

positivi, in cui il ruolo della radioterapia adiuvante è più controverso, erano circa 1300. In queste donne la radioterapia ha ridotto del 32% il rischio globale di recidiva ( $p = 0,00006$ ) e del 20% la mortalità tumore-specifica ( $p = 0,01$ ) rispetto a chi non è stato trattato. Nel periodo interessato dagli studi clinici presi in esame la chemioterapia più diffusa era lo schema CMF e la terapia ormonale di scelta era costituita dal tamoxifene. In questa metanalisi il 90-95% delle pazienti con linfonodi positivi aveva ricevuto chemioterapia e/o tamoxifene, per cui gli autori hanno ipotizzato un possibile effetto dei trattamenti sistemici sui dati di efficacia. In realtà, la radioterapia mantiene il suo effetto positivo sulle recidive e sulla mortalità anche nelle pazienti che hanno ricevuto un trattamento sistemico, indipendentemente dal numero di linfonodi positivi.

Attualmente il tumore della mammella è caratterizzato più in dettaglio dal punto di vista biologico e molecolare, il che ha portato alla definizione di gruppi prognostici molto più ristretti. Inoltre oggi, nei paesi industrializzati, si è registrato un complessivo miglioramento delle metodiche diagnostiche, delle tecniche chirurgiche e dei trattamenti locoregionali e sistemici, con una conseguente riduzione ulteriore del rischio complessivo di recidiva e di mortalità del carcinoma mammario. In base a tutto questo, il beneficio assoluto attuale del trattamento radiante postoperatorio potrebbe essere inferiore rispetto a 20 anni fa. D'altra parte, le apparecchiature di ultima generazione e il miglioramento dei piani di irradiazione potrebbero aumentare i benefici del trattamento radiante, minimizzando la tossicità sui tessuti sani. Ciò è vero soprattutto per quanto riguarda la parete toracica, che rappresenta la sede più frequente di ricaduta di un carcinoma mammario dopo mastectomia (Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J: Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomised studies. *JCO* 2006; 24: 2268-75).

**Giovanni Mansueto**

UOC Oncologia Medica, Azienda USL Frosinone

## Nuove prospettive nel trattamento del melanoma avanzato

Robert C. Schachter J, Long GV *et al* for the KEYNOTE-006 investigators

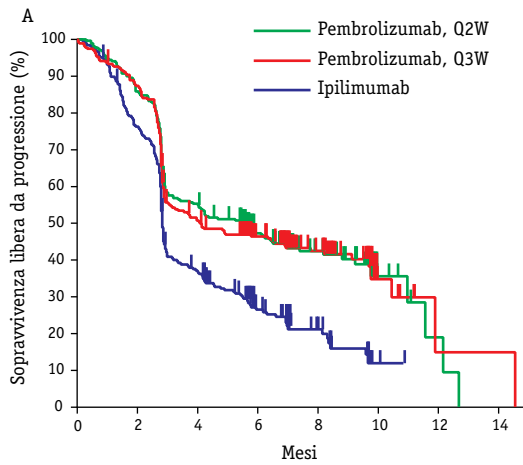
**Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma**

*N Engl J Med* 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1503093

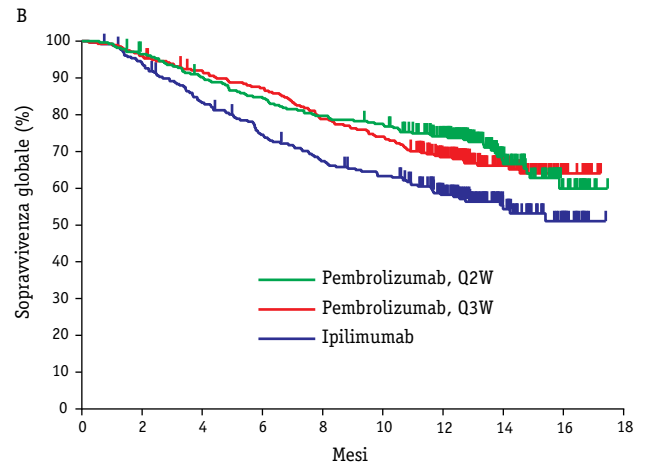
**R**ecentemente la terapia medica del melanoma metastatico (MM) ha fatto riscontrare un miglioramento significativo in sopravvivenza, rispetto alle terapie ancillari, da parte di due classi farmacologiche. Da una parte gli inibitori dei cosiddetti checkpoint immunologici CTLA-4 e PD1/PD-L1, anticorpi che agiscono indipendentemente dalla presenza o meno di mutazioni BRAF1. Dall'altra gli inibitori di BRAF e di MEK, attivi all'incirca nel 50-60% dei pazienti con melanoma portatori di mutazioni BRAF-V600E. Ipilimumab è un anticorpo anti-CTLA-4 ed è attualmente lo standard di trattamento nei pazienti con MM. Pembrolizumab è un anticorpo anti PD-1, già approvato dall'FDA in pazienti già trattati con ipilimumab o anche con un BRAF inibitore, se con la mutazione BRAF V600 positiva. La terapia con pembrolizumab ha l'obiettivo di ripristinare la naturale capacità del sistema immunitario di riconoscere e colpire le cellule tumorali mediante il blocco selettivo del legame del recettore PD-1 con i suoi ligandi (PD-L1 e PD-L2).

KEYNOTE-006 è uno studio randomizzato di fase III, in aperto, che ha messo a confronto pembrolizumab e ipilimumab in pazienti con melanoma avanzato non operabile, in stadio III o IV, che avevano ricevuto al massimo un precedente trattamento sistemico. Lo studio ha arruolato 834 pazienti, randomizzati a ricevere pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 oppure ogni 3 settimane, o ipilimumab 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 cicli. I due endpoint primari erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). Obiettivi secondari erano il tasso di risposta globale (ORR), la durata della risposta e il profilo di tollerabilità, con un'analisi esplorativa sulla qualità della vita. L'efficacia in termini di risposta è stata valutata alla settimana 12, e poi ogni 6 settimane secon-

Stime Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione al 3 settembre 2014 (A) e della sopravvivenza globale al 3 marzo 2015 (B) nella popolazione intention-to-treat tra i pazienti che ricevono pembrolizumab ogni 2 settimane (Q2W) o ogni 3 settimane (Q3W) o ipilimumab.



Numero a rischio	0	2	4	6	8	10	12	14
Pembrolizumab, Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
Pembrolizumab, Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
Ipilimumab	278	186	88	42	18	2	0	0



Numero a rischio	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Pembrolizumab, Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab, Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

do i criteri RECIST. La valutazione della risposta è stata effettuata in maniera indipendente, centralizzata e in cieco.

Pembrolizumab ha dimostrato una superiorità statisticamente e clinicamente significativa in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da progressione rispetto a ipilimumab. La PFS a 6 mesi è stata del 47,3% e del 46,4% nel gruppo di pazienti trattati con pembrolizumab, rispettivamente, ogni 2 e 3 settimane, contro il 26,5% ottenuto da ipilimumab. La PFS mediana per pembrolizumab è stata di 5,5 e 4,1 mesi, rispettivamente, rispetto ai 2,8 mesi di ipilimumab. La sopravvivenza ad un anno è stata del 74,1% e del 68,4% per pembrolizumab rispetto al 58,2% di ipilimumab, con un incremento superiore al 30%. La sopravvivenza mediana non è stata raggiunta in nessuno dei gruppi di trattamento. Significativamente superiore è stato il tasso di risposte obiettive, che è stato del 33,7% e del 32,9% per i due bracci con pembrolizumab rispetto all'11,9% ottenuto da ipilimumab. Ad un follow-up mediano di 8 mesi più del 90% delle risposte ottenute da pembrolizumab sono ancora in corso. Gli eventi avversi di grado severo sono risultati inferiori nei bracci trattati con pembrolizumab rispetto ai pazienti che hanno ricevuto ipilimumab. Sulla base di questi dati, è stata decisa la chiusura anticipata dello studio Keynote-006. Il Comita-

to Europeo per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell' Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha recentemente espresso parere favorevole su pembrolizumab per il trattamento del melanoma avanzato (non operabile o metastatico) sia come terapia di prima linea sia in pazienti precedentemente trattati. Il parere favorevole del CHMP su pembrolizumab, basato sui dati di oltre 1500 pazienti adulti con melanoma avanzato, sarà ora sottoposto alla revisione della Commissione Europea per l'autorizzazione alla commercializzazione nell'Unione Europea. Pembrolizumab è già approvato dall'FDA per il trattamento di pazienti con melanoma non resecabile o metastatico, già trattati con ipilimumab o anche con un BRAF inibitore, se con la mutazione BRAF V600 positiva.

**Giovanni Mansueto**

UOC Oncologia Medica, Azienda USL Frosinone

## BIBLIOGRAFIA

- McArthur GA, Ribas A. Targeting oncogenic drivers and the immune system in melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 499-506.
- Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *J Transl Med* 2014; 12: 116.