

TOSSICITÀ
GASTROINTESTINALE
DA INIBITORI
DELL'IMMUNE
CHECKPOINT (ICI)



TOSSICITÀ COLICA DA ICI: Generalità

- Manifestazione più frequente di tossicità gastrointestinale da ICI
- Frequenza complessiva: 13.6% (combinazione anti CTLA4/anti PD1-PDL1), del 9.1% (solo anti CTLA4), e del 1.3% (solo anti-PD-1/PD-L1) => Maggiore se combinazione Anti CTLA4 + Anti PD1/PDL1
- Tempo mediano di comparsa da inizio terapia con ICI: 5-10 settimane
- Manifestazioni cliniche eterogenee: *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*

National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Event NCI - CTCAE v. 5.0			AIOM Linee guida GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA 2021 e Addendum 2022		
GRADO DIARREA COLITE	AUMENTO EVACUAZIONI / DA STOMIA/ ADL	COLITE	Immune Checkpoint Inhibitor (ICI)	TRATTAMENTO COLITE	Immune Checkpoint Inhibitor (ICI)
1	< 4 / Lieve / Normale	Asintomatica	Continua	Monitoraggio T. sintomatico	
2	4-6 / Moderato / Limitazioni strumentali	Dolore addominale, rettorragia	Pausa	Prednisone 1.0 mg/Kg 4-6 settimane	Se G0/G1 Riprendere
3	7+, incontinenza / Severo / Limitazioni primarie	Dolore addominale severo, peritonismo	Pausa	Metilprednisolone 1.0 – 2.0 mg/Kg/iv 4-6 settimane	Se G0/G1 Re-challenge in casi selezionati
4	Rischio mortalità	Rischio complicanze	Stop	Metilprednisolone 1.0 – 2.0 mg/Kg/iv 4-6 settimane	

WORK UP DIAGNOSTICO dal GRADO 2

Escludere cause infettive	Esami fecali Ag/tossina Clostridium difficile CMV-DNA sangue/biopsia
Monitorare l'infiammazione	Calprotectina fecale
Valutare endoscopicamente	Mayo score (biopsie se utili)
Considerare altro imaging addominale	Nel sospetto di complicanze

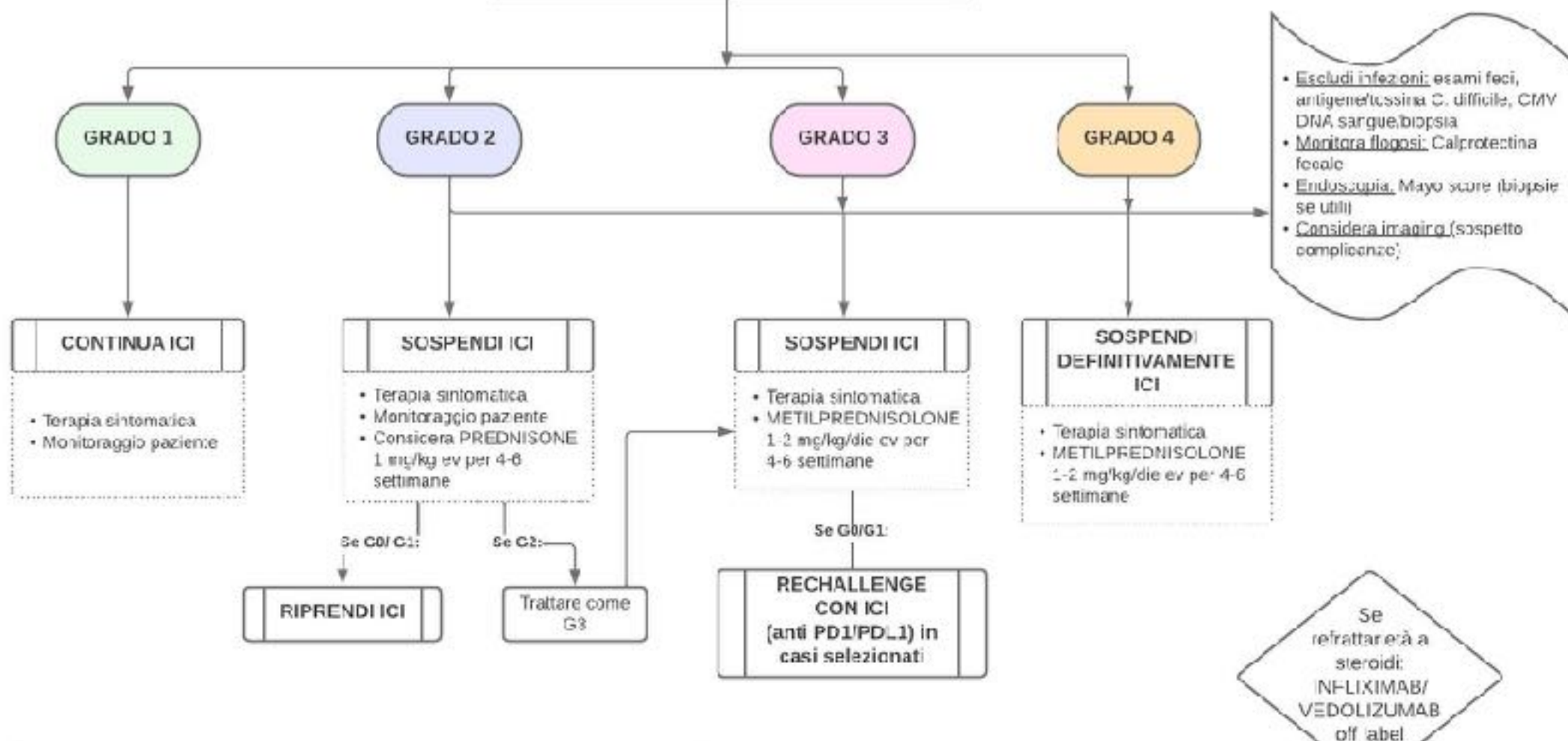
NOTE

In caso di refrattarietà agli steroidi:

Infliximab e Vedolizumab sono utilizzabili off-label, finora

ADL (Activity Daily Life) strumentali = attività quotidiane semplici
primarie = cura della persona

Segni clinici di COLITE
in corso di terapia con ICI



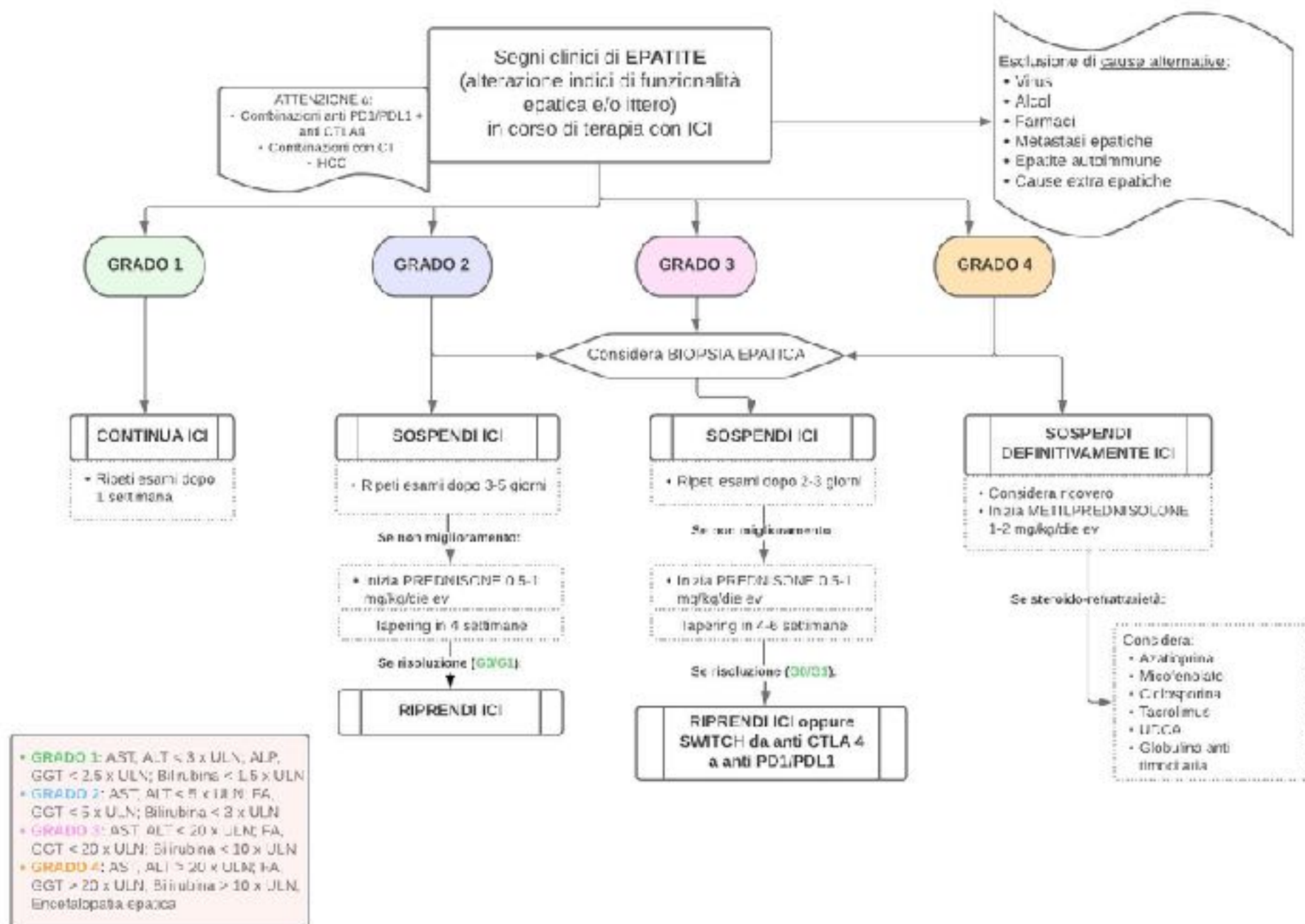
- **GRADO 1:** Evacuazioni <4, da stomia: lieve, ADL: normale, colite: asintomatica
- **GRADO 2:** Evacuazioni 4-5, da stomia: moderato, ADL: limitazioni strumentali, colite: dolore addominale e rettorragia
- **GRADO 3:** Evacuazioni 7+, incontinenza da stomia: severo, ADL: limitazioni primarie, colite: dolore addominale severo, peritonismo
- **GRADO 4:** Rischio mortalità, colite: rischio complicanze

EPATOTOSSICITÀ da ICI: Generalità

- Frequenza complessiva: 5-35% => Maggiore se:
 - Combinazioni anti-PD1/PD-L1 + anti-CTLA4
 - Combinazioni con chemioterapia
 - Pazienti con epatocarcinoma
- Frequenza grado 3-5: < 15%
- Fattori di rischio: malattia cronica di fegato (virale, alcolica, metabolica, autoimmune); presenza di altre malattie autoimmuni
- Tempo di insorgenza: 6-14 settimane dall'inizio della terapia

Work-up per la DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- **Eziologia virale**: IgM antiHAV, HBsAg, IgM e IgG antiHBcore, anti-HCV, HCV-RNA, HEV-RNA, IgM e IgG anti-EBV, anti-CMV, anti-HSV, anti-HHV8
- **Danno epatico da farmaci o altre sostanze**: chemioterapia associata, targeted therapies associate, FANS, antibiotici, prodotti di erboristeria, integratori, consumo di etanolo
- **Epatite autoimmune**: ANA, ASMA, LKM, elettroforesi sieroproteica, IgG, biopsia epatica
- **Progressione epatica della neoplasia**: ecografia addome, TC addome con mdc, colangioRMN ± ERCP (se danno colestatico), biopsia epatica
- **Patologie vascolari epatiche**: ecografia, TC addome con mdc
- **Cause extraepatiche**: miocardite o miosite da ICI (se aumento di AST sproporzionato rispetto ad ALT, bilirubina o fosfatasi alcalina)



TOSSICITÀ PANCREATICA da ICI: Generalità

- La maggior parte dei pazienti con aumento di amilasi o lipasi sono asintomatici.
- Rischio complessivo di pancreatite: < 3% (sebbene aumento asintomatico di amilasi e/o lipasi sia molto più frequente)
- Rischio di pancreatite grado 3-5: < 2% -> più frequente se:
 - Anti-CTLA4 (rispetto ad anti-PD1)
 - Pazienti con melanoma
- Tempo mediano di insorgenza: 2-16 settimana dall'inizio della terapia

Stadiazione

Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Pancreatite	-	Aumento amilasi/ lipasi; alterazioni radiologiche; assenza di sintomi	Dolore severo, vomito (con necessità di analgesia o supporto nutrizionale)	Potenzialmente mortale	Morte
Necrosi pancreatica	-	-	Necessità di feeding tube o nutrizione parenterale totale	Potenzialmente mortale	Morte
Amilasi	<1.5 x N	2-5 x N e asintomatico	2-5 x N con sintomi; > 5 x N e asintomatico	> 5 x N con sintomi	-
Lipasi	<1.5 x N	2-5 x N e asintomatico	2-5 x N con sintomi; > 5 x N e asintomatico	> 5 x N con sintomi	-

Common Toxicity Criteria for Adverse
Events (CTCAE), National Cancer
Institute, 2017

Work-up diagnostico-terapeutico

- In presenza di segni clinici di pancreatite => chiedere:
 - Amilasi, lipasi, emocromo, AST, ALT, fosfatasi alcalina, GGT, bilirubina totale e frazionata, creatinina, sodio, potassio, cloro, calcio, EGA, elettroforesi sieroproteica, glicemia, trigliceridi
 - TC addome.
- Pazienti asintomatici con aumento di amilasi e lipasi:
 - Monitoraggio clinico
 - Possono continuare immunoterapia
- Pazienti con pancreatite acuta sintomatica che non migliora dopo 3-5 giorni di terapia (idratazione ev, analgesici)
 - Iniziare prednisone 0.5-1 mg/kg/die o equivalenti.

Segni clinici di PANCREATITE
in corso di terapia con ICI

Chiedi

Amilasi e lipasi, Emocromo, AST, ALT, ALP,
GGT, Bilirubina totale e frazionata,
Creatinina, Na, K, Cl, Ca, EGA
Ematofresi sierologica, Glicemia,
Trigliceridi + TC addome

Paziente ASINTOMATICO,
Enzimi < 5 ULN,
Non segni radiologici
(GRADO 1)

CONTINUA ICI

• Monitoraggio clinico e
laboratoristico frequente

Paziente ASINTOMATICO,
Enzimi < 5 ULN,
Segni radiologici
(GRADO 2)

SOSPENDE
TEMPORANEAMENTE ICI

• Monitoraggio clinico e
laboratoristico frequente

Paziente ASINTOMATICO,
Enzimi > 5 ULN oppure
Paziente SINTOMATICO
(GRADO 3 o 4)

SOSPENDE
DEFINITIVAMENTE ICI

• Inizia VETILPREDNISOLONE
1-2 mg/kg ev
• Fluidoterapia
• Ospedalizzazione

Se GAG:

RIPRENDE ICI

VALUTA RECHALLENGE
CON ICI

- **GRADO 1:** Amilasi e lipasi < 1.5 ULN
- **GRADO 2:** Amilasi e lipasi 2-5 ULN, alterazioni radiologiche, assenza di sintomi
- **GRADO 3:** Amilasi e lipasi 2-5 x ULN con sintomi > 5 x ULN e asintomatico, dolore severo, vomito (con necessità di analgesia e supporto nutrizionale)
- **GRADO 4:** Amilasi e lipasi > 5 x ULN con sintomi potenzialmente letali