

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DOTTORATO DI RICERCA IN
MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE
CURRICULUM IN SCIENZE MEDICHE TRASLAZIONALI

XXXVII Ciclo
(Anni 2021-2024)

Coordinatore: Prof. Francesco Beguinot

TESI DI DOTTORATO

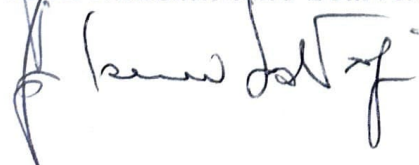
TITOLO

**EVENTI AVVERSI IMMUNO-CORRELATI:
ASSOCIAZIONI CLINICHE E CLASSIFICAZIONE DELLE
TOSSICITA' CUTANEE**

TUTOR/RELATORE

Chiar.mo

Prof. Massimiliano Scalvenzi



CANDIDATO

Dott. Davide Fattore

INDICE

CAPITOLO 1: L' IMMUNOTERAPIA	3
1.1 INTRODUZIONE.....	3
1.2 INIBITORI DI CTLA-4 (IPILIMUMAB).....	5
1.3 MECCANISMO D'AZIONE	6
1.4 PROFILO DI SICUREZZA.....	7
1.5 INIBITORI PD-1/PDL-1	8
1.6 MECCANISMO D'AZIONE	12
1.7 PROFILO DI SICUREZZA.....	13
 CAPITOLO 2: REAZIONI AVVERSE CUTANEE IN CORSO DI IMMUNOTERAPIA	 15
2.1 ERUZIONE MACULO-PAPULARE.....	16
2.2 PRURITO.....	17
2.3 DERMATITE LICHENOIDE.....	18
2.4 VITILIGINE	19
2.5 PSORIASI.....	20
2.6 PEMFIGOIDE BOLLOSO.....	22
2.7 DERMATITE ECZEMATOSA.....	23
2.8 ERITEMA POLIMORFO, SINDROME DI STEVENS JOHNSON, NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA.....	24
 CAPITOLO 3: EVENTI AVVERSI IMMUNO-CORRELATI: ASSOCIAZIONI CLINICHE E CLASSIFICAZIONE DELLE TOSSICITA' CUTANEE.....	 26
3.1 OBIETTIVO	26
3.2 MATERIALI E METODI	26
3.3 RISULTATI	27
3.4 TOSSICITA' CUTANEE.....	29

3.5	TOSSICITA' CUTANEE NON COMUNI.....	30
3.6	GRADO DI GRAVITA'	30
3.7	ASSOCIAZIONI CLINICHE DI TOSSICITA' CUTANEA	31
3.8	DISCUSSIONE.....	33
3.9	CONCLUSIONI.....	34
	BIBLIOGRAFIA	36

CAPITOLO 1: L' IMMUNOTERAPIA

1.1 INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, il panorama del trattamento del cancro ha subito una trasformazione significativa, spostandosi da approcci convenzionali come chirurgia, chemioterapia e radioterapia verso strategie più innovative che sfruttano il sistema immunitario del paziente. L'immunoterapia, un metodo all'avanguardia volto a potenziare o ripristinare la risposta immunitaria contro il cancro, è emersa come una promettente frontiera nella ricerca e nel trattamento oncologico. Questa tesi esplora i meccanismi, le applicazioni, le prospettive future e gli effetti collaterali dell'immunoterapia nella lotta contro il cancro, evidenziando il suo potenziale di rivoluzionare gli esiti clinici ma allo stesso tempo la necessità di un approccio multidisciplinare nella gestione del paziente.

Il cancro, una delle principali cause di morbidità e mortalità a livello mondiale, scaturisce da una complessa interazione di fattori genetici, ambientali e immunologici. I trattamenti tradizionali spesso affrontano sfide significative, tra cui l'eterogeneità tumorale, i meccanismi di resistenza e gli effetti collaterali severi. Al contrario, l'immunoterapia offre un approccio più mirato, utilizzando agenti come gli inibitori dei checkpoint immunitari per attivare e dirigere specificamente il sistema immunitario contro le cellule tumorali.

Recenti progressi nella comprensione dell'immunologia tumorale hanno chiarito i modi in cui le cellule cancerose eludono la rilevazione immunitaria. Questa conoscenza ha aperto la strada allo sviluppo di strategie terapeutiche innovative in grado di ripristinare la sorveglianza immunitaria e promuovere la regressione tumorale. Successi significativi in studi clinici hanno dimostrato il potenziale dell'immunoterapia di fornire risposte durevoli e migliorare i tassi di

sopravvivenza in pazienti con tumori precedentemente refrattari, ridefinendo così i paradigmi di trattamento.

La conoscenza dei meccanismi immunoregulatori nel microambiente tumorale è fondamentale per la gestione ed il trattamento delle malattie neoplastiche. Diversi tipi di cellule sono coinvolte nella risposta contro le cellule tumorali; in particolare, macrofagi, cellule dendritiche, linfociti *naïve*, linfociti B, linfociti T citotossici, linfociti T helper, cellule della memoria, linfociti T-reg, cellule soppressorie di derivazione mieloide (MDSC) e cellule stromali (1). Anche alcuni fattori immuni (come TGF- β e IFN-1) ed immunotossine sono implicate nella regolazione immunitaria oncologica (2, 3).

Le cellule tumorali possono eludere i meccanismi dell'immunosorveglianza attraverso processi genomici e pre-genomici. È quindi essenziale comprendere le interazioni tra la neoplasia e il sistema immunitario per identificare nuovi target terapeutici e strategie che possano contrastare la resistenza alla terapia attuale.

In quest'ottica, l'introduzione degli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) ha notevolmente arricchito le opzioni terapeutiche per i tumori. Sebbene la chemioterapia e la radioterapia siano ancora ampiamente utilizzate come trattamenti antitumorali, gli ICI sono considerati terapie di prima linea per varie neoplasie, come carcinomi del polmone, della mammella, del rene, della vescica, della cervice, del colon, il melanoma e i carcinomi spinocellulari (4). I checkpoint immunitari sono fondamentali per mantenere l'equilibrio nell'omeostasi immunologica, favorendo la tolleranza verso le molecole self, riuscendo, di volta in volta, ad attivare o ad inibire la risposta immune. Attualmente diversi ICI sono stati approvati dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti, miranti a tre checkpoint diversi: l'antigene 4 dei linfociti-T attivati CTLA-4 (ipilimumab), il sistema costituito da anti-programmed cell death protein 1 PD-1 (cemiplimab,

pembrolizumab e nivolumab) ed il suo ligando PDL-1 (atezolizumab, durvalumab e avelumab), tutti coinvolti nell'attivazione delle cellule T (5). CTLA-4 regola l'attività dei linfociti prevalentemente nelle fasi precoci della malattia tumorale, mentre PD-1 limita l'attività delle cellule T nel microambiente tumorale nelle fasi più avanzate della crescita della malattia.

Nonostante i riconosciuti benefici nel trattamento antitumorale, l'applicazione dell'immunoterapia non è priva di sfide. La variabilità nelle risposte dei pazienti, l'emergere di resistenze e gli eventi avversi legati all'immunità presentano ostacoli significativi che richiedono ricerca e innovazione continua. Gli ICI sono stati associati a numerosi e peculiari eventi avversi noti come *immune-related adverse events* (irAEs) (6).

Gli irAEs possono portare alla sospensione del trattamento e avere un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti. Diversi organi possono essere interessati, in particolare cute, tiroide, colon e polmone (Figura 1) e la gestione degli irAEs richiede spesso un approccio multidisciplinare (7-8). La cute rappresenta il bersaglio principale delle tossicità in corso di terapia, indipendentemente dal tipo di cancro, con una incidenza complessiva del 30%-40% dei casi per gli inibitori del PD-1/PDL-1 e del 50% per gli inibitori del CTLA-4 (4).

1.2 INIBITORI DI CTLA-4 (IPILIMUMAB)

Ipilimumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ completamente umano, con due catene pesanti e due catene leggere kappa legate tramite legami disolfuro (9). Ipilimumab è stato approvato inizialmente per il trattamento del melanoma avanzato non resecabile o metastatico (10) e successivamente per:

- Carcinoma a cellule renali;

- Carcinoma polmonare non a piccole cellule;
- Mesotelioma maligno della pleura;
- Carcinoma colon retto con deficit di riparazione del mismatch (dMMR) o elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H);
- Carcinoma a cellule squamose dell'esofago (OSCC).

1.3 MECCANISMO D'AZIONE

Ipilimumab agisce contro l'antigene-4 dei linfociti T citotossici (CTLA-4), bloccando i segnali inibitori generati attraverso il recettore, migliorando l'attivazione delle cellule T e favorendo un aumento della risposta antitumorale. In tal modo i linfociti T citotossici possono liberamente proliferare ed infiltrare il tumore (9, 10). La proteina 4 associata ai linfociti T citotossici (CTLA-4) è un recettore inibitorio appartenente alla sottofamiglia delle immunoglobuline CD28, espresso principalmente dalle cellule T. I suoi ligandi, CD80 e CD86, si trovano sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene e possono legarsi a CTLA-4 o CD28 determinando una risposta rispettivamente co-inibitoria o co-stimolatoria. CTLA-4 svolge un ruolo cruciale nel regolare l'omeostasi delle cellule T promuovendo la tolleranza. I meccanismi mediante i quali CTLA-4 esercita la sua funzione inibitoria possono essere di tipo intrinseco (agiscono direttamente sulle cellule T esprimenti CTLA-4) o estrinseco (coinvolgono cellule secondarie) (11). In condizioni fisiologiche, per attivare in modo specifico i linfociti T contro un antigene sono necessari due segnali. Il primo segnale è dato dall'interazione tra il peptide antigenico caricato su una molecola di classe I o II espresse sulle cellule presentanti l'antigene (APC) e il recettore delle cellule T. Il secondo segnale costimolatorio è ottenuto dall'interazione tra i recettori B7-1 e B7-2 conosciuti anche come CD80 e CD86 espresse sulle APC. Dopo l'attivazione le cellule T esprimono sulla superficie cellulare la molecola CTLA-4. Queste ultime si legano a B7-1 esercitando un'azione di inibizione dell'attivazione linfocitaria. Dato che

l'affinità del CTLA-4 per B7-1 è maggiore rispetto al CD28, CTLA-4 si lega principalmente quando i livelli di B7-1 sono bassi. CTLA-4 inibisce la risposta delle cellule T non solo interrompendo la relazione essenziale tra B7 e CD28, ma anche attraverso l'attivazione della proteina tirosin-fosfatasi (PTP); quest'ultima è una molecola di segnalazione che interviene nella regolazione di una varietà di processi cellulari, tra cui la crescita e la differenziazione cellulare, il ciclo mitotico e la trasformazione oncogenica. Ipilimumab si lega a CTLA-4 e blocca il suo legame con CD80 e CD86 sulle cellule presentanti l'antigene (APC) consentendo la costimolazione dei recettori CD28 sulle cellule T da parte delle APC CD80/86 e l'attivazione ottimale delle cellule T. Pertanto, mediante l'interazione tra l'anticorpo e il recettore, questo farmaco blocca i segnali inibitori generati dal recettore, migliorando l'attivazione delle cellule T e favorendo una risposta antiproliferativa più efficace (12).

1.4 PROFILO DI SICUREZZA

Gli irAEs di ipilimumab sono principalmente correlati all'attivazione della risposta immune contro i tessuti sani. I sintomi più comuni includono prurito, rash, diarrea, colite, vitiligine, epatite, uveite, endocrinopatie che coinvolgono l'ipofisi, la tiroide e la ghiandola surrenale. Tali irAEs vengono anche considerati indirettamente buoni marcatori di risposta alla terapia e nella maggior parte dei casi sono lievi (13). Le manifestazioni cutanee sono le più frequenti e si manifestano in circa il 43-45% dei pazienti (14, 15). Rash maculo-papulare e prurito sono gli eventi più comunemente osservati, seguiti da reazioni lichenoidi, psoriasi, rash acneiformi, vitiligine/vitiligo like lesions, pemfigoide bolloso, alterazioni ungueali e della mucosa orale ed ancora eritema multifome major, sindrome di Stevens Johnson (SSJ) e necrolisi epidermica tossica (NET) (16, 17). Gli effetti collaterali tendono ad essere più severi se il farmaco viene associato a nivolumab.

1.5 INIBITORI PD-1/PDL-1

Gli inibitori di PD-1 sono diventati farmaci di prima linea per l'immunoterapia di diverse neoplasie in stadio avanzato. PD-1 (Programmed Death-1) è un recettore presente sulla superficie delle cellule T, che svolge un ruolo chiave nella regolazione della risposta immunitaria. Quando PD-1 si lega ai suoi ligandi, PD-L1 e PD-L2, si verifica un'inibizione dell'attività delle cellule T, riducendo così la loro capacità di attaccare le cellule tumorali. Il capostipite di questa classe di farmaci è il nivolumab; ad esso hanno fatto seguito il pembrolizumab ed i più recenti antagonisti del ligando di PD-1, PDL-1, quali durvalumab, l'atezolizumab e l'avelumab (18).

Il **nivolumab** è un anticorpo monoclonale, interamente umano della classe IgG4, inibitore del checkpoint immunitario PD-1. Quando PD-1 si lega ai suoi ligandi, PD-L1 e PD-L2, si verifica una riduzione dell'attività delle cellule T, il che può portare a una soppressione della risposta immunitaria contro le cellule tumorali. Legandosi a tale bersaglio impedisce il legame PD-1 e PDL-1, ripristinando le risposte immunitarie antitumorali; pertanto, annulla l'inibizione delle cellule T mediata dal percorso PD-1 e riduce la polarizzazione dei linfociti T helper in linfociti T reg (19, 20).

Nivolumab è approvato per le seguenti indicazioni:

- Melanoma in stadio avanzato (non resecabile o metastatico) in prima linea e dopo precedente terapia, in monoterapia o in combinazione con ipilimumab;
- Carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico (NSCLC) sia in prima linea che nelle fasi successive.;
- Mesotelioma maligno della pleura non resecabile (MPM) in prima linea, in associazione ad ipilimumab;

- Carcinoma a cellule renali avanzato, in monoterapia dopo precedente terapia negli adulti. Nivolumab è inoltre approvato in associazione a ipilimumab per il trattamento in prima linea dei pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole;
- Linfoma di Hodgkin classico recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali e trattamento con brentuximab vedotin;
- Carcinoma squamoso della testa e del collo ricorrente o metastatico in monoterapia negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino;
- Carcinoma uroteliale localmente avanzato non resecabile o metastatico in monoterapia dopo fallimento di precedente terapia a base di platino;
- Carcinoma del colon-retto (CRC) con deficit di riparazione del mismatch (dMMR) o elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) in associazione ad ipilimumab dopo precedente chemioterapia a base di fluoropirimidina;
- Carcinoma a cellule squamose dell'esofago avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico con espressione tumorale PD-L1 $\geq$ 1% in prima linea, in associazione ad ipilimumab oppure in associazione a chemioterapia a base di fluoropirimidina e platino;
- Adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago avanzato o metastatico, esprimenti PD-L1 con CPS $\geq$ 5;
- Tumori solidi microsatelliti instabili (MSI-H): Trattamento di tumori solidi con instabilità microsatellitare.

Pembrolizumab è una IgG4 umanizzata, diretta contro il PD-1, proteina immuno-inibitoria implicata nella *downregulation* delle risposte immunitarie antitumorali (21, 22).

Pembrolizumab è stato approvato per le seguenti indicazioni:

- Melanoma avanzato non resecabile o metastatico, in monoterapia;

- Carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico in prima linea, in monoterapia in tumore esprimente PD-L1 con *tumour proportion score* (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK;
- Carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico in monoterapia in tumore esprimente 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 mirata prima di essere candidabili al trattamento con pembrolizumab);
- Linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario in monoterapia dopo trattamento con trapianto autologo di cellule staminali;
- Carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico in monoterapia dopo chemioterapia a base di platino;
- Carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico in monoterapia negli adulti che non sono eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino, il cui tumore esprime PD-L1 con $CPS \geq 10$;
- Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo metastatico o ricorrente non resecabile;
- Carcinoma a cellule renali avanzato in associazione ad axitinib, in prima linea;
- Carcinoma del colon- retto metastatico con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o con deficit di riparazione del mismatch (dMMR), in prima linea;
- Carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico esprimente PD-L1 con $CPS \geq 10$, in prima linea, in associazione a chemioterapia a base di platino e fluoropiridina;

- Adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico esprimente PD-L1 con $CPS \geq 1$;
- Carcinoma delle vie biliari localmente avanzato non resecabile o metastatico in prima linea, in associazione a gemcitabina e cisplatino.

Atezolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 diretto contro PD-L1 (23). Atezolizumab è stato approvato dall'AIFA per le seguenti indicazioni:

- Carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico in monoterapia in pazienti adulti, dopo una precedente chemioterapia contenente platino o che sono considerati non eleggibili al cisplatino ed il cui tumore presenta un'espressione $PDL1 \geq 5\%$;
- Carcinoma mammario triplo negativo non resecabile localmente avanzato o metastatico in associazione con nab-paclitaxel, i cui tumori presentano un'espressione di $PD-L1 \geq 1\%$ e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica;
- Carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico in monoterapia in pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia;
- Carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) in combinazione con carboplatino ed etoposide come trattamento di prima linea;
- Carcinoma epatocellulare (HCC) in combinazione con bevacizumab.

Durvalumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 ad alta affinità che si lega a PD-1 e CD80, bloccando PD-L1 ma non PD-L2 (24).

Durvalumab è stato approvato per le seguenti indicazioni:

- Carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o non resecabile, in monoterapia, in tumore esprimente $PD-L1 \geq 1\%$, la cui malattia non sia progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino;

- Carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o non resecabile, in associazione a tremelimumab e chemioterapia se si è diffuso in entrambi i polmoni e non presenta mutazioni nei geni EGFR o ALK;
- Carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso in associazione a chemioterapia con etoposide e carboplatino o cisplatino;
- Carcinoma epatocellulare avanzato o non resecabile in associazione a tremelimumab;
- Carcinomi delle vie biliari in associazione a chemioterapia;
- Carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico che presentano progressione della malattia durante o dopo la chemioterapia con platino.

Avelumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante IgG1 diretto contro il ligando del recettore di morte cellulare programmata (*Programmed cell Death*, PD) PD-L1 (25).

Avelumab è stato approvato per le seguenti indicazioni:

- Carcinoma metastatico di Merkel in monoterapia;
- Carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico in prima linea senza progressione dopo chemioterapia a base di platino;
- Carcinoma a cellule renali avanzato in prima linea in associazione con axitinib.

1.6 MECCANISMO D'AZIONE

PD-1 fa parte della famiglia di molecole CD28/proteina 4 associate ai linfociti T citotossici (CTLA-4) all'interno della superfamiglia delle immunoglobuline (Ig). È presente su cellule T, cellule B, cellule mieloidi, natural killer (26). PD-1 interagisce specificamente con i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2. PD-L1 è espresso sia sulle cellule ematopoietiche che non ematopoietiche e sulle cellule presentanti

l'antigene (APC), mentre PDL-2 si trova sui macrofagi e sulle cellule dendritiche dopo l'attivazione cellulare. Il legame tra PD-1 e i suoi ligandi inibisce l'attivazione delle cellule T mediata dal recettore delle cellule T (TCR). La costante presenza di antigeni che si verifica sia in caso di infezione virale cronica che di cancro, può portare ad una costante espressione del recettore PD-1 sulla superficie delle cellule, causando l'inibizione della risposta immunitaria e compromettendo la funzionalità cellulare. Diversi tipi di tumori presentano alti livelli di espressione di PD-L1, tra cui carcinoma polmonare non a piccole cellule, melanoma, carcinoma gastrico, epatocarcinoma, tumori cutanei, varie leucemie, mieloma multiplo (27). Questa frequente associazione suggerisce che il *pathway* PD-1/PD-L1 rappresenti un meccanismo comunemente sfruttato dalle neoplasie per sfuggire al controllo immunitario e proliferare. Gli effetti ottenuti dall'interazione PD-1/PD-L1 includono inibizione della proliferazione delle cellule T, sopravvivenza e produzione di sostanze citotossiche da parte di cellule tumorali e stimolazione della trasformazione delle cellule T CD4 in cellule T-reg. PD-1 è espresso in grande quantità di linfociti T presenti nel tumore (TILs) (28, 29).

Il blocco del segnale di PD-1 prevede la riattivazione dei linfociti T CD8, con l'obiettivo di permettere al sistema immunitario di ripristinare la propria capacità antitumorale promuovendo l'attacco nei confronti delle cellule maligne trasformate (30, 31).

1.7 PROFILO DI SICUREZZA

Gli inibitori di PD-1 e PD-L1 sono responsabili di numerosi irAEs anche gravi. Nei casi più lievi, tali reazioni possono essere gestite continuando la terapia o praticando una sospensione solo momentanea del trattamento accompagnato, ove necessario, a terapia corticosteroidica sino al rientro del quadro clinico,

laboratoristico o di diagnostica per immagini; invece, nei casi più gravi, in caso di pericolo per la salute del paziente o impatto significativo sulla qualità di vita può diventare necessaria l'interruzione permanente della terapia (31).

Nivolumab è responsabile di polmonite, colite, epatite, nefrite e disfunzione renale, endocrinopatie e reazione cutanee quali prurito, rash maculopapulare, reazione lichenoidale, vitiligo like lesions, pemfigoide bolloso, alopecia areata, alterazioni ungueali e della mucosa orale ed ancora eritema multifome major, sindrome di Stevens Johnson (SSJ) e necrolisi epidermica tossica (NET) (32).

Pembrolizumab è responsabile prevalentemente di endocrinopatie ed epatite. Sulla cute induce tossicità in maniera quasi sovrapponibile al nivolumab (33).

Atezolizumab è responsabile di polmonite, epatite, colite, ipotiroidismo o ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, ipofisite, diabete mellito di tipo 1, eruzioni cutanee (similmente agli altri ICI), sindrome miastenica/ miastenia grave, sindrome di Guillain-Barré, pancreatite e miocardite (23).

Durvalumab può associarsi a infezioni delle alte vie respiratorie, polmoniti (34) ipotiroidismo, dolore addominale, diarrea, eruzioni cutanee, prurito e piressia. Infezioni dentali, candidosi orale, influenza, ipertiroidismo, disfonia, aumento degli indici di danno epatico, dermatiti, sudorazioni notturne, mialgia, disuria, aumento della creatinina ematica, edema periferico sono meno comuni, ed altri come diabete mellito di tipo 1, nefriti, miositi, insufficienza surrenalica, diabete insipido, ipofisite, miocardite e polimiosite sono rari.

Avelumab si caratterizza per effetti avversi sovrapponibili agli altri ICI: enterocolite, dermatiti infiammatorie ed autoimmuni, endocrinopatie, polmonite, neuropatie, nefrite, epatite, affaticamento, mal di testa, dolore muscoloscheletrico, artralgia, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito, diminuzione dell'appetito, perdita di peso, febbre, tosse, dispnea, prurito ed eruzione cutanea (25).

Spettri così ampi di tossicità rendono indispensabile lo studio di questi farmaci ed un approccio multidisciplinare al malato oncologico che inizia l'immunoterapia.

CAPITOLO 2: REAZIONI AVVERSE CUTANEE IN CORSO DI IMMUNOTERAPIA

Lo sviluppo degli inibitori dei checkpoint immunologici rappresenta una delle principali innovazioni nella terapia oncologica. Nonostante il vantaggioso rapporto rischio/beneficio indotto da questi farmaci, essi presentano numerose tossicità cutanee dovute all'attivazione delle cellule T CD4⁺/CD8⁺. Le tossicità cutanee rappresentano, in tal senso, i più importanti irAEs, sia con gli agenti anti-CTLA-4, sia con i più recenti anti-PD-1/PD-L1. Tali eventi avversi si osservano in più di un terzo dei pazienti trattati, prevalentemente sotto forma di rash maculopapulare e prurito. Possono tuttavia verificarsi un'ampia gamma di altre reazioni dermatologiche come reazioni lichenoidi, psoriasi, vitiligine, pemfigoide bolloso, alopecia areata, alterazioni ungueali e della mucosa orale, così come eritema polimorfo, sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica. Si è inoltre osservato che l'uso combinato di anti-CTLA-4 ed anti-PD1 si correla con un rischio maggiore di sviluppare eventi avversi con più alta incidenza, precocità e gravità clinica rispetto all'impiego di singoli agenti in monoterapia. Un precoce riconoscimento ed un corretto management risultano imprescindibili per prevenire l'esacerbazione delle lesioni, per limitare i casi di interruzione di trattamento e per minimizzare l'impatto sulla qualità della vita (35).

La gravità della tossicità cutanea è classificata secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5 (CTCAEv5).

GRADO	GRAVITA'	BSA	TRATTAMENTO
Grado 1	Lieve	< 10 %	Nessuno
Grado 2	Moderato	10 - 30 %	Intervento locale/non invasivo
Grado 3	Severo	> 30 %	Ricovero ospedaliero
Grado 4	Pericolo di vita	Qualsiasi	Intervento urgente

Tabella 1. Classificazione della gravità degli eventi avversi cutanei da immunoterapia secondo Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5 (36)

2.1 ERUZIONE MACULO-PAPULARE

L'eruzione maculo-papulare rappresenta uno dei più comuni irAEs osservati in corso di immunoterapia. Circa il 49-68% dei pazienti trattati con agenti anti-CTLA-4 può sviluppare eruzione maculare di qualsiasi grado, rispetto al 20% dei pazienti trattati con agenti anti-PD1/PDL-1 (37).

Le lesioni insorgono di solito già dopo 3-6 settimane dalla dose iniziale anche se sono stati riportati casi con insorgenza molto precoce o più tardiva, anche dopo mesi dall'inizio della terapia (38). Si manifesta in maggioranza dei casi con multiple macule e chiazze eritematose associate a piccole papule, con fine desquamazione, talvolta confluenti in placche, che compaiono prevalentemente su tronco ed estremità mentre il viso è risparmiato (Figura 1). Occasionalmente sono state segnalate eruzioni nelle aree fotoesposte (39). Il rash è spesso pruriginoso ma può decorrere in maniera asintomatica. Altri segni e sintomi riferiti dai pazienti sono sensazione di bruciore, pizzicore e calore delle zone interessate. Può interessare vaste aree cutanee e talvolta rappresenta causa di sospensione della terapia antitumorale. Va segnalato che tossicità specifiche e malattie infiammatorie croniche cutanee possono avere esordio in pazienti oncologici in corso di immunoterapia come rash eritemato-desquamativo.



Figura 1. Eruzione maculo-papulare

Dal punto di vista istopatologico, il reperto più comune è rappresentato da una dermatite spongiosa con infiltrato linfocitario T perivascolare nel derma superficiale, che può estendersi all'epidermide ed accompagnarsi a necrosi dei cheratinociti e presenza di eosinofili variamente distribuiti.

La gestione dipende dalla gravità del rash. La gestione dell'eruzione maculare di grado 1 consiste nell'utilizzo di topici emollienti e corticosteroidi. Gli antistaminici orali vengono aggiunti nel grado 2. È possibile continuare il trattamento con immunoterapia fino al grado 2. Nella gestione del grado 3 è possibile usare corticosteroidi sistemici (39). Nel grado 4 la terapia antitumorale va sospesa in maniera permanente.

2.2 PRURITO

Il prurito è il secondo irAE cutaneo più comune associato agli ICI. L'incidenza complessiva del prurito è del 13-20%, con valore maggiore nei pazienti trattati con agenti anti-CTLA-4 e in terapia di combinazione (40). Può presentarsi isolato, in assenza di altre manifestazioni cutanee o tossicità o associarsi ad altri irAE dermatologici. Tale sintomo può variare in gravità, da lieve a debilitante, ed in localizzazione, da circoscritto a diffuso; quest'ultimo è riferito in media dall'1-3% dei casi totali. In genere si sviluppa in concomitanza di reazioni dermatologiche oggettive come ad esempio xerosi, eruzione maculo-papulare, lichen o psoriasi. Interessa prevalentemente il tronco, gli arti inferiori e gli avambracci. Il cuoio capelluto è spesso coinvolto, ma il viso, i palmi delle mani, le piante dei piedi ed i genitali sono generalmente risparmiati (41).

La gestione del prurito è basata principalmente su farmaci antistaminici orali come la cetirizina 10 mg o la loratadina 10 mg ed emollienti con o senza corticosteroidi topici. Nei casi severi è possibile utilizzare farmaci come il gabapentin o il pregabalin, l'omalizumab e i corticosteroidi orali (prednisone 0,5-

1 mg per Kg). Il prurito grave influisce sulla qualità della vita e talvolta richiede l'interruzione degli ICI (42).

2.3 DERMATITE LICHENOIDE

La dermatite lichenoidale rappresenta uno degli eventi avversi più diffusi con un'incidenza riportata dai vari autori dal 25% fino a quasi il 100%. Si riscontra maggiormente in seguito all'utilizzo di anti PD-1/PDL-1, sia da soli che in combinazione con anti-CTLA-4 (38). Il quadro clinico è variabile, dal tipico lichen planus a forme ipertrofiche, atrofiche, ulcerative, bollose o papulosquamose. Le lesioni si presentano sottoforma di papule eritematose e pruriginose o placche squamose, da eritematose a violacee con distribuzione localizzata o generalizzata (Figura 2). Interessano prevalentemente il tronco e le estremità, con possibile coinvolgimento palmoplantare, di unghie e mucose che vanno sistematicamente osservate durante l'esame clinico. Il prurito associato a queste lesioni può essere molto intenso e debilitante (43). La tossicità tende ad avere un esordio ritardato rispetto agli altri eventi avversi dermatologici immuno-correlati, a volte anche dopo mesi rispetto l'inizio della terapia. Le lesioni cutanee possono persistere anche dopo l'interruzione della terapia scatenante.



Figura 2. Papule poligonali purpuriche in corso di eruzione lichenoidale

La gestione si basa sull'impiego di corticosteroidi topici, fototerapia o acitretina. In aggiunta, per i casi pruriginosi, si può ricorrere ad antistaminici orali. Nei casi gravi è raccomandata l'interruzione dell'immunoterapia e l'utilizzo di farmaci come prednisone, oppure retinoidi (acitretina 1mg/kg) o metotressato (38, 44).

2.4 VITILIGINE

La vitiligine rappresenta una delle tossicità dermatologiche immunocorrelate più frequenti in corso di immunoterapia per il melanoma con un'incidenza dell'8,3% per il pembrolizumab e del 7,5% per il nivolumab. L'incidenza è significativamente inferiore con l'anti-CTLA-4 (38). La vitiligine indotta da ICI è un segno clinico favorevole nel melanoma avanzato (44). Le lesioni si possono manifestare in qualsiasi momento in corso di cura, con una media dopo circa 26 settimane dalla terapia. La vitiligine indotta da ICI si differenzia dalla vitiligine comune per la presenza di lesioni multiple puntiformi confluenti, spesso bilaterali e simmetriche (Figura 3). Insorgono prevalentemente sulle zone esposte al sole e non sono associate al fenomeno Koebner che normalmente caratterizza la vitiligine comune (45). Inoltre, si riscontra la depigmentazione concomitante di ciglia, sopracciglia e capelli e depigmentazione perinevica (fenomeno di Sutton) (44, 45).



Figura 3. Vitiligine in corso di immunoterapia per melanoma

Istologicamente si caratterizza per un infiltrato infiammatorio nel derma con una predominanza di cellule T e assenza di melanociti nell'epidermide (44).

Data la natura solo estetica della dermatosi e non rappresentando un pericolo per la salute generale del paziente, l'interruzione degli inibitori dei checkpoint immunitari a causa della vitiligine non è necessaria. La vitiligine può comunque persistere nonostante l'interruzione del trattamento e rappresentare causa di ridotta autostima, bassa qualità di vita. La ripigmentazione dopo l'interruzione è stata associata in diversi casi alla progressione della malattia o alla recidiva del tumore (38).

La gestione dei pazienti che sviluppano vitiligine in corso di immunoterapia è sovrapponibile a quello dei pazienti comunemente affetti da vitiligine (corticosteroidi topici, inibitori topici della calcineurina) ad eccezione della fototerapia con lampade UVB, che nei pazienti affetti da melanoma è controindicata per il rischio aumentato di insorgenza di tumori cutanei. La fototerapia è inoltre mal tollerata dai pazienti oncologici per la necessità di recarsi più volte alla settimana alla struttura ospedaliera di riferimento (38,45).

2.5 PSORIASI

La psoriasi rientra fra le tossicità più comuni indotte da ICI. Resta tuttavia ancora da stabilire l'incidenza con cui tale affezione si realizza. Sono state riportate sia esacerbazioni della psoriasi che psoriasi de novo. Si è osservato che la maggioranza dei casi riguardano pazienti con una anamnesi personale positiva per psoriasi. La psoriasi de novo è meno frequente ma comunque possibile e spesso con esordio più tardivo (38).

Le lesioni si manifestano dopo circa 5-12 settimane dall'inizio del trattamento. Clinicamente si manifestano con placche squamose ed eritematose dai bordi netti (Figura 4). Sono pruriginose, a volte dolenti; possono presentarsi con distribuzione focale oppure diffusa (44, 46).



Figura 4. Psoriasi in corso di immunoterapia

La presentazione tipica è quella della psoriasi volgare a placche, sebbene le varianti guttata, pustolosa, inversa e palmoplantare sono state descritte meno frequentemente (47).

Istologicamente presenta le stesse caratteristiche della psoriasi volgare presenti nella popolazione generale. È possibile riscontrare marcato ispessimento diffuso dell'epidermide (ipercheratosi), incremento delle divisioni mitotiche, paracheratosi, infiltrato infiammatorio nel derma (linfociti e monociti) e nell' epidermide (linfociti e polimorfonucleati), con tendenza a formare microascessi di Munro nello strato corneo (48).

Nella maggior parte dei casi, l'immunoterapia può essere mantenuta. La gestione del paziente si basa sull'impiego di trattamenti topici quali ad esempio, analoghi di vitamina D, l'associazione calcipotriolo e betametasone. In casi selezionati, si possono somministrare anche farmaci sistemici come l'acitretina, il prednisone e la terapia UVB a banda stretta (38, 49). Ancora dibattuto è l'uso di farmaci biologici per la psoriasi in corso di immunoterapia, in particolare i farmaci anti IL-23 (risarkizumab, guselkumab) per mancanza di dati sulla loro sicurezza nel lungo termine nei malati oncologici.

2.6 PEMFIGOIDE BOLLOSO

Il pemfigoide bolloso è la più frequente malattia bollosa che si associa alla immunoterapia. È maggiormente legato all'uso di anti PD-1/PD-L1. L'incidenza complessiva di dermatosi bollose è comunque bassa con agenti anti-PD-1/anti-PD-L1 ed è stimata essere circa l'1%, mentre l'incidenza riportata per i soli agenti anti-PD-L1 varia dal 1,3% a 5 % (4, 38).

Rappresenta una tossicità tardiva verificandosi da settimane a mesi (talvolta anche anni) dopo l'inizio della terapia antitumorale e può persistere anche dopo l'interruzione del farmaco.



Figura 5. Pemfigoide bolloso

Clinicamente si manifesta con una fase iniziale caratterizzata da rash maculopapulare non specifico, lesioni orticarioidi e papulose intensamente pruriginose. Dopo giorni o settimane insorgono le tipiche lesioni con bolle tese contenenti liquido sieroso o emorragico, che coinvolgono soprattutto tronco, estremità e, nel 10-30% dei casi, anche la mucosa orale (50) (Figura 5).

La gestione del PB si basa sull'impiego di corticosteroidi topici ad alta potenza (in alternativa tacrolimus per uso locale) o di corticosteroidi sistemici, in monoterapia o in combinazione con aziatropina in base al grado di severità. In off label può essere utilizzata la doxiciclina. Recentemente, è stato proposto l'uso di

rituximab, di omalizumab e di dupilumab. L'interruzione del trattamento è spesso necessaria nonostante la tossicità può persistere anche dopo la sospensione; la decisione di riprendere l'immunoterapia viene valutata caso per caso (51).

2.8 DERMATITE ECZEMATOSA

La dermatite eczematosa è un frequente irAE in particolare in seguito a trattamento con agenti anti-PD-1 (52). Si manifesta con eritema, vescicolazione, desquamazione e prurito (Figura 6). La dermatite eczematosa interessa principalmente le aree esposte a fattori irritanti, come mani, viso e collo (53).

È noto che gli eczemi sono più frequenti nei pazienti con cute xerotica, pertanto, l'asteatosi indotta dagli anticorpi anti-PD-1 è considerata come un importante cofattore nella patogenesi di tale condizione.



Figura 6. Dermatite eczematosa

La gestione si basa sull'utilizzo di emollienti, corticosteroidi topici o fototerapia. Il dupilumab è stato talvolta utilizzato *off-label* in forme gravi di dermatite eczematosa da immunoterapia approvato come trattamento della dermatite eczematosa da moderata a severa (54).

2.9 ERITEMA POLIMORFO, SINDROME DI STEVENS JOHNSON, NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA

Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) come la sindrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms; rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/Necrolisi Epidermica Tossica (NET) e la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) sono stati occasionalmente associati agli ICI. L'incidenza di SCAR rimane sconosciuta. Qualora un paziente sottoposto ad immunoterapia sviluppi un rash eruttivo e lamenti dolore intenso e/o sintomi sistemici, o se le lesioni diventano vescicolari con aree violacee o petecchie, è importante considerare la possibilità di EP o di SSJ/NET precoci.

- L'eritema polimorfo, soprattutto nella forma major legata a reazioni avverse ai farmaci, si manifesta con lesioni eritematose a "bersaglio" o ad "iride" che si trasformano in bolle, erosioni e croste, coinvolgendo sia cute che mucose e causando sintomi sistemici come febbre e prostrazione. In caso di eritema multiforme, è necessario interrompere l'immunoterapia e iniziare un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi. (55);
- La sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN) costituiscono reazioni avverse cutanee gravi. Si tratta di tossicità dermatologiche che possono essere pericolose per la vita. Sono correlate sia al blocco anti-CTLA-4 che a quello anti PD-1/PDL-1(56). In genere si manifestano dopo 1 -3 settimane dall'inizio della terapia. Si manifestano con febbre, malessere, anoressia seguite da eruzioni cutanee e mucose con formazione di bolle che insorgono su aree diffuse di eritema e che successivamente si distaccano dando luogo a necrosi epidermica e desquamazione, esponendo di fatto il paziente ad elevato rischio di complicanze, quali la sepsi o squilibrio idroelettrolitico, che possono anche portare ad exitus. Le due condizioni sono verosimilmente da considerare unitariamente. La differenza riguarda l'estensione delle lesioni cutanee: se

è interessato meno del 10% della superficie corporea, si tratta di sindrome di Stevens-Johnson, mentre se coinvolge più del 30% si parla di necrolisi epidermica tossica. Se il distacco si verifica tra il 10% e il 30%, si verifica un sovrapporsi tra le due condizioni. Le lesioni iniziali sono macule che si estendono, si uniscono e si trasformano in bolle flaccide rilevate. Queste bolle possono espandersi quando si applica una trazione laterale (segno di Nikolski) e possono poi ulcerarsi formando croste. La sindrome di Stevens-Johnson coinvolge principalmente la cute del volto, la regione labiale, le mucose orali, genitali e soprattutto oculari, con il rischio di sviluppare lesioni corneali e cheratiti. La sospensione definitiva dell'ICI è imperativa (57). Il pilastro della gestione richiede una terapia di supporto intensiva in regime di ospedalizzazione che assicuri l'equilibrio dei liquidi e degli elettroliti, riducendo al minimo i rischi di infezioni grazie alla cura delle ferite e all'uso di antibiotici topici o sistemici (58).

CAPITOLO 3: EVENTI AVVERSI IMMUNO-CORRELATI: ASSOCIAZIONI CLINICHE E CLASSIFICAZIONE DELLE TOSSICITA' CUTANEE

3.1 OBIETTIVO

Lo scopo della ricerca è la valutazione epidemiologica e clinica degli eventi avversi dermatologici immuno-correlati in pazienti oncologici in terapia con inibitori dei checkpoint immunitari.

3.2 PAZIENTI E METODI

È stato condotto studio internazionale, multicentrico, retrospettivo di coorte su pazienti oncologici che hanno sviluppato irAE cutanei durante la terapia con ICIs. Hanno partecipato undici unità di onco-dermatologia e dermatologia provenienti da Grecia (tre), Italia (quattro), Spagna (tre) e Argentina (uno). L'analisi dei dati è basata sui tassi e sulle caratteristiche di base di tutte le tossicità cutanee e la determinazione di eventuali associazioni è stata eseguita utilizzando modelli univariati e multivariati. I farmaci inclusi in questo studio sono stati anti- CTLA 4 (ipilimumab), anti-PD-1 (pembrolizuma e nivolumab) e anti PDL-1 (atezolizumab, avelumab e durvalumab). I regimi terapeutici e i dosaggi hanno seguito gli schemi stabiliti dalla European Medicines Agency (EMA) per il trattamento delle neoplasie maligne. La valutazione della severità delle tossicità è basata sul CTCAE version 5.

Per ciascun paziente sono stati registrati i seguenti dati:

1. Età
2. Sesso
3. Malattia neoplastica
4. Farmaco

5. Trattamenti combinati
6. Numero di tossicità cutanee
7. Tipo di tossicità cutanee
8. Numero dosi di ICI fino alla comparsa dell'evento avverso.

Analisi Statistica: È stata condotta un'analisi descrittiva per calcolare la media e la deviazione standard (DS) di ciascuna variabile continua, insieme alle frequenze delle variabili categoriali. Per esaminare le diverse associazioni tra tossicità, sono state eseguite analisi di regressione logistica multinomiale univariata e multivariata, confrontando una tossicità di riferimento con altre. Il prurito, essendo il sintomo più frequentemente riportato in letteratura, è stato selezionato come indice di tossicità. Alcuni pazienti hanno sviluppato due o più tossicità cutanee, per cui nelle analisi multinomiali è stata inclusa una nuova variabile riferita a tossicità multiple. Il numero di dosi, la patologia oncologica primaria, il tipo di ICI somministrato e la eventuale combinazione con altri farmaci sono state considerate come variabili indipendenti. L'età e il sesso non sono stati inclusi nel modello multivariato, poiché non è stata riscontrata alcuna associazione significativa né nell'analisi descrittiva multinomiale né in quella univariata. Tutti i test statistici erano a due code e il livello di significatività imposto a $\alpha=0,05$. L'analisi dei dati è stata effettuata usando SPSS Statistics per Windows, versione 25-0.

3.3 RISULTATI

Sono stati arruolati 762 pazienti con patologia neoplastica e trattati con ICI. Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione sono riportate in tabella 2. Si trattava di 466 maschi (61,1%) e 296 femmine (38,9%), con età media di 66.3 e 61.8 anni rispettivamente.

La patologia oncologica più comune è stata il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) (385 pazienti, 50,6%) seguito da melanoma (199 pazienti, 26,1%), carcinoma a cellule renali (39 pazienti, 5,1 %), carcinoma uroteliale (34 pazienti, 4,5%), carcinoma squamo-cellulare del distretto testa-collo (27 pazienti, 3,5%), epatocarcinoma (21 pazienti, 2,8%), linfoma di Hodgkin (6 pazienti, 0,8%), carcinoma a cellule di Merkel (5 pazienti, 0,7%).

In totale, 625 pazienti (82,1%) hanno ricevuto ICI in monoterapia e 136 pazienti (17,9%) hanno ricevuto una terapia combinata, inclusa l'immunoterapia in combinazione, la terapia ICI più chemioterapia o il trattamento ICI più un inibitore della tirosin-chinasi.

NUMERO DI PAZIENTI	762
Età (Anni)	64,5
Maschio	66,3
Femmina	61,8
Valori Mancanti, n (%)	33 (4,3%)
SESSO, n (%)	
Maschio	466 (61,1%)
Femmina	296 (38,9%)
NUMERO DI DOSI PER EVENTO AVVERSO	6,7
Valori mancanti, n (%)	27 (3,5%)
CANCRO PRIMARIO, n (%)	
Carcinoma polmonare non a piccole cellule	385 (50,6%)
Melanoma	199 (26,1%)
SCC testa e collo	27 (3,5%)
Carcinoma a cellule renali	39 (5,1%)
Carcinoma uroteliale	34 (4,5%)
Linfoma di Hodgkin	6 (0,8%)
Carcinoma a cellule di Merkel	5 (0,7%)
Carcinoma epatocellulare	21 (2,8%)
Altri	45 (5,9%)
Valori mancanti	1 (0,1%)
IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR (ICI), n (%)	
Anti – CTLA4	20 (2,6%)
Anti – PD1	581 (76,2%)
Anti – PD-L1	109 (14,3%)
Anti – CTLA4 + anti PD-1 o anti PD-L1	52 (6,9%)
TERAPIA COMBINATA, n (%)	
Monoterapia	625 (82,1%)
Immunoterapia	52 (6,9%)
Chemioterapia	57 (7,5%)

Inibitore della Tirosina-Chinasi	27 (3,5%)
Mancante	1 (0,1%)
TOSSICITA' CUTANEE, n (%)	
TOTALE	993 (100%)
Dermatite eczematosa	150 (19,7%)
Eruzione maculare	161 (21,1%)
Psoriasi	175 (23%)
Dermatite lichenoidale	83 (10,9%)
Prurito	171 (22,4%)
Vitiligine	46 (6%)
Pemfigoide bolloso	29 (3,8%)
Altre	178 (23,4%)
CLASSIFICAZIONE, n (%)	
TOTALE	967 (100%)
Grado 1	453 (46,8%)
Grado 2	370 (38,3%)
Grado 3	140 (14,5%)
Grado 4	4 (0,4%)
Mancante	26 (2,6%)

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati (62)

3.4 TOSSICITA' CUTANEE

Durante il ciclo di trattamento, 565/762 (74,1%) pazienti hanno sviluppato una singola tossicità cutanea e 197/762 (25,9%) più di una. In totale si sono evidenziate 993 reazioni; in 967 (97,38%) è stato possibile stabilire il livello di gravità. Le tossicità cutanee si sono sviluppate dopo un numero medio di 6,7 dosi di farmaco. In totale, sono state rilevate 40 diverse tipologie.

La diagnosi clinica è stata confermata tramite esame istologico in 207 casi (21%). La psoriasi e il prurito rappresentano le tossicità più frequenti (175 pazienti, 23,0% e 171 pazienti, 22,4%), seguite da rash maculo-papulare (161 pazienti, 21,1%), dermatite eczematosa (150 pazienti, 19,7%), eruzione lichenoidale (83 pazienti, 10,9%), vitiligine (46 pazienti, 6%) e pemfigoide bolloso (29 pazienti, 3,8%). Un totale di 178 pazienti (23,4%) ha sviluppato irAE cutanei meno tipici o frequenti (formando il gruppo delle tossicità cosiddette “non comuni”).

3.5 TOSSICITA' CUTANEE NON COMUNI

178 (23,4%) casi hanno presentato tossicità non comuni, in particolare:

- eruzione acneiforme: 27 (2,72%)
- reazione granulomatosa: 9 (0,9%)
- alopecia: 14 (1,4%)
- reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS): 4 (0,4%)
- sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN): 4 (0,4%)
- malattie autoimmuni 22 (2,2%) di cui:
 - lupus eritematoso cutaneo: 4 (0,4 %)
 - dermatomiosite: 5 (0,5 %)
 - reazioni simili alla sclerodermia: 6 (0,6%)
 - vasculite: 7 (0,7%).

Queste reazioni si sono riscontrate in pazienti che avevano ricevuto una monoterapia anti PD-1, una anti PDL-1 oppure due trattamenti combinati con anti CTLA-4 e anti PD-1. Si sono presentate precocemente dopo un numero mediano di 3 dosi sia per la DRESS sia per la SJS/TEN.

3.6 GRADO DI GRAVITA'

La gravità di ogni singola tossicità cutanea si è basata sulla classificazione *Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5* (CTCAEv5) ed è stata classificata come (36) Tabella 1):

- grado 1, lieve, con coinvolgimento < 10% della superficie cutanea (*body surface area*, BSA)
- grado 2, moderato, con coinvolgimento BSA 10 - 30%
- grado 3, grave, con coinvolgimento BSA >30%
- grado 4, conseguenze gravissime che necessitano di intervento urgente.

Il prurito è stato classificato a seconda della gravità come:

- grado 1: lieve o localizzato
- grado 2: associato a lesioni da grattamento
- grado 3: diffuso e costante che limita la qualità di vita del paziente.

I dati riguardanti la gravità di tossicità cutanea sono stati riportati per 967 irAE; in particolare:

- Grado 1: 453 (46.8%);
- Grado 2: 370 (38.3%);
- Grado 3: 140 (14.5%);
- Grado 4: 4 (0.5%).

3.7 ASSOCIAZIONI CLINICHE DI TOSSICITA' CUTANEA

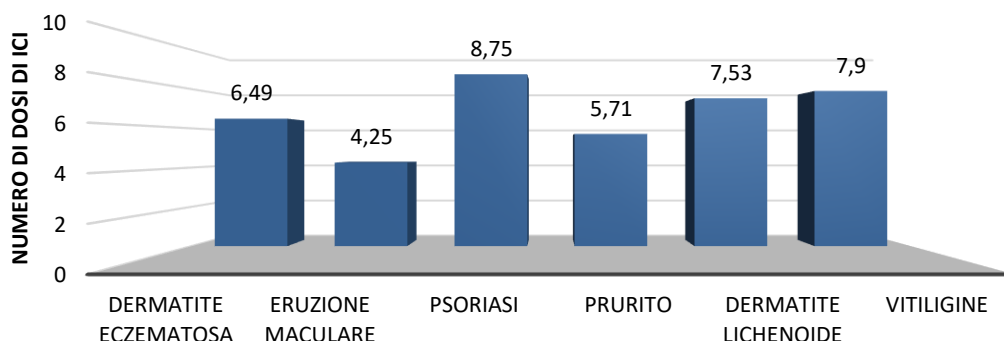


Figura 7. Numero medio di dosi di ICI somministrate prima della comparsa delle tossicità cutanee

È stata praticata una analisi per valutare il tempo di insorgenza degli irAE in relazione con il numero medio di somministrazioni di ICI (Figura 7).

L'**eruzione maculare** si è sviluppata più precocemente rispetto ad altre tossicità, dopo una media di 4,25 somministrazioni ed è stata l'irAE cutaneo più frequente

nei pazienti con melanoma. È stato riscontrato nel 32% dei pazienti con melanoma (64/199 pazienti).

Il **prurito** si è sviluppato dopo un numero medio di dosi pari a 5,71 e ha rappresentato l'irAE cutaneo più frequente nei pazienti con carcinoma renale. È stato riscontrato nel 38% dei pazienti con carcinoma renale (15/39 pazienti).

La **psoriasi** si è sviluppata tardivamente rispetto alle altre tossicità, dopo un numero medio di dosi pari a 8,75 e rappresenta l'irAE cutaneo più frequente nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule. È stato riscontrato nel 28,8% (111/385 pazienti).

La **dermatite eczematosa** si è sviluppata dopo un numero medio di dosi pari a 6,49.

La **vitiligine** si è sviluppata dopo un numero medio di dosi pari a 7,9.

La **dermatite lichenoide** si è sviluppata dopo un numero medio di dosi pari a 7,53.

Analisi multinomiale:

Analisi univariata

- L'eruzione maculare (odds ratio [OR] 3.10, intervallo di confidenza al 95% [IC] 1.37–6.93, $P = 0.006$), la vitiligine (OR 44, IC 95% 9.02–222, $P < 0.001$) e molteplici tipi di tossicità cutanea (OR 3.99, IC 95% 1.76–9.01, $P < 0.001$) si sono sviluppate più frequentemente nei pazienti con melanoma che hanno ricevuto ICI in monoterapia, rispetto ai pazienti con NSCLC, entrambi in confronto al prurito.
- La psoriasi si è verificata in misura minore rispetto al prurito nei pazienti che hanno ricevuto la terapia anti-PD-L1 mentre nei pazienti che hanno ricevuto anti PD-1 la psoriasi si è riscontrata in misura maggiore rispetto al prurito (OR 0.41, IC 95% 0.18–0.89, $P = 0.02$; e OR 0.40, IC 95% 0.17–0.96, $P = 0.04$, rispettivamente).
- L'eruzione maculare si è presentata meno frequentemente del prurito nei pazienti che hanno ricevuto una combinazione di immunoterapia e

chemioterapia rispetto alla monoterapia ICI (OR 0.36, IC 95% 0.14–0.93, $P = 0.03$).

Analisi multivariata

- I pazienti trattati con una combinazione di ICI e chemioterapia hanno sviluppato meno frequentemente dermatite eczematosa (OR 0.24, IC 95% 0.07–0.78, $P = 0.02$), psoriasi (OR 0.08, IC 95% 0.02–0.31, $P < 0.001$) e dermatite lichenoidale (OR 0.15, IC 95% 0.03–0.77, $P = 0.02$) rispetto al prurito.
- Tra i pazienti con eruzione maculare, vitiligine o tossicità cutanea multipla, i pazienti hanno ricevuto ICI più frequentemente per il melanoma che per il NSCLC, in un modello multivariato. Per quanto riguarda il tipo di ICI, eruzione maculare (OR 0.11, IC 95% 0.01–0.76, $P = 0.02$) e vitiligine (OR 0.07, IC 95% 0.006–0.78, $P = 0.03$), entrambi rispetto al prurito, si sono verificate in misura minore nei pazienti trattati con anti-CTL4 rispetto a quelli in terapia con anti-PD-1.

3.8 DISCUSSIONE

Gli ICI come abbiamo visto nell'introduzione sono stati approvati per il trattamento di diverse patologie oncologiche. Circa il 30 -50% dei pazienti trattati con agenti anti-CTLA-4 o anti-PD-1/PD-L1 manifesta tossicità cutanee immuno-correlate (59, 60). In questo studio multicentrico retrospettivo è stata valutata l'incidenza e il tipo di tossicità cutanea nei pazienti oncologici in trattamento con ICI. Inoltre, è stato calcolato il numero medio di dosi di farmaco responsabile dell'insorgenza di ciascuna tossicità cutanea.

Nella nostra coorte, la psoriasi e il prurito sono stati gli irAE più frequenti, seguiti dalla eruzione maculare, dalla dermatite eczematosa, dalla vitiligine e dalle reazioni lichenoidi. Tuttavia, è stata segnalata anche una gamma notevolmente ampia di reazioni cutanee non comuni.

L'insorgenza delle reazioni avverse può manifestarsi dopo un ampio intervallo di tempo, fino a dopo 46 dosi; pertanto, è opportuno un monitoraggio continuo durante tutto il ciclo di trattamento; in letteratura sono riportate reazioni anche dopo l'interruzione degli ICI (60). L'analisi multinomiale ha evidenziato che alcuni tipi di tossicità erano più frequenti in specifiche neoplasie, con una predominanza di casi di melanoma tra coloro che hanno sviluppato eruzione maculare, vitiligine o tossicità cutanee multiple.

La tossicità cutanea ha determinato la interruzione della terapia in 33 dei 762 (4,3%) pazienti arruolati. La complessità e la varietà degli irAEs, insieme ai dati raccolti finora, giustificano l'urgente necessità di sviluppo di unità specializzate di dermato-oncologia per il trattamento di questi casi impegnativi (61).

I risultati della ricerca sono stati pubblicati sul British Journal of Dermatology nell'articolo "Clinical associations and classification of immune checkpoint inhibitors-induced cutaneous toxicities: A multicentric study from the EADV-Task Force of Dermatology for Cancer Patients." Br J Dermatol. 2022 Jul 21. doi: 10.1111/bjd.21781. PMID: 35861701 (62).

3.9 CONCLUSIONI

L'immunoterapia antitumorale rappresenta una delle più grandi rivoluzioni della medicina oncologica moderna. L'utilizzo di inibitori dei checkpoint immunitari ha dimostrato la capacità di riattivare il sistema immunitario ottenendo risposte durature in molti tipi di tumori. I risultati ottenuti finora hanno segnato un passo avanti significativo rispetto alle terapie convenzionali, come la chemioterapia e la radioterapia, che spesso presentano limitazioni in termini di efficacia a lungo termine e tossicità.

Nonostante questi progressi, permangono sfide importanti. La variabilità della risposta dei pazienti all'immunoterapia, la gestione delle tossicità immuno-

correlate e l'insorgenza di resistenze rappresentano criticità che devono essere affrontate. La ricerca attuale si sta concentrando sull'identificazione di biomarcatori predittivi di risposta e sulla combinazione di immunoterapia con altre modalità terapeutiche, come la chemioterapia, le terapie a bersaglio molecolare e la radioterapia, per potenziare ulteriormente l'efficacia del trattamento.

Le prospettive future dell'immunoterapia oncologica sono promettenti. Il miglioramento delle strategie di prevenzione e gestione delle tossicità immunitarie sarà cruciale per garantire un uso sicuro e ottimale di queste terapie innovative. Gli eventi avversi dermatologici immuno-correlati rappresentano spesso causa di riduzione della qualità di vita per i pazienti e di interruzione della terapia antitumorale. Sotto quest'ottica è sempre più evidente come sia fondamentale una stretta collaborazione fra oncologi e dermatologi sia per diagnosticare precocemente gli effetti collaterali e sia per impostare le terapie corrette per ogni singola tossicità (63).

BIBLIOGRAFIA

1. Kumar H, Bot A. In this issue: Role of immune cells, immune modulating factors and immunotoxins in cancer immunotherapy. *Int Rev Immunol*. 2017 4;36(4):205-206.
2. Jennifer J Hill, Tammy-Lynn Tremblay, Christiane Cantin, Maureen O'Connor-McCourt, John F Kelly and Anne EG Lenferink, Glycoproteomic analysis of two mouse mammary cell lines during transforming growth factor (TGF)-beta induced epithelial to mesenchymal transition, 7thspace.com, 8 2009.
3. Jablonska J, Leschner S, Westphal K, Lienenklaus S, Weiss S (April 2010). "Neutrophils responsive to endogenous IFN-beta regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model". *The Journal of Clinical Investigation*. 120 (4): 1151–1164.
4. Fattore D, Potestio L, Genco L, Pages C, Ortiz A, Fabbrocini G, Sibaud V. Autoimmune Skin Diseases and Immune Checkpoint Inhibitors. *Crit Rev Immunol*. 2022;42(3):11-22.
5. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol*. 2021 24;16:223-249.
6. Esfahani K, Elkrief A, Calabrese C, Lapointe R, Hudson M, Routy B, Miller WH Jr, Calabrese L. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020; 17(8):504-515.
7. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19(3):345-361.
8. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung DYM, Moy AP, Kern JA, Lacouture ME. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1255-1268.

9. Graziani G, Tentori L, Navarra P. Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. *Pharmacol Res.* 2012;65(1):9-22.
10. Patel SP, Woodman SE. Profile of ipilimumab and its role in the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:489-95.
11. Van Coillie S, Wiernicki B, Xu J. Molecular and Cellular Functions of CTLA-4. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1248:7-32.
12. Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 4:2-9.
13. Della Vittoria Scarpati G, Fusciello C, Perri F, Sabbatino F, Ferrone S, Carlomagno C, Pepe S. Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: management of adverse events. *Onco Targets Ther.* 2014 19;7:203-9.
14. Wolchock, J. D. et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 11, 155–164 (2010).
15. Hodi, F. S. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 363, 711–723 (2010).
16. Weber, J. S. et al. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J. Clin. Oncol.* 30, 2691–2697 (2012).
17. Lacouture, M. E. et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J. Am. Acad. Dermatol.* 71, 161–169 (2014).
18. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, Hosseini-Fard SR, Hosseini S, Sadeghirad H, Ladwa R, O'Byrne K, Kulasinghe A. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol.* 2022 24;29(5):3044-3060.
19. Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol.* 2015;11(9):1307-26.
20. Fulchiero E, Jimeno A. Nivolumab. *Drugs Today (Barc).* 2014; 50(12):791-802.

21. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother*. 2016 ;12(11):2777-2789.
22. Deeks ED. Pembrolizumab: A Review in Advanced Melanoma. *Drugs*. 2016;76(3):375-86.
23. Aleem A, Shah H. Atezolizumab. 2023 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
24. Mezquita L, Planchard D. Durvalumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(8):627-639.
25. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Avelumab. 2022 23.
26. Pesce S, Greppi M, Tabellini G, Rampinelli F, Parolini S, Olive D, Moretta L, Moretta A, Marcenaro E. Identification of a subset of human natural killer cells expressing high levels of programmed death 1: A phenotypic and functional characterization. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 ;139(1):335-346.e3.
27. Munari E, Mariotti FR, Quatrini L, Bertoglio P, Tumino N, Vacca P, Eccher A, Ciompi F, Brunelli M, Martignoni G, Bogina G, Moretta L. PD-1/PD-L1 in Cancer: Pathophysiological, Diagnostic and Therapeutic Aspects. *Int J Mol Sci*. 2021 12;22(10):5123.
28. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumor microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):467–77.
29. Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, et al. B7-H1 expression on non small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. *Clin Cancer Res*. 2004;10(15):5094–100.
30. Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(3):462-73.

31. Ruggiero R, Fraenza F, Scavone C, di Mauro G, Piscitelli R, Mascolo A, Ferrajolo C, Rafaniello C, Sportiello L, Rossi F, Capuano A. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Drug Reactions: Data From Italian Pharmacovigilance Database. *Front Pharmacol*. 2020 9;11:830.
32. Toi Y, Sugawara S, Kawashima Y, Aiba T, Kawana S, Saito R, Tsurumi K, Suzuki K, Shimizu H, Sugisaka J, Ono H, Domeki Y, Terayama K, Nakamura A, Yamanda S, Kimura Y, Honda Y. Association of Immune-Related Adverse Events with Clinical Benefit in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Oncologist*. 2018;23(11):1358-1365.
33. Brahmer JR, Long GV, Hamid O, Garon EB, Herbst RS, Andre T, Armand P, Bajorin D, Bellmunt J, Burtneess B, Choueiri TK, Cohen EEW, Diaz LA Jr, Shitara K, Kulkarni G, McDermott D, Shah M, Tabernero J, Vogel A, Zinzani PL, Jafari N, Bird S, Snyder E, Gause C, Bracco OL, Pietanza MC, Gruber T, Ribas A. Safety profile of pembrolizumab monotherapy based on an aggregate safety evaluation of 8937 patients. *Eur J Cancer*. 2024;199:113530.
34. Sato J, Nakano K, Shimizu T, Uchida M. Evaluation of Durvalumab-induced Lung Toxicity Using a Spontaneous Reporting Database. *Anticancer Res*. 2022 ;42(7):3575-3582.
35. Bhardwaj M, Chiu MN, Pilkhwal Sah S. Adverse cutaneous toxicities by PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: pathogenesis, treatment, and surveillance. *Cutan Ocul Toxicol*. 2022; 41(1):73-90.
36. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0.
37. Watanabe T, Yamaguchi Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol*. 2023 20;14:1071983.
38. Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, Fabbrocini G, Freites-Martinez A, Sollena P, Lacouture M, Kraehenbuehl L, Stratigos A, Peris K, Lazaridou E, Richert B, Vigaros E, Riganti J, Baroudjian B, Filoni A, Dodiuk-Gad R, Lebbé C,

- Sibaud V. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(3):332-350.
39. Collins LK, Chapman MS, Carter JB, Samie FH. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(2):125-128.
 40. Apalla Z, Papageorgiou C, Lallas A, Delli F, Fotiadou C, Kemanetzi C, Lazaridou E. Cutaneous Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Literature Review. *Dermatol Pract Concept*. 2021 29;11(1):e2021155.
 41. Phillips GS, Freites-Martinez A, Wu J, Chan D, Fabbrocini G, Hellmann MD, Lacouture ME. Clinical Characterization of Immunotherapy-Related Pruritus Among Patients Seen in 2 Oncodermatology Clinics. *JAMA Dermatol*. 2019 1;155(2):249-251.
 42. Kini SP, DeLong LK, Veledar E, McKenzie-Brown AM, Schaufele M, Chen SC. The impact of pruritus on quality of life: the skin equivalent of pain. *Arch Dermatol*. 2011; 147(10):1153-6.
 43. Tetzlaff MT, Nagarajan P, Chon S, Huen A, Diab A, Omar P, Aung PP, Torres-Cabala CA, Mays SR, Prieto VG, Curry JL. Lichenoid Dermatologic Toxicity From Immune Checkpoint Blockade Therapy: A Detailed Examination of the Clinicopathologic Features. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(2):121-129.
 44. Chen CH, Yu HS, Yu S. Cutaneous Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Review Article. *Curr Oncol*. 2022 18;29(4):2871-2886.
 45. Lommerts JE, Bekkenk MW, Luiten RM. Vitiligo induced by immune checkpoint inhibitors in melanoma patients: an expert opinion. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(8):883-888.

46. Nikolaou V, Sibaud V, Fattore D, Sollena P, Ortiz-Brugués A, et al. Immune checkpoint-mediated psoriasis: A multicenter European study of 115 patients from the European Network for Cutaneous Adverse Event to Oncologic Drugs (ENCADO) group. *J Am Acad Dermatol*. 2021 May;84(5):1310-1320. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33279646.
47. De Bock M, Hulstaert E, Kruse V, Brochez L. Psoriasis Vulgaris Exacerbation during Treatment with a PD-1 Checkpoint Inhibitor: Case Report and Literature Review. *Case Rep Dermatol*. 2018 9;10(2):190-197.
48. Suzuki M, Matsumoto S, Takeda Y, Sugiyama H. Systemic Psoriasiform Dermatitis Appeared after the Administration of Pembrolizumab. *Intern Med*. 2020 15;59(6):871-872.
49. Pach JJ, Mbonu N, Bhullar S, Cohen JM, Leventhal JS. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Psoriasis: Diagnosis, Management, and a Review of Cases. *Dermatol Clin*. 2024;42(3):481-493.
50. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, Busam K, Cunningham J, Page DB, Postow MA, Weinstein A, Lucas AS, Ciccolini KT, Quigley EA, Lesokhin AM, Paik PK, Chaft JE, Segal NH, D'Angelo SP, Dickson MA, Wolchok JD, Lacouture ME. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res*. 2016 ;4(5):383-9.
51. Lopez AT, Geskin L. A Case of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid: Review of Dermatologic Toxicity Associated with Programmed Cell Death Protein-1/Programmed Death Ligand-1 Inhibitors and Recommendations for Diagnosis and Management. *Oncologist*. 2018;23(10):1119-1126.
52. Yamamoto T. Skin Manifestation Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 10;15:829-841.
53. Nemeth V, Syed HA, Evans J. Eczema. 2024 Mar 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

54. Fournier C, Hirsch I, Spreafico A, Butler MO, Dhani N, Sauder MB. Dupilumab as a treatment for cutaneous immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: A case series and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep.* 2023 25.
55. Sundaresan S, Nguyen KT, Nelson KC, Ivan D, Patel AB. Erythema multiforme major in a patient with metastatic melanoma treated with nivolumab. *Dermatol Online J.* 2017 15;23(9).
56. Keerty D, Koverzhenko V, Belinc D, LaPorta K, Haynes E. Immune-Mediated Toxic Epidermal Necrolysis. *Cureus.* 2020 6;12(8):e9587.
57. Maloney NJ, Ravi V, Cheng K, Bach DQ, Worswick S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2020 ;59(6):e183-e188.
58. Raschi E, Antonazzo IC, La Placa M, Ardizzoni A, Poluzzi E, De Ponti F. Serious Cutaneous Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Oncologist.* 2019 ;24(11):e1228-e1231.
59. Naidoo J, Page DB, Li BT et al. Toxicities of the anti-PD1 and anti- PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26:2375–91.
60. Wang LL, Patel G, Chiesa-Fuxench ZC et al. Timing of onset of adverse cutaneous reactions associated with programmed cell death protein 1 inhibitor therapy. *JAMA Dermatol* 2018; 154:1057– 61.
61. Fattore D, Fabbrocini G, Sibaud V, Sollena P. The urgent need of dermatologists for cancer patients in Italy. *Ital J Dermatol Venereol* 2023;158:000-000. DoI: 10.23736/S2784-8671.23.07531-X)
62. Nikolaou VA, Apalla Z, Carrera C, Fattore D, Sollena P, Riganti J, et al. Clinical associations and classification of immune checkpoint inhibitor-induced cutaneous toxicities: a multicentre study from the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force of Dermatology for

- Cancer Patients. *Br J Dermatol*. 2022 Dec;187(6):962-969. Epub 2022 Sep 6. PMID: 35861701.
63. Fattore, D., Lauletta, G., Apalla, Z., Sibaud, V. and Freites-Martinez, A. (2024), Dermatologic immune-related adverse events: It is time for a game change!. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.20282>