delle ghiandole endocrine**
- **disturbi del fegato**
- **disturbi dei polmoni**

Gli effetti collaterali dell'immunoterapia possono interessare diverse parti dell'organismo

Gli effetti collaterali dell'immunoterapia sono in genere lievi e non durano a lungo; tra questi vi sono:

- **eritema**
- **sintomi simil-influenzali**
- **stanchezza**
- **febbre**
- **calo della pressione arteriosa**



www.shutterstock.com · 83549905

Solo, in alcuni casi gli effetti collaterali possono essere gravi e pericolosi se non segnalati al medico e trattati tempestivamente; tra questi vi sono:

- **colite o diarrea**
- **disturbi delle ghiandole endocrine**
- **disturbi del fegato**
- **disturbi dei polmoni**

NUOVE TOSSICITA'

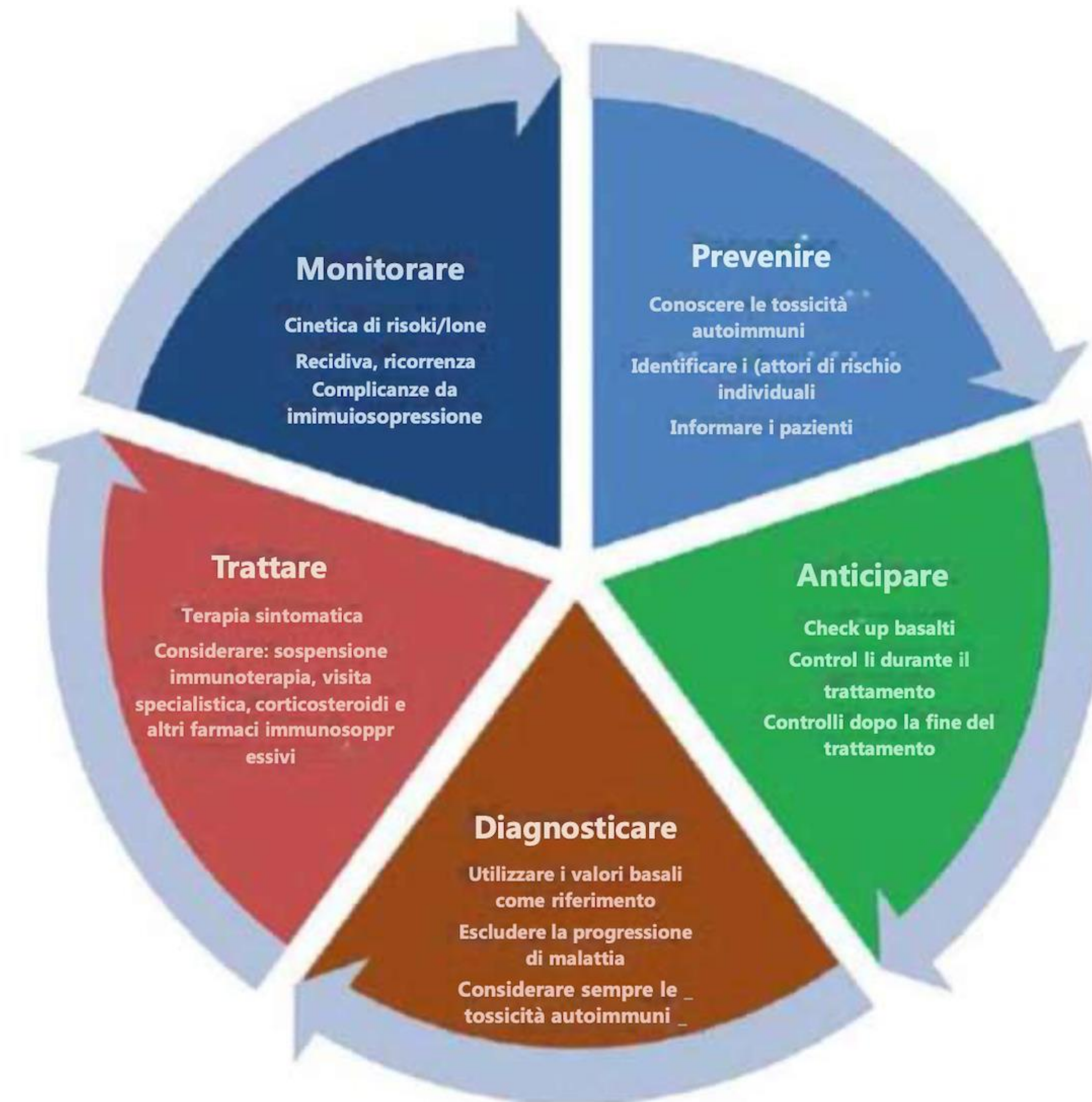
Gli effetti collaterali che derivano dai farmaci a bersaglio immunologia sono ancora poco conosciuti

- Modello per la gestione degli effetti collaterali proposto dall'Istituto Gustave Roussy di Parigi

- ^ Prevenzione
- ^ Anticipazione
- ^ Diagnosi
- ^ Trattamento
- ^ Monitoraggio



Modello Gustave Roussy



PREVENZIONE

La conoscenza del sistema immunitario e degli effetti collaterali immuno-correlati è la base della prevenzione....

- **Colite e polmonite:** effetti collaterali più frequenti
- **Altri effetti collaterali**, rari ma potenzialmente pericolosi, sono:
 - Reazioni cutanee severe (DRESS, Stevens Johnson)
 - Anemia emolitica
 - Neutropenia
 - Encefalopatia
 - Sindrome di Guillain-Barré Miocardite-pericardite
 - Insufficienza surrenalica acuta e nefrite

Effetti avversi immuno-mediati

Classificazione degli eventi avversi immuno-mediati.

Organo/apparato/ sistema	Eventi avversi immuno-mediati	Organo/apparato/ sistema	Eventi avversi immuno-mediati
Cute	- Rash muscolo-papillare - Prurito - Psoriasi Vitiligine - DRESS/sindrome di Stevens Johnson	Apparato cardiovascolare	- Pericardite - Vasculite Miocardite
Intestino	- Enterocolite - Pancreatite - Gastrite	Fegato	Epatite
Sistema endocrino	- Iper-Zipotiroidismo - Ipotiroidismo - Diabete - Insufficienza surrenalica	Reni	Nefrite
Polmoni	- Polmonite - Pleurite - Sarcoid-like granulomatosis	Sistema nervoso	- Neuropatia Mielopatia Guillain-Barré - Encefalite/meningite - Miastenia
Occhio	- Uveite Congiuntivite Sclerite/episclerite - Blefarite - Retinite	Sangue	- Anemia emolitica - Trombocitopenia - Neutropenia - Emofilia
Sistema scheletrico	Artrite	Sistema muscolare	Miosite

EFFETTI AVVERSI IMMUNO-MEDIATI

- **Anti-PD-1** (es. nivolumab, pembrolizumab) eventi avversi di grado 3 e 4 di circa il 10-15%
- **Anti-CTLA4** Ipilimumab a 3 mg/kg eventi avversi di grado 3 e 4 di circa 20-30%
- **Combinazione di nivolumab con ipilimumab**
maggior numero di eventi avversi di grado 3 e 4, pari al 55%

PREVENZIONE

Identificare i fattori di rischio individuali che possono favorire l'insorgenza di reazioni avverse autoimmuni.....

- **Anamnesi personale o familiare:** malattie autoimmuni, infezione da HIV ed epatite virale, infezione da patogeni opportunisti, terapie concomitanti con farmaci già associati con malattie autoimmuni (farmaci antiaritmici, antipertensivi, antibiotici, antiepilettici e antipsicotici), attività professionali associate con un aumentato di patologie autoimmuni

PREVENZIONE

- **Secondo step:**

Informare i pazienti che gli effetti collaterali possono presentarsi in qualsiasi momento, anche dopo la sospensione dalla terapia, e devono essere educati a riportare i sintomi senza ritardi per permettere una gestione tempestiva delle tossicità

OPUSCOLI PER I PAZIENTI



IMMUNONCOLOGIA Informazioni per i pazienti

- **Quando informare il medico?**

Diarrea, sangue o muco nelle feci, dolore addominale, stanchezza, perdita di peso, nausea e vomito, rash cutaneo e prurito, dispnea, tosse, cefalea, confusione, debolezza muscolare, dolori articolari e muscolari, febbre e calo del visus

ANTICIPAZIONE

- Prima del trattamento, i parametri da utilizzarsi come riferimento per l'insorgenza di nuovi segni:
- La visita clinica, i test di laboratorio e le indagini strumentali
- **Sospetto quando:** riscontro di nuovi sintomi o il peggioramento di sintomi preesistenti...
- I pazienti devono essere seguiti fino ad almeno **6 mesi** dopo il termine della terapia (insorgenza tardiva)

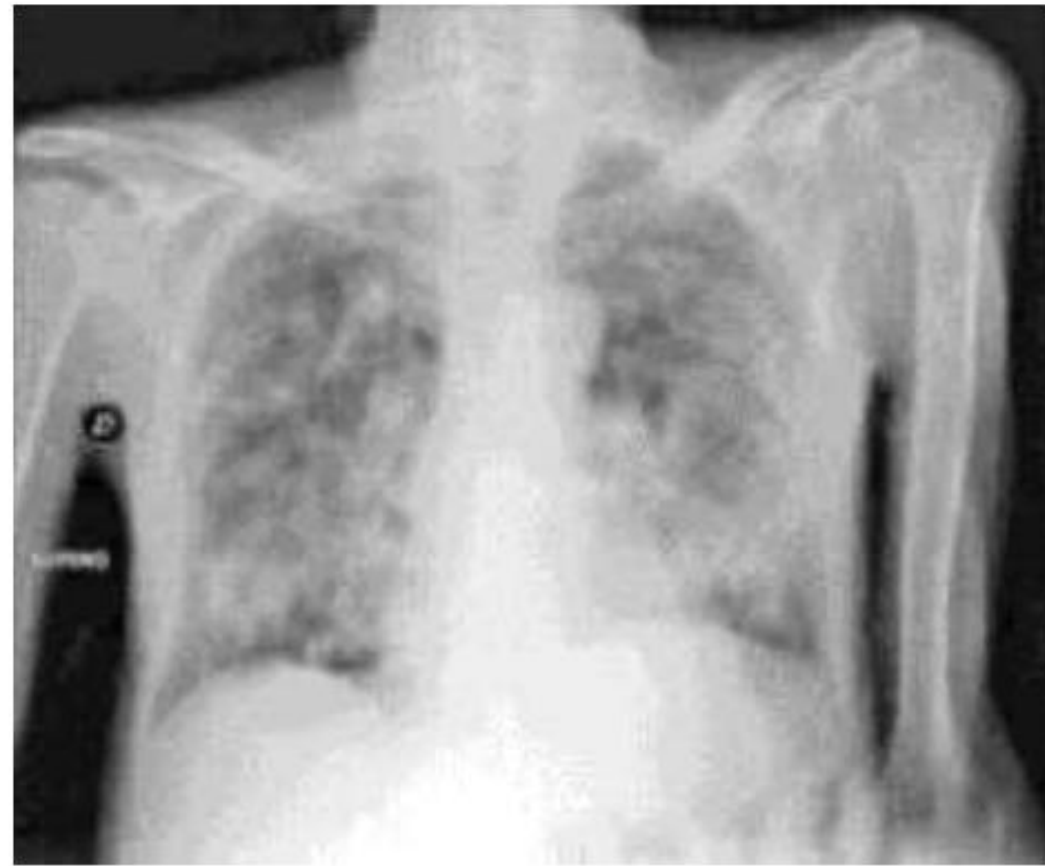
ANTICIPAZIONE

- **Visita clinica:**
sintomi preesistenti riguardo transito intestinale, tosse e dispnea, nausea, cefalea, disturbi sensitivi e motori, artralgia.
- **I test di laboratorio:**
Funzionalità epatica e renale
Assetto ormonale (asse ipofisario che comprenda TSH e ormoni tiroidei, ACTH e cortisolo, LH/FSH ed estradiolo/testosterone) è di fondamentale importanza
- **Esami sierologici** (eventuale infezione da virus dell'epatite e da HIV)
Emocromo completo con formula (non solo per la diagnosi di tossicità ematologiche, ma anche per il possibile ruolo prognostico)
- **Esami radiologici:** es TAC per la diagnosi di eventuali tossicità autoimmuni pleuropolmonari

Anticipazione

- Alcuni eventi avversi immunocorrelati sono più comuni in alcuni tipi di tumore:

- Polmonite ^



tumore del polmone

Vitiligine ^



pazienti con melanoma

Anticipazione

Evento avverso: cosa pensare?

- progressione di malattia
- evento fortuito
- reale tossicità immuno-mediata

Importanza della diagnosi precoce della tossicità



La mancata diagnosi di alcuni eventi avversi può rivelarsi fatale

Trattamento tempestivo = guarigione più rapida

Anticipazione

- Basandosi sul tempo mediano di insorgenza, le tossicità si possono classificare in:

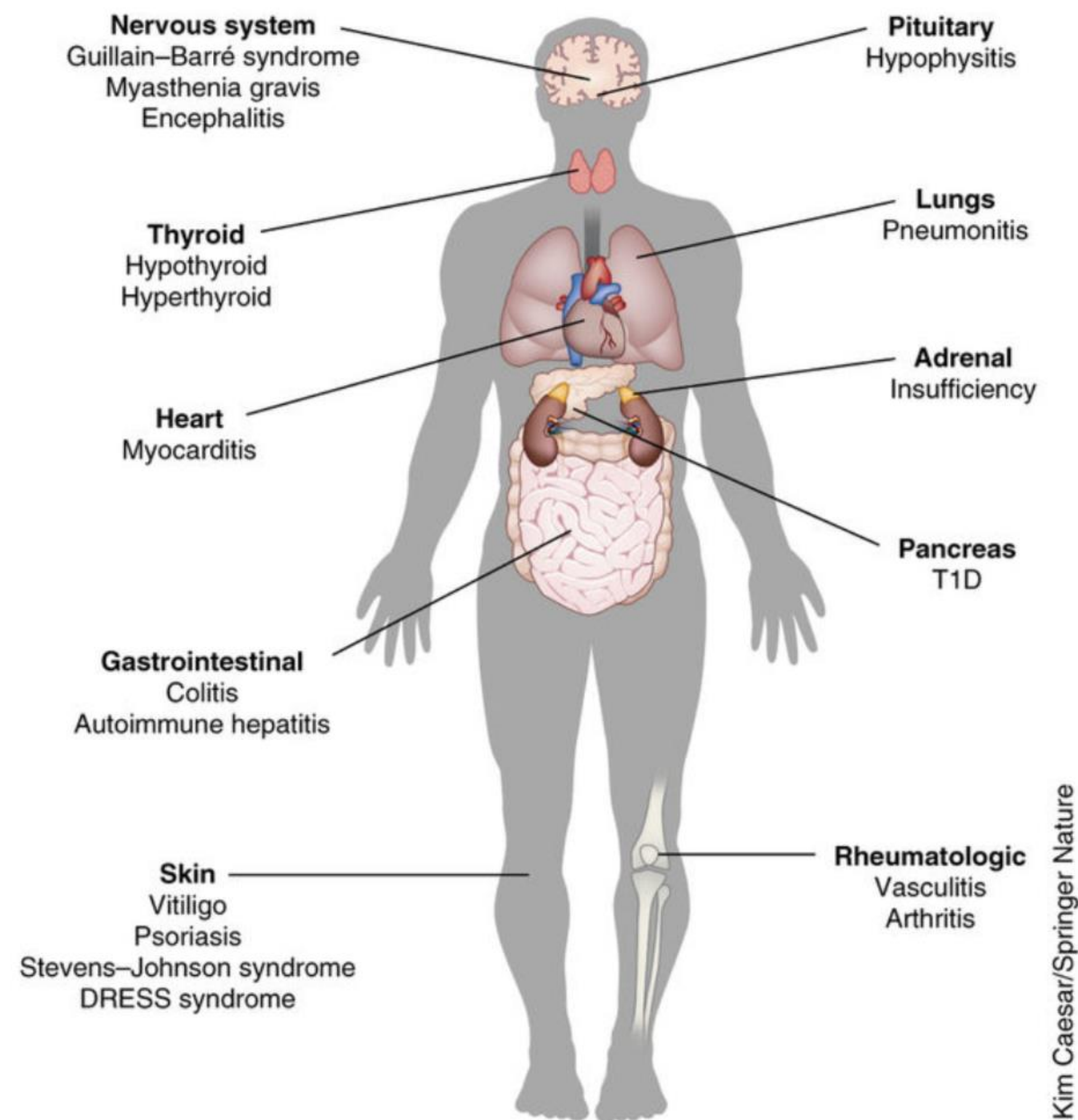
Effetti collaterali a insorgenza precoce (<8 settimane)

Tossicità cutanea (tempo mediano di insorgenza: 5 settimane) gastrointestinale (7,3 settimane)
epatica (7,7 settimane)

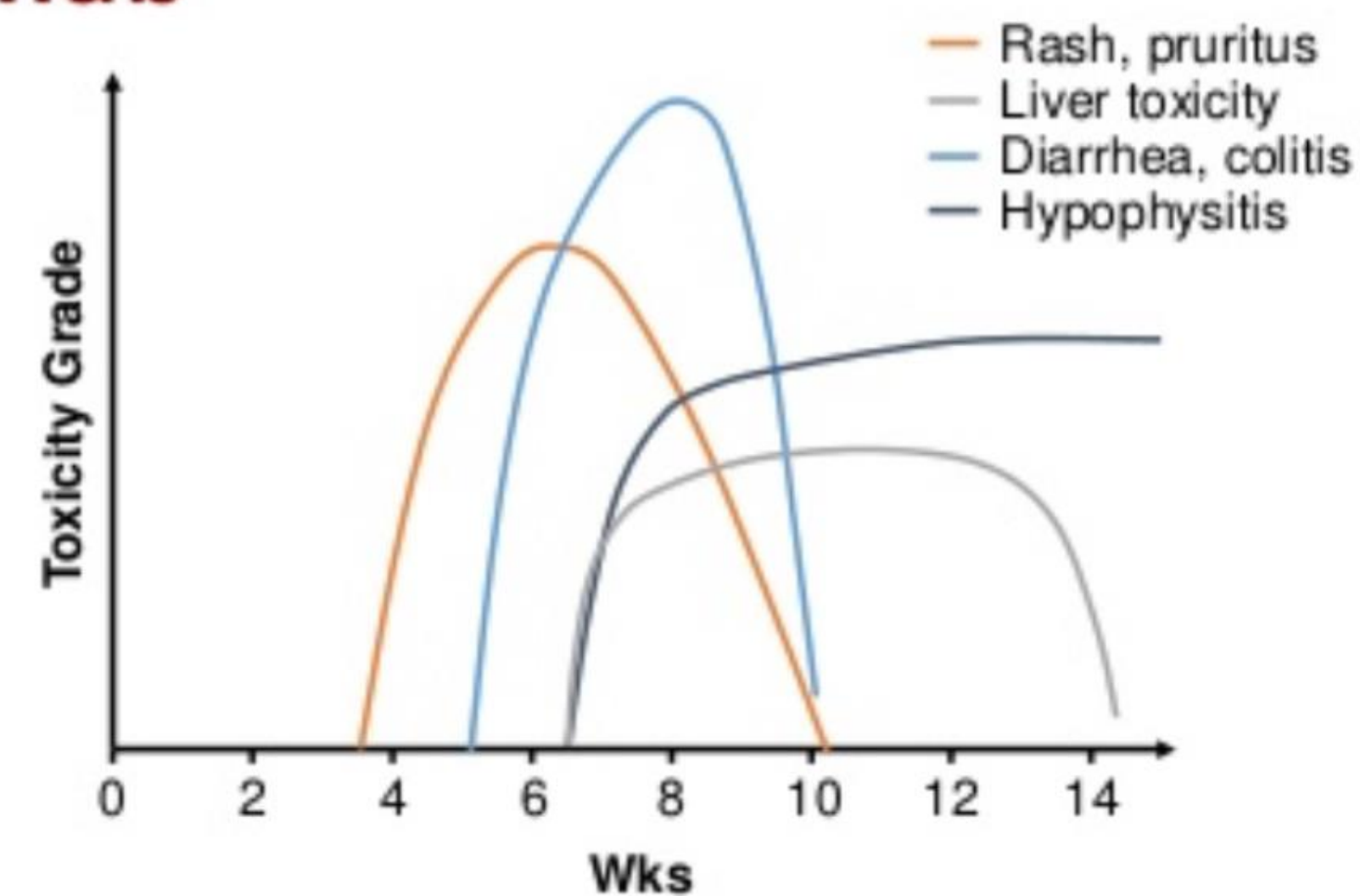
Effetti collaterali a insorgenza tardiva (>8 settimane)

Polmonare (8,9 settimane)
Endocrina (10,4 settimane)
Renale (15,4 settimane)

Ogni nuovo sintomo e ogni anormalità di laboratorio devono essere considerati attentamente, soprattutto se non migliora con il tempo, e confrontato con i parametri di riferimento pre trattamento. In alcuni casi, le alterazioni dei parametri biochimici possono essere asintomatiche e modificarsi lentamente nel tempo, per cui è fondamentale verificarne i valori successivamente e instaurare un trattamento prima che tali alterazioni possano diventare sintomatiche



Kinetics of Appearance of irAEs With Ipilimumab



Combined analysis of 325 participants with 10 mg/kg IV q3w x 4

Trattamento

Evento avverso: cosa fare?

- 1) Escludere eziologia infettiva!
- 2) Rinviare l'immunoterapia
- 3) Iniziare trattamento corticosteroidico a dosaggio adeguato
- 4) Se i sintomi non migliorano, valutare terapia con altri farmaci immunosoppressivi (es. Infliximab per la tossicità intestinale, micofenolato mofetile per la tossicità epatica)

Trattamento

Tabella 2. Linee-guida generali per la gestione degli effetti collaterali immuno-mediati.

Severità* (grado secondo CTCAE)	Trattamento	Gestione immunoterapia
Lieve - 1	Non raccomandato	Continua
Moderato - 2	Terapia corticosteroidica topica o sistemica (0,5-1 mg/kg/giorno)	Sospendi temporaneamente*
Severo - 3	■ Terapia corticosteroidica sistemica orale o endovena (1-2 mg/kg/giorno per 3 giorni, poi 1 mg/kg/giorno) ■ Consulenza specialistica ■ Considerare il ricovero ■ Considerare l'utilizzo di altri farmaci immunosoppressori se i sintomi non migliorano dopo 3-5 giorni di terapia steroidea	■ Sospendi la terapia ■ Considerare il rapporto rischio/beneficio per riprendere la terapia
Molto severo - 4	■ Terapia corticosteroidica sistemica endovena con metilprednisolone (1-2 mg/kg/giorno per 3 giorni, poi 1 mg/kg/giorno) ■ Consulenza specialistica ■ Ricovero (considerare terapia intensiva) ■ Considerare l'utilizzo di altri farmaci immunosoppressori se i sintomi non migliorano dopo 3-5 giorni di terapia steroidea	Sospendi la terapia definitivamente

Trattamento

- **Sospensione temporanea:** se l'effetto collaterale si è risolto e se il paziente non necessita di dosi di prednisone >10 mg/giorno
- **Sospensione definitiva:** in caso di eventi avversi molto severi che mettono a rischio la vita del paziente (grado 4), eventi avversi severi ricorrenti (grado 3 ricorrente), diarrea di grado severo, eventi avversi moderati (grado 2) che non rispondono a 3 mesi di trattamento adeguato

Monitoraggio

Il tempo necessario alla risoluzione degli effetti collaterali dipende dal tipo di tossicità

- Eventi avversi gastrointestinali, epatici e renali: migliorano rapidamente non appena instaurata una terapia immunosoppressiva
- Tossicità cutanea e endocrina: maggior tempo e può residuare una insufficienza endocrina che può richiedere terapia sostitutiva a tempo indeterminato

RASH MACULO/ PAPULARE	Management					
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
	Grado 1	Macule/papule interessanti <10% della superficie corporea (BSA) associate o meno a sintomi [§]	Non richiesta	Sistemica non necessaria; considerare steroidi topici od (bid (es. sintomi di lieve entità e/o zone sensibili: idrocortisone butirrato 0,1%; idrocortisone acetato 0.5%; sintomi di moderata/severa entità: beta-metasone valerato 0.1% crema, clobetasolo propionato 0.05%) in alternativa inibitori della calcineurina topici; antistamici orali (es. cetirizina dicloridrato)	Evitare irritanti per la pelle, evitare l'esposizione al sole, consigliati emollienti topici (es. creme contenenti urea) +/- filtri solari +/- antistamici per os per il prurito (es. cetirizina dicloridrato)	Monitoraggio intensivo e prosecuzione del trattamento. In caso di sintomi intollerabili, dilaziona il trattamento fino a recupero di un grado 0-1
	Grado 2	Macule/papule interessanti dal 10-30% della BSA con o senza sintomi associati [§] ; limitanti l'attività di vita quotidiana (ADL)	Considerare consulto dermatologico se persistono segni/sintomi di grado 2 per > 1-2 settimane	Steroidi topici (vedi sopra) in alternativa inibitori topici della calcineurina, +/- antistaminici per os per il prurito (es. cetirizina dicloridrato), cortisonici orali (prednisone 0.5-1 mg/kg) da ridurre gradualmente in base alla risposta clinica.	Come G1	
	Grado 3	Macule/papule interessanti >30% della BSA con o senza sintomi associati [§] ; limitanti la self care ADL; sovrainfezione microbica locale	Consulenza dermatologica	Considerare trattamenti topici come G2 Iniziare corticosteroidi (es. se sintomi da lievi a moderati: 0,5-1 mg / kg di prednisolone da ridurre in base alla risposta clinica; se sintomi importanti: (metil)prednisolone ev 0,5 -1 mg / kg o dosi equivalenti di desametasone/betametasone, da ridurre in base alla risposta clinica e successivamente convertire in steroidi orali in presenza di beneficio clinico	Come G1/G2 +/- antibiotico-terapia per os in caso di sovrapposizione microbica	Interruzione temporanea del trattamento fino a recupero di un grado 0-1; considera interruzione definitiva in mancanza di beneficio clinico in 12 settimane
	Grado 4	Rash complicato da ulcerazioni o necrosi a tutto spessore del derma e/o sovrainfezione microbica sistemica; ulcerazioni mucosali diffuse; Sindrome di Steven Johnson, Necrolisi epidermica tossica o pericolo di vita	Consulenza dermatologica urgente	Iniziare corticosteroidi sistemici per via e.v. o i.m (metilprednisolone 1-2 mg/kg o dosi equivalenti di desametasone/betametasone) da ridurre progressivamente in base alla risposta clinica e successivamente convertire in steroidi orali in presenza di beneficio clinico	Ospedalizzazione per supporto della volemia ed elettroliti e controllo dell'infezione: Antibiotico-terapia per os/i.m./e.v. a largo spettro	Interruzione definitiva del trattamento

§ CTCAE versione 5.0 = prurito, bruciore, sensazione di stiramento della cute o analoghi

DIARREA/ COLITE	Management					
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
	Grado 1	Aumento di meno di quattro emissioni di feci/die rispetto al basale; lieve aumento delle evacuazioni da eventuale stomia rispetto al basale	Non richiesta	Non necessaria	Idratazione orale; considerare l'integrazione di elettroliti e modifiche dietetiche. Escludere altre cause di diarrea (infettive). Integrazione con flora batterica.	CMonitoraggio della sintomatologia e prosecuzione dell'immunoterapia. Può anche essere temporaneamente sospesa e poi ripresa nel caso in cui la tossicità non superi il grado 1
	Grado 2	Aumento di 4-6 emissioni di feci/die rispetto al basale; moderato incremento delle evacuazioni da eventuale stomia rispetto al basale; crampi addominali, presenza di muco o sangue nelle feci	Consulenza gastroenterologica per diarrea persistente di grado 2 (specialmente se la diagnosi di esclusione è in corso) o qualsiasi diarrea di grado 3-4. Eventuale indicazione ad esame endoscopico su indicazione specialistica.	Considerare <10 mg di prednisone o dosi equivalenti di steroidi solo se clinicamente indicato in casi selezionati. Se la diarrea persiste: iniziare 0,5-1 mg/kg/giorno di prednisone o equivalenti per os fino alla risoluzione ad un grado 0-1. Quindi scalare in circa 2-4 settimane se 0,5 mg/kg e in 4-6 settimane se 1 mg/kg. Se mancato beneficio clinico in 72 ore, trattare come grado 3-4	Terapia su prescrizione dello specialista a seconda del quadro clinico ed eventualmente endoscopico. Proseguire se i sintomi sono migliorati fino a risoluzione della diarrea per almeno 12 ore. Considerare idratazione orale/ev considerare integrazione di elettroliti e modifiche dietetiche	Interrompere temporaneamente fino a quando i sintomi non tornino ad un grado 1 e il paziente stia assumendo <10 mg/die di prednisone od equivalenti. Considerare la sospensione temporanea in caso di mancato miglioramento in 12 settimane o impossibilità di scalare lo steroide
	Grado 3	Aumento di >7 emissioni di feci/die rispetto al basale; importante aumento delle evacuazioni da eventuale stomia rispetto al basale; incontinenza; limitazione della self care ADL; necessità di ricovero per idratazione ev (>24 ore)		Somministrare corticosteroidi ev (dose iniziale di 1-2 mg/kg/die di metilprednisone o equivalenti) fino a miglioramento clinico poi scalare in 4-6 settimane. Se i sintomi persistono >3-5 giorni o si ripresentano dopo un iniziale miglioramento: considerare l'uso di corticosteroidi ev allo stesso dosaggio di cui sopra o di infliximab 5 mg/kg ev ogni 2 settimane (usare con cautela in caso di tossicità di grado 4 per il rischio di perforazione ed evitare se controindicato).	Ricovero in ospedale e idratazione ev. Considerare antibioticotterapia se febbre/leucocitosi. Usare gli analgesici oppioidi con cautela per il rischio di ileo paralitico.	Sospensione definitiva del trattamento
	Grado 4	Grado 3 più febbre o segni/sintomi di perforazione intestinale o ileo paralitico; pericolo di vita.	Consulenza chirurgica urgente			

IPERTIROIDISMO	Management					
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
	Grado 1	Asintomatico; solo osservazione clinico-diagnostica; FT4 normale; TSH soppresso (<0.3mUI/L)	Non richiesta	Non necessaria	Non indicata	Monitoraggio di TSH, FT4 ogni 2-3 settimane e prosecuzione dell'immunoterapia
	Grado 2	Moderatamente sintomatico§; limitazione delle ADL non di cura della persona; TSH soppresso (<0.1mUI/L); FT4 alto	Consulenza endocrinologica	Trattamento steroideo non indicato	b-bloccanti (es. atenololo 25-50 mg/die, propranololo 10-40 mg QID); idratazione e terapia di supporto; Per ipertiroidismo persistente (>6 settimane) o sospetto clinico, test di laboratorio per escludere M. di Graves e considerare metimazolo o propiltiouracile	Interruzione temporanea del trattamento fino ad un grado 0-1
	Grado 3	Gravi sintomi‡; limitazione delle self care ADL. TSH soppresso (<0.1mUI/L); FT4 alto	Consulenza endocrinologica urgente	Considerare l'impiego di metilprednisone ev 1-2 mg/kg/die o equivalente fino al ripristino di un grado 0-1; scalare in circa 4 settimane	Indicata l'ospedalizzazione; terapia con metimazolo (ad es. 20-30 mg /die, da ridurre dopo 4-6 settimane a dosi di mantenimento 5-15 mg/die) o propiltiouracile (ad es. 200-300 mg/die, quindi ridotto a mantenimento di 50-150 mg/die) in caso di M. di Graves. Iniziare la terapia sostitutiva in caso di ipotiroidismo dopo diverse settimane (vedi management ipotiroidismo)	
	Grado 4	Conseguenze potenzialmente letali; TSH soppresso (<0.1mUI/L); FT4 alto			Ricovero urgente in ospedale + come G3	

§ Perdita di peso, aumento dell'appetito, ansia e irritabilità, debolezza muscolare, irregolarità mestruali, affaticamento, tachicardia;
‡ Aritmia, fibrillazione atriale, tremore, sudorazione, insonnia, diarrea

- **IPOFISITE**

A differenza delle ipofisiti autoimmuni idiopatiche, le ipofisiti in corso di immunoterapia sono più frequenti nel sesso maschile intorno ai 60 anni. L'ipofisite è uno dei più frequenti problemi endocrini in corso di terapia, specialmente con ipilimumab. Generalmente si presenta entro qualche settimana dall'inizio della terapia. La sintomatologia è spesso aspecifica ed è caratterizzata da: cefalea, affaticamento, anoressia e comune è la comparsa di una iponatriemia secondaria all'ipopituitarismo. Le alterazioni del visus sono pressoché assenti.

L'asse tireotropo è quello più frequentemente interessato, seguono il gonadotropo ed il corticotropo. Meno colpiti sono l'asse GH e la secrezione di prolattina.

SIADH e diabete insipido sono eventi avversi rarissimi.

L'imaging ipofisario è caratterizzato da un ingrossamento omogeneo o anche disomogeneo della ghiandola, talvolta con ispessimento del peduncolo. Queste lesioni possono essere reversibili. Raramente il segnale iperintenso della neuroipofisi scompare. Non si evidenzia compressione del nervo ottico. La diagnosi differenziale va posta con adenomi ipofisari od altre masse della regione sellare.

In caso di deficit ormonale, la terapia sostitutiva steroidea necessaria per il deficit di ACTH va iniziata quanto prima, successivamente quella tiroidea. La terapia per l'ipogonadismo può essere iniziata in un secondo momento in caso di persistenza del deficit. La terapia sostitutiva con GH è controindicata. Una parte dei pazienti recupera la funzionalità tiroidea e gonadotropa. L'asse corticotropo non viene quasi mai recuperato.

- **INSUFFICIENZA SURRENALICA**

È una complicanza rara ma, se non riconosciuta e trattata, può essere fatale. La sua reale frequenza potrebbe essere sottostimata data l'alta prevalenza di pazienti che assumono terapia corticosteroidea per altri motivi. È più frequente con gli anti CTLA-4, ma è stato descritto, ad oggi, un caso anche con nivolumab e pembrolizumab. La sintomatologia di esordio è spesso subdola ed aspecifica caratterizzata dall'astenia e dalla iponatriemia. La crisi surrenalica, altra modalità d'esordio, è potenzialmente fatale e richiede un ricovero immediato per gestire i sintomi di ipotensione grave e shock ipovolemico.

Cortisolo ed aldosterone sono bassi ma ACTH e renina sono elevati. E' necessaria una diagnosi differenziale con l'insufficienza surrenalica da ipofisite dove i livelli di ACTH sono bassi.

Le ghiandole surrenaliche appaiono ingrandite allo studio TAC/RMN e sono avido allo studio PET 18-FDG (diagnosi differenziale con metastasi)

Il trattamento sostitutivo è indispensabile e consiste in idrocortisone e fludrocortisone.

Non è necessaria la sospensione della immunoterapia.

EPATITE	Management					
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
	Grado 1	AST/ALT >3 x ULN o bilirubina totale >1.5 X ULN (o <2 x baseline).	Non richiesta; considera sierologia virale	Non necessaria	Non indicata	Monitoraggio settimanale e prosecuzione dell'immunoterapia
	Grado 2	AST/ALT >3-5 x ULN o bilirubina totale > 1.5-3 x ULN (o >2 x baseline).	Consulenza gastroenterologica. Screening virologico ed autoanticorpale indicato dallo specialista.	Ricontrollare la funzionalità epatica dopo 2-3 giorni e in caso di assenza di miglioramento, avviare prednisone per os 0,5-1 mg/kg/die o equivalenti ev; in caso di mancato beneficio in 2-3 giorni aumentare il dosaggio. Scalare in circa 2-4 settimane per 0,5 mg/kg e ≥ 4 settimane per 1 mg/kg se la funzionalità epatica si normalizza	Non indicata	Interruzione temporanea del trattamento fino ad un grado 0-1 con prednisone < 10 mg/die o equivalenti
	Grado 3	AST/ALT > 5-20 x ULN o bilirubina totale > 3-10 x ULN. Fibrosi alla biopsia epatica, cirrosi compensata, riattivazione di epatiti croniche	Consulenza gastroenterologica + eventuale biopsia epatica per escludere altre cause [§]	Iniziare immediatamente metilprednisolone ev 1-2 mg/kg. Se beneficio, scalare la terapia steroidea in circa 4-6 settimane con prednisone 1-2 mg/kg/die per os.	Indicata l'ospedalizzazione; Se corticosteroide refrattario o mancato miglioramento dopo 3 giorni, considerare terapia di seconda linea	Sospensione definitiva del trattamento
	Grado 4	AST/ALT >20 x ULN o bilirubina totale >10 x ULN. Scompenso epatico (es, ascite, coagulopatie, encefalopatie, coma)			Ricovero urgente in ospedale + come G3	

§ Epatite A, C, CMV, autoimmunità

POLMONITE	Management					
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
	Grado 1	Asintomatico; confinata ad un lobo polmonare o a < 25% del parenchima polmonare; solo osservazione clinico-strumentale	Consulenza pneumologica ed eventualmente infettivologica; considera broncoscopia con BAL e biopsia	Non necessaria	Non richiesta; monitoraggio della pulsossimetria e monitoraggio radiologico (Rx torace ad ogni ciclo); considerare eventuale TAC torace da ripetere dopo 3-4 settimane; nei pazienti con valutazione spirometria/DLCO basali, considerare ripetizione di tali esami ogni 3-4 settimane	Interrompere temporaneamente L'immunoterapia può essere ripresa in caso di RX serati che dimostrino un miglioramento o risoluzione del quadro. In caso di mancato miglioramento, trattare come G2
	Grado 2	Sintomatico; coinvolto più di un lobo polmonare o 25-50% del parenchima; indicato intervento medico; limitazione non self-care ADL	Consulenza pneumologica ed eventualmente infettivologica; considera broncoscopia con BAL e biopsia	Prednisone 1-2 mg/kg/die per os da scalare di 5-10 mg/a settimana in circa 4-6 settimane	Considera ospedalizzazione per monitoraggio giornaliero dei sintomi e re-imaging ogni 1-3 gg. Iniziare terapia antibiotica empirica in caso di sospetto di infezione	Interruzione temporanea dl trattamento sino a regressione con prednisone < 10 mg/die o equivalenti. Interrompere definitivamente se la tossicità si ripresenta. Se no beneficio in 48-72 ore di prednisone, trattare come G3
	Grado 3	Gravi sintomi; coinvolto >50% del parenchima polmonare; limitazione self care ADL; indicato l'ossigeno	Consulenza pneumologica ed eventualmente infettivologica; broncoscopia con BAL e biopsia, se le condizioni cliniche lo consentono	Metilprednisolone ev 2-4 mg/kg/die; da scalare se beneficio >6 settimane	Indicata l'ospedalizzazione; Iniziare antibioticoterapia per profilassi delle infezioni opportunistiche. O2 terapia e ventilazione meccanica se necessario. Se non beneficio dopo 48 ore di terapia steroidea aggiungere infliximab 5 mg/kg o Micofenolato mofetile ev 1 g bid o immunoglobuline per 5 gg o ciclofosfamide	Sospensione definitiva del trattamento
	Grado 4	Compromissione respiratoria potenzialmente letale			Ricovero/intervento urgente (ad es., tracheotomia o intubazione) + come G3	

INSUFFICIENZA RENALE	Management					
		Descrizione	Consulenza specialistica	Terapia Steroidea	Terapia di supporto/ sintomatica	Immunoterapia
	Grado 1	Creatininemia >1.5-2.0 volte il baseline; proteinuria 1+, <1.0gr/24h.	Non necessaria	Non necessaria	Suggerita idratazione e sospensione di farmaci nefrotossici. Monitoraggio e ripristino del bilancio idro-elettrolitico	Proseguire l'immunoterapia associando monitoraggio settimanale della creatininemia. Se la creatininemia peggiora, vedi gradi successivi
	Grado 2	Creatininemia >2.0 il baseline; proteinuria 2+, 1.0-3.4gr/24h.	Considerare di consultare il nefrologo. Effettuare l'analisi microscopica delle urine e l'ecografia renale e/o la biopsia renale (se opportuno), per escludere cause non immunologiche e/o confermare la tossicità immunorelata.	Iniziare prednisone 0.5-1 mg/ kg /die per os o equivalente ev; una volta che il quadro è regredito al grado 0-1, scalare il dosaggio dello steroide in 2-4 settimane se 0.5 mg/kg o 4 settimane se 1 mg/kg.	Come sopra. Può essere considerato l'utilizzo di mycophenolate mofetile (l'uso è descritto in alcuni case report) o eventualmente il ricorso all'emodialisi in caso di peggioramento della creatininemia	Monitoraggio della creatininemia ogni 2-3 gg. Sospendere la terapia fino al decrescere della creatinina come al grado 1 e diminuire la dose di prednisone a <10 mg/die. Se l'aumento della creatinina persiste per più di 7 giorni e/o i sintomi peggiorano, trattare come grado 3-4.
	Grado 3	Creatininemia >3.0 il baseline; proteinuria >3.5gr/24h		Iniziare metilprednisolone 1-2 mg/kg ev giornaliero o un equivalente; scalare in ≥ 4 settimane una volta regredita la tossicità al grado 0-1.		Monitoraggio della creatininemia giornaliero. Interrompere definitivamente l'immunoterapia.
	Grado 4	Creatininemia >6.0 il baseline. Pericolo di vita; indicata la dialisi				

GRAZIE