

Polmoniti da inibitori dei *checkpoint* immunitari: epidemiologia, diagnosi e gestione clinica

Marco Donatello Delcuratolo
Marco De Filippis
Valeria Cetoretta

Nell'ultima decade l'immunoterapia ha drasticamente trasformato il trattamento di numerosi tumori solidi, tra i quali melanoma, tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), carcinoma renale, tumori testa-collo, carcinoma della vescica, tumore delle cellule di Merkel, linfomi e tumori con instabilità microsatellitare. Sebbene in tutte queste neoplasie l'immunoterapia abbia dimostrato di essere più efficace e meglio tollerata della chemioterapia, questa può comunque associarsi allo sviluppo di eventi avversi immuno-relati, peculiari e non dose-dipendenti, che possono potenzialmente interessare qualsiasi organo. Le manifestazioni cliniche più frequentemente riportate includono eruzioni cutanee, coliti, artriti e disfunzioni endocrine, mentre più raramente possono essere osservate epatiti, neuropatie, nefriti

e miocarditi. La polmonite da inibitori dei *checkpoint* immunitari (ICI-P), benché rara, rappresenta l'evento avverso con più alta mortalità tra quelli immuno-relati, con un *fatality rate* pari al 13%.¹ Inoltre, molteplici *case series* evidenziano come i pazienti che sviluppano ICI-P di grado severo presentino una peggiore risposta terapeutica rispetto a quelli che manifestano qualsiasi altro evento avverso immunomediato.

L'incidenza di ICI-P di qualsiasi grado descritta nei *trial* clinici si attesta tra il 3% e il 5%, ma nella pratica clinica viene riportata fino al 19%¹ dei casi, più frequentemente di grado lieve-moderato (70%).² Tale evento avverso sembra essere più frequente e più severo dopo la somministrazione di anticorpi anti-PD1 (pembrolizumab e nivolumab), piuttosto che dopo anti-PD-L1 (atezolizumab).³ Dati meta-analitici rivelano come la monoterapia con anti-CTLA-4 (ipilimumab) si associ ad una più elevata tossicità gastrointestinale, endocrina e cutanea, rispetto a un trattamento con anti-PD-1 o anti-PD-L; di contro quest'ultimi

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

donatello.m.delcuratolo@gmail.com

Revisore: Francesco Passiglia, Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

correlano più frequentemente con *fatigue* e polmonite immuno-relata.⁴

Il tempo mediano di insorgenza della ICI-P è di circa 2,5⁵ mesi dall'avvio del trattamento immunoterapico, ma tende a essere più precoce in caso di trattamento combinato (associazione di immunoterapici o combinazioni chemio-immunoterapiche) e nei pazienti affetti da tumore del polmone.

Condizioni cliniche scadute (PS ECOG ≥ 2), patologie polmonari come la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), patologie reumatologiche, abitudine tabagica, precedente trattamento con radioterapia, sono tutti fattori potenzialmente condizionanti sia il rischio di sviluppo che il grado di severità della polmonite immuno-relata, sebbene una correlazione certa non sia stata stabilita per alcuno di essi.

Nel 30% dei casi la ICI-P è asintomatica alla diagnosi (grado 1) con riscontro occasionale *imaging* alla TC di ristadiazione. Nella maggior parte dei casi l'esordio è caratterizzato, in ordine di frequenza, da dispnea (41-80%), tosse (20-53%), dolore toracico (7%)¹, mentre ipossia o insufficienza respiratoria acuta si presentano, rispettivamente, nel 38% e 30% dei casi¹; meno di un terzo dei pazienti presenta febbre. In alcune pubblicazioni viene descritta una concomitanza con altro evento avverso di tipo autoimmune in più del 50% dei casi.¹

Al momento della comparsa della sintomatologia, nel sospetto di polmonite immuno-relata, è indicato sottoporre il paziente a indagine TC ad alta risoluzione.

È importante sottolineare che le caratteristiche radiologiche della polmonite da ICI non sono patognomoniche. Nello studio condotto da J. Naidoo nel 2016 e pubblicato sul Journal of Clinical Oncology sono stati descritti i *pattern* radiologici di

presentazione: opacità a vetro smerigliato (37%), polmonite organizzata criptogenetica (19%), polmonite interstiziale (22%) e polmonite da ipersensibilità (7%). Nel restante 15% dei casi non è stato possibile identificare un quadro radiologico caratterizzante (Tabella 1).²

L'aspecificità dei sintomi e la mancanza di un fenotipo radiologico peculiare impongono una diagnosi differenziale con diverse condizioni patologiche, tra cui la pseudo-progressione, l'iper-progressione, l'infezione e l'edema polmonare cardiogeno. A partire dal grado superiore o uguale a 2 andrebbero eseguite indagini microbiologiche di base per escludere possibili sovrainfezioni (tampone nasale, esame colturale dell'escreato, emocolture, urinocoltura, ematochimici comprensivi di procalcitonina, BNP e beta-glucano). È consigliato inoltre effettuare prove di funzionalità respiratoria e confrontarle con le basali pretrattamento (ove disponibili) tenendo in considerazione il caratteristico *pattern* restrittivo che questo tipo di tossicità può comportare a livello polmonare. In linea generale, la biopsia polmonare non è necessaria per la corretta gestione del paziente; tuttavia, tale procedura risulta essere utile in caso di dubbi radiologici, in particolare per escludere un'infezione acuta o un quadro di diffusione lepidica o linfagittica di NSCLC. In rari casi si rende necessario fare ricorso a una chirurgia toracoscopica video-assistita.⁵

La gestione clinica della polmonite immuno-relata dipende dal grado di severità della stessa (Tabella 2, Figura 1).⁴

Nel paziente asintomatico (grado 1) è consentita la prosecuzione del trattamento sotto stretto monitoraggio clinico-strumentale. La sospensione dell'immunoterapico può essere riservata a chi presenta

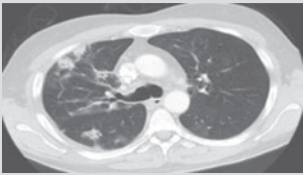
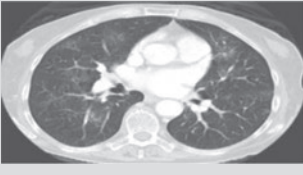
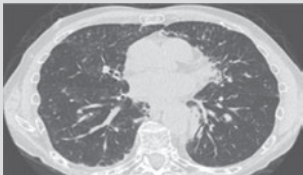
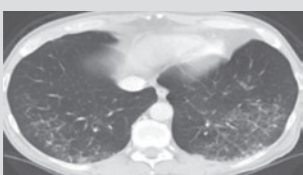
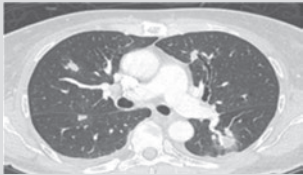
SOTTOTIPI RADIOLOGICI	IMMAGINE RAPPRESENTATIVA	DESCRIZIONE
Tipo polmonite criptogenica organizzata (19%)		Aree di consolidamento parenchimale isolate o confluenti, con o senza broncogramma aereo a distribuzione prevalentemente periferica o subpleurica.
Opacità <i>ground glass</i> (37%)		Aree focali di aumentata attenuazione, trama broncovascolare preservata
Interstiziale (22%)		Incremento della trama interstiziale, ispessimento dei setti interlobari, infiltrazione peribroncovascolare, reticolazioni subpleuriche, <i>pattern</i> a nido d'ape nei casi severi
Ipersensibilità (7%)		Noduli centrolobulari, aspetto simil-bronchiolitico, micronodularità ad albero in fiore
Polmonite non altrimenti specificata (15%)		Non chiaramente inquadrabile negli altri sottotipi

Tabella 1. Caratteristiche radiologiche della polmonite associata a inibitori dei *checkpoint* immunitari stratificata in cinque diversi fenotipi (tradotta da Naidoo et al. 2017²).

fattori che possano predisporre allo sviluppo di insufficienza respiratoria o nel caso in cui l'infiltrato flogistico polmonare sia esteso a più di un lobo o interessi più del 25% dell'intero parenchima.^{4,5}

Nel paziente sintomatico (grado 2) sono indicati: la sospensione del trattamento in atto e l'avvio di una terapia steroidea orale con prednisone o equivalenti al dosaggio di 1 mg/kg/die e di antibioti-

GRADO	G1	G2	G3	G4
SINTOMATOLOGIA E GESTIONE	Asintomatica; coinvolge un lobo o il 25% del parenchima; solo osservazione clinico-diagnostica; intervento non indicato	Sintomatica; interessa più di un lobo o il 25-50% del parenchima; indicato intervento medico; limitazione nelle ADL strumentali	Sintomi severi; coinvolge tutti i lobi o > 50 % del parenchima; limitazione nelle ADL primarie; indicata ossigenoterapia e ospedalizzazione	Compromissione respiratoria potenzialmente letale; indicato intervento urgente (es. intubazione, tracheostomia)

Tabella 2. Classificazione della gravità della polmonite secondo le linee guida ASCO 2018; ADL = *activity of daily life* (mod. da AIOM 2019⁴).

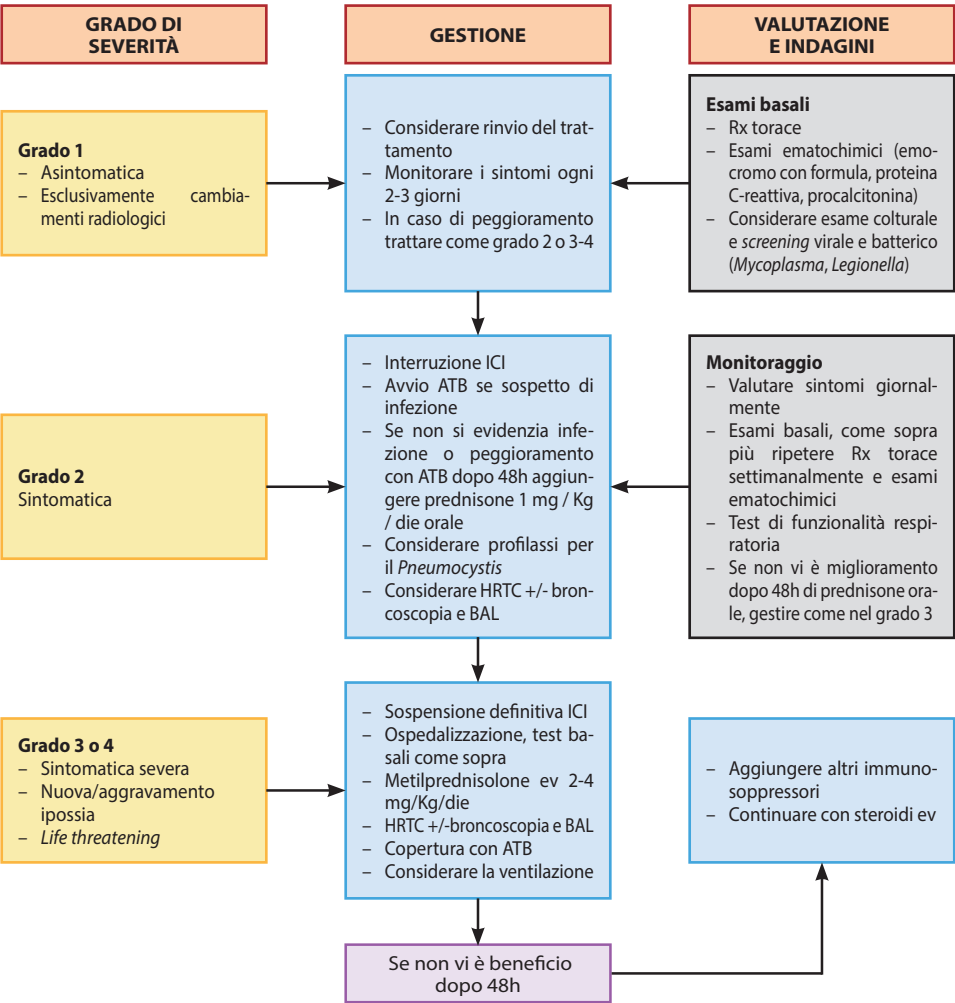


Figura 1. *Management* della polmonite da inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) secondo il grado di severità (tradotta da Haanen et al., 2017⁵).

coterapia empirica. Il *tapering* dello steroide va eseguito in non meno di 4-6 settimane a partire dalla remissione clinica.^{4,5}

Nel paziente con sintomi severi che necessita di ossigenoterapia (grado 3) e in coloro che presentano una compromissione respiratoria potenzialmente letale (grado 4) è indicata una gestione intraospedaliera con l'avvio di una terapia steroidea per via sistemica con metilprednisolone o equivalenti al dosaggio di 2-4 mg/kg/die con sospensione definitiva del trattamento immunoterapico. Il *tapering* dello steroide va condotto in non meno di 4-8 settimane.⁴ Qualora il quadro non migliorasse dopo 48h di trattamento e in tutti i casi steroide-resistenti si dovrebbero associare altri farmaci immunosoppressori di secondo livello, quali infliximab (5 mg/kg/die) o micofenolato mofetile (1g ev x2/die) o ciclofosfamide (per 5 giorni) o immunoglobuline ev (2 g/kg per 5 giorni).^{4,5} Questi ultimi farmaci non sono a oggi approvati in Italia in questo *setting* e il loro utilizzo è pertanto da considerarsi *off-label*⁵ (Tabella 2).⁴

Benché la ripresa dell'immunoterapico dopo lo sviluppo di una polmonite di grado ≤ 2 sia contemplata dalle linee guida, tale scelta non è univocamente condivisa. Malgrado i pochi dati a nostra disposizione, alcune serie registrano un tasso di recidiva del ICI-P pari al 25% dopo la ripresa del trattamento immunoterapico, che, nella maggior parte dei casi, risulta nuovamente gestibile con terapia steroidea orale.¹ Per tali motivi, la reintroduzione del *checkpoint* inibitore dovrebbe essere considerata solo in caso di completa risoluzione del quadro polmonare e, comunque, accuratamente discussa con il paziente.

Le attuali conoscenze sulla ICI-P hanno consentito di acquisire una maggiore consapevolezza di tale evento avverso, mi-

gliorandone la gestione clinica. Tuttavia, aspetti quali la completa caratterizzazione delle manifestazioni cliniche, i meccanismi biologici patogenetici sottostanti, i fattori di rischio, nonché la sicurezza di un'eventuale ripresa del trattamento immunoterapico, rimangono ancora oggi controversi e pertanto oggetto di studio. L'estensione delle indicazioni immunoterapiche, anche a *setting* diversi da quello metastatico, aumenterà inevitabilmente l'incidenza delle polmoniti immuno-relate, per cui sarebbe auspicabile l'avvio di studi sistematici estesi a tutta la popolazione in corso di trattamento.

Bibliografia

- 1) CADRANEL J, CANELLAS A, MATTON L, ET AL. *Pulmonary complications of immune checkpoint inhibitors in patients with nonsmall cell lung cancer*. Eur Respir Rev 2019;28(153). pii: 190058.
- 2) 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.
- 3) 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;152:271-81.
- 4) AIOM. *Linee guida. Gestione della tossicità da immunoterapia* 2019.
- 5) 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;28(Supplement 4):iv119-42.