

# IMMUNONCOLOGIA

## LA NUOVA FRONTIERA NELLA CURA DEI TUMORI

Secondo l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC, International Agency for Research on Cancer), nel 2012 si sono registrati nel mondo 14,1 milioni di nuovi casi di cancro e 8,2 milioni di decessi per patologie oncologiche, mentre 32,6 milioni di persone vivono con un tumore. Nonostante i passi avanti nella conoscenza della base biologica del cancro e i progressi terapeutici, resta quindi forte il bisogno di nuove opzioni di trattamento.

Tra le nuove strade percorse, l'immunoncologia è quella che si è dimostrata più promettente anche verso forme tumorali particolarmente aggressive, che finora non hanno ottenuto una risposta soddisfacente con la chemioterapia tradizionale, come il melanoma in fase avanzata e il tumore del polmone non a piccole cellule.

### Il meccanismo di azione dell'immunoncologia

Il nostro sistema immunitario è *naturalmente* programmato per riconoscere le cellule tumorali e per bloccarne la replicazione prima che possano dare vita a una neoplasia, attraverso i linfociti T attivati e mediante altri meccanismi. Molte cellule cancerose sono però caratterizzate dalla capacità di eludere il sistema immunitario, riuscendo a 'mascherarsi' per non farsi riconoscere dai globuli bianchi del paziente (rendendoli così di fatto inattivi) oppure rilasciando delle sostanze che mettono un vero e proprio freno alle cellule del sistema immunitario. Il meccanismo utilizzato dai tumori a questo scopo comporta il coinvolgimento di alcuni checkpoint immunitari, che agiscono in fasi diverse della risposta immunitaria per regolare l'attività dei linfociti T.

La ricerca scientifica ha identificato in particolare nel sistema PD-1 un 'checkpoint immunitario', ossia una via che le cellule tumorali usano per eludere la sorveglianza del sistema immunitario. Assumendo il controllo del sistema PD-1 (il recettore PD-1 e i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2), le cellule tumorali in sostanza diminuiscono l'attività dei linfociti T (una componente fondamentale del sistema immunitario cellulare), li-

mitando la capacità del sistema immunitario di attivarsi e colpire il tumore. PD-1, pertanto, rappresenta un bersaglio potenzialmente importante per l'immunoncologia.

Attualmente sono gli anticorpi monoclonali a dare i risultati più promettenti: inserendo nell'organismo questi anticorpi, il sistema immunitario viene 'risvegliato' e indirizzato a combattere il cancro. E i risultati sono sorprendenti: nel melanoma l'introduzione di anticorpi monoclonali ha aumentato la sopravvivenza media a 5 anni dal 5% al 20%.

Rispetto ai chemioterapici tradizionali, che – non essendo selettivi – colpiscono anche le cellule sane, provocando gli effetti collaterali che tutti conosciamo (dalla perdita di capelli alle infezioni), l'effetto collaterale dell'immunoncologia è invece legato al potenziamento delle cellule immunitarie anche là dove non servono: possono quindi presentarsi eruzioni cutanee o infiammazioni di tipo gastrointestinale, temporanee e facilmente gestibili.

### NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE

L'FDA ha approvato recentemente pembrolizumab, una nuova molecola designata come *breakthrough therapy* ovvero come una terapia fortemente innovativa per il melanoma in stadio avanzato, avendo evidenziato un significativo aumento dei tassi di sopravvivenza e un'attività antitumorale duratura nei pazienti affetti da questa patologia. La designazione di *breakthrough therapy* ha l'intento di velocizzare lo sviluppo di una nuova molecola da usare, da sola o in associazione, nel trattamento di una patologia grave o potenzialmente letale, una volta che l'esperienza clinica preliminare indichi che il farmaco è in grado di dimostrare un notevole miglioramento rispetto alle terapie esistenti in uno o più endpoint clinicamente significativi.

## Novità terapeutiche in grado di “cambiare verso” nel trattamento del melanoma

A colloquio con **Michele Maio**

Responsabile UOC Immunoterapia Oncologica  
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese  
Istituto Toscano Tumori, Siena

### Che importanza ha l'azione di un anticorpo anti-PD-1 nel trattamento del melanoma?

Moltissima. Negli ultimi anni attraverso la migliore conoscenza di come funziona il sistema immunitario abbiamo imparato a capire i meccanismi immunitari che bersagliano il tumore.

Sappiamo che le cellule immunitarie dialogano tra loro attraverso punti precisi (checkpoint), sappiamo che esse hanno un recettore e un ligando, abbiamo compreso che bloccando alcuni snodi di questo dialogo si può potenziare l'attività del sistema immunitario. In passato sono stati compiuti studi con l'anticorpo anti-CTLA 4, che hanno permesso un'evoluzione dell'immunoterapia con lo sviluppo di altri anticorpi come pembrolizumab che si attaccano al checkpoint PD-1 della cellula immunitaria, impedendo che le cellule tumorali trovino una via di fuga per aggirare le difese naturali dell'organismo.

Questo significa che non solo le cellule immunitarie dialogano tra loro, ma sono capaci di interagire con le cellule tumorali. Si tratta di una strategia importante per il melanoma, tumore nel quale il sistema immunitario è particolarmente coinvolto, ma anche per altri tumori.

### Qual è l'impatto clinico di questo particolare meccanismo d'azione?

È sicuramente molto importante e promettente. Grazie all'azione dell'anticorpo anti-PD-1 c'è una possibilità concreta di interferire per la prima volta su un meccanismo fisiologico diverso rispetto a quelli utilizzati in passato, vale a dire il riconoscimento e la distruzione della cellula tumorale da parte delle cellule del sistema immunitario.

**Negli ultimi dieci anni in Italia è quasi raddoppiata l'incidenza del melanoma. Quali sono gli unmet needs nel trattamento di questa patologia che potrebbero trovare risposta con pembrolizumab?**

In realtà dobbiamo dire che l'incidenza di questo tumore raddoppia ogni dieci anni in tutto il mondo, tanto che il melanoma è

circa  
**81.000** IN ITALIA  
CONVIVONO

con una pregressa diagnosi di melanoma cutaneo

**34.000** MASCHI **47.000** FEMMINE

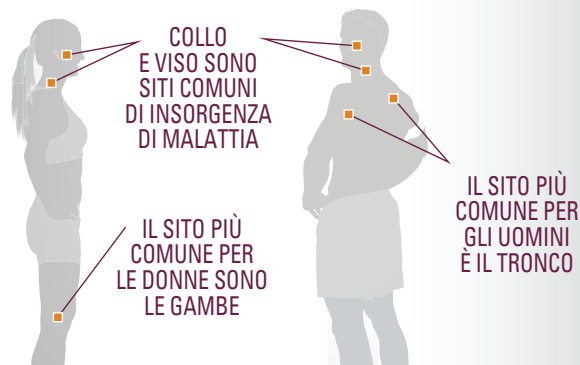


Sono destinati a sviluppare un melanoma cutaneo nel corso della vita

### Una malattia che colpisce persone di tutte le età

È uno dei principali tumori che **insorgono in giovane età**

Attualmente **è il 3° tumore più frequente** in entrambi i sessi **al di sotto dei 50 anni**



diventato il meno raro dei tumori rari. I risultati di diversi trial clinici su pembrolizumab sono molto promettenti tanto da farci credere possibile di poter incidere su *unmet needs* fondamentali nei pazienti con malattia avanzata, quali il miglioramento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza a lungo termine. Pensiamo che fino ad anni recenti solo il 25% dei pazienti sopravviveva a un anno. Adesso, per la prima volta, questi dati stanno cambiando.

**In occasione dell'ASCO 2013 erano stati presentati i primi dati di uno studio per valutare pembrolizumab in 411 pazienti con melanoma: quali sono le evidenze emerse da quel momento fino agli ultimi dati presentati all'ASCO 2014?**

I dati presentati all'ASCO 2013, seppur iniziali e su un numero limitato di pazienti, hanno dimostrato la forte efficacia sia per quanto riguarda il farmaco pembrolizumab sia per il targeting PD-1. I dati presentati quest'anno sono altrettanto importanti, al punto da rinforzare i precedenti: dimostrano infatti che circa il 70% dei pazienti sopravvive ad un anno, invertendo il rapporto. Questo significa che abbiamo un'arma in più e che possiamo trattare sia i pazienti che non hanno ricevuto trattamenti in precedenza sia quelli che hanno ricevuto o fallito un trattamento, se i risultati verranno confermati. È una notizia importante per i pazienti con melanoma metastatico e per gli oncologi, che hanno buone speranze di poter utilizzare pembrolizumab in futuro come promettono alcuni studi, sia in associazione che in sequenza ad altre terapie, e quindi di aumentare la sopravvivenza a lungo termine. L'immunoterapia si appresta a diventare la quarta strategia – dopo chirurgia, radioterapia e chemioterapia – per combattere il cancro.

**Quali sono le evidenze emerse su pembrolizumab come terapia del melanoma in fase avanzata presentate all'ultimo congresso ASCO? Quale potrà essere l'impatto clinico dei nuovi dati?**

Lo studio presentato al congresso ASCO 2014 è un aggiornamento

dei dati, riferiti però a una popolazione più ampia di pazienti (411) con melanoma metastatico, che hanno o meno ricevuto un altro trattamento con un anticorpo monoclonale, ipilimumab. Il dato più importante, che tuttavia deve ancora maturare, evidenzia che oggi disponiamo di un nuovo anticorpo terapeutico, pembrolizumab, che sembra offrire una migliore sopravvivenza: il 70% dei pazienti è vivo a distanza di un anno in corso di trattamento. Lo studio rileva un piccolo miglioramento aggiuntivo nei pazienti non trattati in precedenza rispetto a quelli che hanno ricevuto un altro trattamento, ma la differenza è davvero minima. Quel che conta è che la sopravvivenza, fino a qualche anno fa sotto il 25% a un anno, è adesso più che triplicata. Possiamo sperare che in futuro questa percentuale aumenti ancora, con un numero maggiore di lungo-sopravvissuti. Altro dato estremamente interessante, che ha caratterizzato lo studio e che è tipico dell'immunoterapia, riguarda la risposta più durevole a pembrolizumab rispetto a quanto accade con la chemioterapia; un'evidenza che ci si aspettava perché il farmaco non agisce sul tumore, ma 'educa' il sistema immunitario del paziente a tenere sotto controllo la malattia. Dunque, si tratta di un trattamento estremamente interessante, che speriamo fornirà ulteriori conferme quando inizierà a essere introdotto nella pratica clinica. In Italia abbiamo già iniziato a selezionare i pazienti e a somministrarlo all'interno di programmi di accesso allargato, rivolti a pazienti al di fuori dei rigidi criteri sperimentali. ■ ML



## La qualità di vita dopo il cancro

AGGIORNAMENTI TEORICI E STRUMENTI DI INTERVENTO  
NELLA LUNGOSOPRAVVIVENZA ONCOLOGICA

A cura di Maria Antonietta Annunziata e Barbara Muzzatti

 Il Pensiero Scientifico Editore

## LA QUALITÀ DI VITA DOPO IL CANCRO

A cura di Maria Antonietta Annunziata e Barbara Muzzatti

Centro di Riferimento Oncologico, Aviano

Indirizzato a professionisti dell'area oncologica di diversa formazione (medici, psicologi, infermieri, riabilitatori) e a chi si appresta a diventarlo (studenti dei corsi di laurea o delle scuole di specializzazione), il volume propone una riflessione multidisciplinare sull'esperienza di lungosopravvivenza oncologica in termini di qualità di vita e delle sue principali dimensioni e intende stimolare l'attivazione di buone prassi sempre più rispondenti alle necessità specifiche dei lungoviventi oncologici.

Il testo è organizzato in tre parti:

- la prima offre un inquadramento alla tematica, delimitando la popolazione di studio in termini sia definitivi sia epidemiologici;
- la seconda illustra le dimensioni di qualità di vita (fisiche, psicologiche, sociali, esistenziali) che maggiormente descrivono la lungosopravvivenza oncologica;
- la terza, dal taglio più operativo, descrive i comportamenti preventivi e di promozione della salute, gli strumenti di rilevazione della qualità di vita, le modalità comunicative e i modelli di intervento.

[www.pensiero.it](http://www.pensiero.it)

Numero verde 800-259620

## “Togliere il freno” al sistema immunitario: così si apre una nuova strada per il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule

A colloquio con **Andrea Ardizzoni**

Direttore Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna

**Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta l'85-90% di tutti i carcinomi polmonari, uno dei tumori più diffusi al mondo. Quali sono le opzioni di trattamento al momento disponibili?**

La chirurgia continua a essere il cardine del trattamento del tumore polmonare soprattutto quando il tumore non è diffuso, perché può essere l'arma della guarigione. Purtroppo però la diagnosi di solito arriva quando la neoplasia è già in fase avanzata e questo costringe l'oncologo a ricorrere meno all'atto chirurgico. Inoltre bisogna dire che, anche quando è possibile intervenire chirurgicamente, il rischio che si sviluppino metastasi resta elevato e questo comporta la necessità di fare ricorso a terapie farmacologiche a carattere sistemico, capaci di raggiungere ovunque nell'organismo le cellule tumorali. La chemioterapia è molto utilizzata e solo recentemente si è cominciato a impiegare i farmaci a target biologico, costruiti per interagire con un'alterazione molecolare specifica, che riguarda però solo un 10% dei pazienti.

I nuovi farmaci immunitari potrebbero invece essere indicati per un ampio spettro di tumori, indipendentemente dalle alterazioni molecolari, sebbene PD-L1 iperespresso dalle cellule neoplastiche indicherebbe una maggiore sensibilità agli anticorpi specifici e quindi una probabilità più elevata di interferire col tumore e la possibilità di personalizzare il trattamento immunoterapico.

**Quali sono gli unmet needs nel trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) che potrebbero trovare risposta con pembrolizumab?**

Pembrolizumab è stato sviluppato su coorti di pazienti sottoposti a terapie convenzionali, ma che continuano a peggiorare. Questo è un primo *unmet need* a cui potrebbe dare risposta il nuovo farmaco, che diventerebbe una seconda linea terapeutica per pazienti già trattati non più responsivi a quei chemioterapici. La speranza è che pembrolizumab possa essere utilizzato anche prima della chemioterapia, come farmaco alternativo di prima scelta. In futuro si ripongono speranze ulteriori su un possibile impiego di pembrolizumab come terapia adiuvante alla chirurgia, per ridurre il rischio di ricaduta della malattia. In questo caso l'anticorpo terapeutico si utilizzerebbe come terapia precauzionale.

**Quali sono le evidenze emerse su pembrolizumab come terapia iniziale del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) nell'ultimo congresso ASCO e quale il loro impatto clinico?**

I risultati dello studio clinico presentato nel congresso ASCO 2014 di Chicago sono molto promettenti, tanto che pembrolizumab potrebbe diventare un'importante opzione terapeutica per il tumore del polmone non a piccole cellule in fase avanzata. Dallo studio emerge che l'80% dei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule metastatico, trattato con pembrolizumab in prima linea, ha presentato una riduzione della massa tumorale. Il dato dimostra, seppure su una popolazione limitata, una rilevante attività antitumorale di pembrolizumab rispetto a quella delle terapie attualmente disponibili, che danno risposte inferiori al 40%. Sono in corso ulteriori studi clinici che confronteranno l'efficacia di pembrolizumab con quella della chemioterapia standard a base di platino: se i risultati di questi studi dovessero confermare le prime evidenze è possibile che in futuro l'inibitore anti-PD-1 possa ottenere l'indicazione come farmaco di prima linea nel tumore del polmone non a piccole cellule avanzato, per il quale attualmente esistono poche opzioni terapeutiche in alternativa alla chemioterapia, rispetto alla quale pembrolizumab presenta minori effetti collaterali. ■ ML

