- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:49:50

Tossicità da ipilimumab

Claudia Caserta
Sonia Fatigoni

SC Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

Introduzione

Di recente è diventato disponibile anche in Italia, non solo nell'ambito degli studi clinici, ipilimumab per il trattamento del melanoma avanzato in pazienti che abbiano ricevuto una precedente terapia.

Ipilimumab è un anticorpo monoclonale che blocca il CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) sulla superficie dei linfociti T, con conseguente attivazione dei linfociti T stessi (figura 1) e viene somministrato in infusione endovenosa di 90 minuti alla dose di 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 dosi[1].

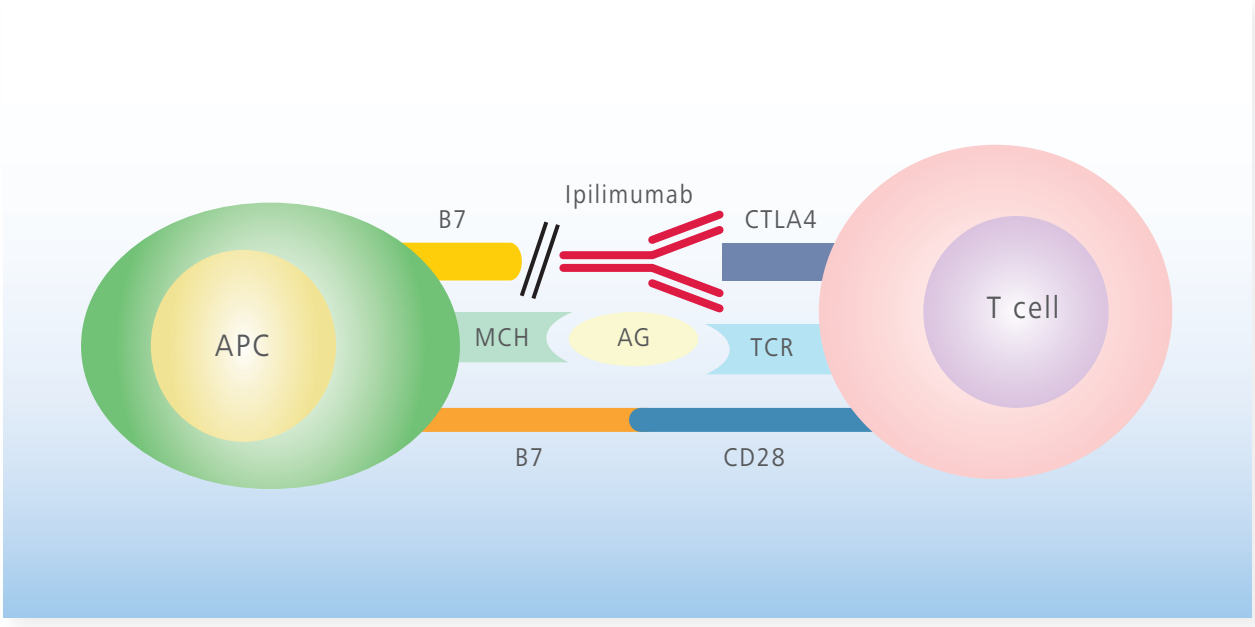
Nello studio randomizzato di fase III che ha portato alla registrazione di ipilimumab per il melanoma avanzato[2], si confrontava la combinazione di ipilimumab e gp100 (un vaccino basato su un antigene del melanoma) verso ipilimumab da solo verso gp100 da solo. La sopravvivenza mediana è risultata di 10,0 mesi per la combinazione, 10,1 mesi per ipilimumab da solo e 6,4 mesi per gp100 da solo; la sopravvivenza libera da progressione mediana è risultata, invece, di 2,76 mesi per la combinazione, 2,86 mesi per ipilimumab da solo e 2,76 mesi per gp100 da solo; la tossicità è risultata principalmente di tipo immunologico (tabella I).

Successivamente, è stato pubblicato uno studio randomizzato che ha confrontato la combinazione di ipilimumab e dacarbazina verso dacarbazina da sola in prima linea[3]. I risultati hanno evidenziato una sopravvivenza globale di 11,2 mesi per la combinazione verso 9,1 mesi per la dacarbazina da sola, con una sopravvivenza libera da progressione sovrapponibile fra i due bracci di trattamento ed un aumento degli effetti collaterali immuno-relati per la combinazione (tabella I).

Ipilimumab è di sicuro un'importante opzione per i paziente affetti da melanoma, perché, al di là dei risultati che in termini numerici potrebbero non apparire così entusiasmanti, apre la strada ad un modo diverso di trattare le neoplasie, cioè quello di stimolare il sistema immunitario, ed esiste una quota importante di pazienti con risposte lente ma di lunga durata. Il problema è cercare di identificare quali pazienti possono beneficiare maggiormente di questo trattamento[4].

Ipilimumab impone, inoltre, l'impiego di criteri diversi dai classici RECIST per la valutazione della risposta, criteri che tengano conto della possibile "falsa" progressione iniziale, dovuta ad un aumento dell'infiammazione peritumorale. È indispensabile, infine, acquisire maggiori conoscenze sulle possibili tossicità che sono, per la maggior parte, su base immunologica.

Figura 1. ***Meccanismo d'azione di ipilimumab.***



- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:49:50

Tabella I. ***Principali tossicità degli inibitori di ipilimumab.***

Ipilimumab		*Ipilimumab + Dacarbazina*	
Studio Hodi[1] *NEJM 2010*		*Studio Robert*[2] *NEJM 2011*	
Tossicità	**%**	***Tossicità***	**%**
Generale		***Generale***	
GASTROENTERICA		GASTROENTERICA	
– Diarrea	32,8 (5,3 G3)	– Diarrea	36,4 (4 G3)
– Nausea	35,1 (2,3 G3)		
– Stipsi	20,6 (2,3 G3)	DERMATOLOGICA	
– Vomito	23,7 (2,3 G3)	– Prurito	29,6 (3 G3)
– Dolore addominale	15,3 (1,5 G3)	– Rash	24,7 (1,2 G3)
ALTRO		EPATICA	
– Fatigue	42,0 (6,9 G3)	– Aumento ALT	33,2 (16,2 G3; 5,7 G4)
– Anoressia	26,7 (1,5 G3)	– Aumento AST	29,1 (14,6 G3; 3,6 G4)
– Febbre	12,2 (0 G3)		
– Mal di testa	14,5 (2,3 G3)	ALTRO	
– Tosse	16,0 (0 G3)	– Febbre	36,8 (0 G3)
– Dispnea	14,5 (3,1 G3; 0,8 G4)	– Brividi	11,3 (0 G3)
– Anemia	11,5 (3,1 G3)	– Perdita di peso	10,9 (0,4 G3)
Immuno-Relata	61,1 (12,1 G3; 2,3 G4)	***Immuno-Relata***	77,7 (31,6 G3; 10,1 G4)
DERMATOLOGICA	43,5 (1,5 G3)	DERMATOLOGICA	
– Prurito	24,4 (0 G3)	– Prurito	26,7 (2 G3)
– Rash	19,1 (0,8 G3)	– Rash	22,3 (1,2 G3)
– Vitiligo	2,3 (0 G3)		
GASTROENTERICA	29,0 (7,6 G3)	GASTROENTERICA	
– Diarrea	27,5 (4,6 G3)	– Diarrea	32,8 (4 G3)
– Colite	7,6 (5,3 G3)	– Colite	4,5 (1,6 G3; 0,4 G4)
ENDOCRINA	7,6 (2,3 G3; 1,5 G4)		
– Ipotiroidismo	1,5 (0 G3)		
– Ipopituitarismo	2,3 (0,8 G3; 0,8 G4)		
– Ipofisite	1,5 (1,5 G3)		
– Insufficienza surrenalica	1,5 (0 G3)		
– Aumento tireotropina	0,8 (0 G3)		
– Riduzione corticotropine	1,5 (0 G3; 0,8 G4)		
EPATICA	3,8 (0 G3)	EPATICA	
– Aumento ALT	1,5 (0 G3)	– Aumento ALT	29,1 (15 G3; 5,7 G4)
– Aumento AST	0,8 (0 G3)	– Aumento AST	26,7 (13,8 G3; 3,6 G4)
– Epatiti	0,8 (0 G3)	– Epatiti	1,6 (1,2 G3)
ALTRO	4,6 (1,5 G3; 0,8 G4)		

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:49:50

Principali tossicità

Come detto precedentemente, la principale tossicità di ipilimumab è quella immuno-relata e tra i meccanismi chiamati in causa ci sono l'attivazione dei linfociti T CD4 e CD8, con un rilascio di citochine infiammatorie che correla con l'intensità degli effetti collaterali.

In generale circa 3 pazienti su 4 sperimentano una tossicità immuno-relata e in circa 1 su 5 questa tossicità è di grado 3-4. Le sedi più frequenti sono il tratto gastro-enterico, il fegato e la cute, con tempi di insorgenza differenti: gli eventi avversi cutanei, ad esempio, si presentano in genere dopo 2-3 settimane dall'inizio della terapia, quelli gastro-enterici dopo 6-7 settimane, quelli di tipo endocrino dopo 9 settimane[5].

Il dosaggio di 10 mg/kg che è stato utilizzato nello studio in prima linea[3] sembra essere potenzialmente più efficace, ma anche più tossico.

Il pronto riconoscimento degli eventi avversi ed il rapido inizio della terapia più adeguata, seguendo i protocolli specifici di gestione, minimizza le complicanze e porta ad una rapida risoluzione nella maggior parte dei casi[6]. In genere, nei gradi 1-2 viene effettuata una terapia sintomatica e nei gradi 3-4 una terapia con steroidi e, in caso di non risposta, con agenti immuno-soppressori come infliximab o micofenolato mofetile; nei casi lievi si può rinviare la somministrazione di ipilimumab, che verrà, invece, sospeso definitivamente in caso di tossicità grave. La somministrazione di steroidi non sembra interferire con l'efficiacia di ipilimumab, una volta che si sia instaurato un evento avverso, ma i motivi di ciò non sono chiari[7].

Di seguito verranno riportate le principali tossicità immuno-relate con gli algoritmi di trattamento che vengono consigliati per la loro gestione.

Cute e mucose

L'evento avverso cutaneo più frequente è la comparsa di una rash maculo-papulare spesso prurigionoso, che però in genere non richiede la sospensione o il rinvio della somministrazione del farmaco.

Può essere utile l'impiego di steroidi topici (ad esempio creme a base di beclometasone 0,1%) o a base di urea, in combinazione con antistaminici per via orale se è presente il prurito. In caso di reazioni di grado 3, è necessario avviare una terapia con steroidi per os per 4 settimane, iniziando con 1 mg/kg di prednisone al giorno e ipilimumab deve essere sospeso temporaneamente. La sospensione deve essere, invece, definitiva per le tossicità di grado 4, per le quali il trattamento con steroidi orali prevede di iniziare con un dose giornaliera di prednisone di 1-2 mg/kg[8,9].

La risoluzione degli eventi avversi cutanei avviene, in genere, dopo 4-8 settimane dall'insorgenza.

Eccezionali sono tossicità gravi come la sindrome di Stevens-Johnson, il rash da farmaco con eosinofila e sintomi sistemici (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) o le reazioni di fotosensibilità[10].

Intestino

La diarrea è un evento collaterale molto frequente con ipilimumab e in un 4% circa dei casi è di grado 3-4, anche se complicanze gravi[10] come la perforazione intestinale, le gastriti/coliti ischemiche o il megacolon tossico sono estremamente rare (<1%).

Nella diarrea di grado 1, è sufficiente un trattamento sintomatico a base di loperamide, idratazione orale e, se necessario, integrazione degli elettroliti.

Se la diarrea persiste o è di grado 2, sono stati proposti diversi trattamenti in aggiunta, come atropina, difenoxilato e budesonide, ma non ci sono evidenze cliniche al riguardo. Spesso in questi casi si associa una vera e propria colite, per cui può essere necessario anche eseguire una colonscopia, mentre discusso è, in questo caso, l'utilizzo degli steroidi.

Nella diarrea di grado 3 e 4, il trattamento con ipilimumab deve essere interrotto definitivamente e devono essere somministrati steroidi (ad esempio metilprednisolone 125 mg), liquidi ed elettroliti per via endovenosa. Si può poi passare a desametasone 4 mg ogni 4 ore o prednisone 1-2 mg/kg/die orale per almeno 4 settimane e almeno 6-8 settimane nei pazienti con coliti ed ulcere intestinali. Può essere utile anche la somministrazione di oppiacei o altri analgesici per il dolore[8].

Se con la terapia steroidea non si ottiene un miglioramento in 48-72 ore, può essere considerato l'utilizzo di infliximab 5 mg/kg ogni 2 settimane; in genere ciò porta ad un rapido miglioramento del paziente, per cui poi si può sospendere infliximab e proseguire con gli steroidi per 45-60 giorni.

Talvolta la sospensione degli steroidi causa il ripresentarsi degli effetti collaterali, per cui è necessario riprenderli (alla dose di prednisone di 1-2 mg/kg/die) e talvolta anche riaggiungere infliximab.

Non esiste una profilassi di questo tipo di tossicità; è stato condotto uno studio di fase II, doppio cieco, placebo-controllato con budesonide che non ha dimostrato vantaggi.

Fegato

Si manifesta, in genere, con un incremento asintomatico delle transaminasi e della bilirubina, anche se alcuni pazienti possono presentare febbre e malessere.

Il trattamento è raccomandato solo nei gradi 3-4, con la somministrazione di steroidi endovena ad alte dosi per 24-48 ore, seguita da steroidi orali per almeno 30 giorni[8].

Se in 48 ore non si verifica una riduzione delle transaminasi, può essere considerato il micofenolato mofetile, mentre l'infliximab è da evitare per la sua potenziale epato-tossicità.

Eccezionali sono i casi di epatiti autoimmuni fatali[10].

Ipofisi e tiroide

L'ipofisite immuno-mediata è un evento abbastanza raro, che si presenta con mal di testa, vertigine, nausea, diplopia, debolezza. Gli esami di laboratorio dimostrano ridotti valori sierici degli ormoni tiroidei, surrenalici e gonadici e una RM può evidenziare un ingrandimento ed un aspetto disomogeneo dell'ipofisi.

Prima di iniziare il trattamento con ipilimumab, dovrebbero sempre essere dosati i livelli ormonali di FT3, FT4, TSH, ACTH, poi controllati periodicamente.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:49:50

Raramente si può verificare anche un ipotiroidismo periferico, con riduzione di FT3 ed FT4 ma aumento del TSH.

Nei casi di grado 3-4, è necessario avviare una terapia steroidea, prima endovenosa (metilprednisolone 1-2 mg/kg) e poi orale (prednisone 1-2 mg/kg) per almeno 4 settimane[8].

Può essere utile anche una valutazione endocrinologica, perché i tempi per il ripristino di normali valori ormonali può essere anche di diverse settimane.

Altro

Praticamente ogni distretto può essere una sede potenziale di eventi avversi in corso di ipilimumab. Sono stati descritti, ad esempio, episcleriti ed uveiti (nei gradi 1-2 sono sufficienti steroidi per uso topico; nei gradi 3-4 sono necessari steroidi per via sistemica); pancreatiti, in genere asintomatiche, neuropatie periferiche, sia sensitive che motorie, e sindromi simil-miasteniche; sono state descritte anche sindromi simil-sarcoidosi, con aumento di volume di linfonodi.

Altri eventi avversi rari sono tossicità neurologiche, come la sindrome di Guillame-Barrè, la sindrome di Tolosa-Hunt, le meningiti asettiche o la malattia infiammatoria granulomatosa[10].

Conclusioni

Ipilimumab è un farmaco efficace nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) e con un rapporto costo-beneficio sicuramente vantaggioso[6].

Sarà importante imparare a riconoscere, gestire e segnalare gli effetti collaterali, così da garantire al paziente il massimo beneficio possibile e da aumentare anche le conoscenze post-marketing su questo farmaco. L'azienda produttrice sta già distribuendo del materiale informativo per i medici e per i pazienti, per facilitare la diagnosi e il trattamento degli eventi avversi, secondo specifici protocolli di trattamento. •

Bibliografia

1. *Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. Cl Cancer Res 2011; 17: 6958-62.*
2. *Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 711-23.*
3. *Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364: 2517-26.*
4. *Hwu P. Treating cancer by targeting the immune system. N Eng J Med 2010; 363: 779-80.*
5. *Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012; 30: 2691-97.*
6. *Hanaizi Z, van Zwieten-Boot B, Calvo G, et al. The European Medicines Agency review of ipilimumab (Yervoy) for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults who have received prior therapy: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. Eur J Cancer 2012; 48: 237-42.*
7. *Weber JS, Dummer R, De Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. Cancer 2013 [Epub ahead of print].*
8. *Andrews S, Holden R. Characteristics and management of immune-related adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for metastatic melanoma. Cancer Manag Res 2012; 4: 299-307.*
9. *Minkis K, Garden BC, WU S, et al. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 013 Jan 25, doi:pii: S0190-9622(12)02342-0, 10,1016/j,jaad,2012,12,963, [Epub ahead of print].*
10. *Voskens CJ, Goldinger SM, Loquaci C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network, PLoS One 2013; 8: e53745, doi: 10,1371/journal,pone,0053745, Epub 2013 Jan 14.*