ROPI
RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA

fondazionemelanoma
ONLUS

IMMUNOTERAPIA E TUMORI: MECCANISMO D'AZIONE E INDICAZIONI TERAPEUTICHE

UNA GUIDA PER PAZIENTI E CAREGIVERS

2ª edizione
Settembre 2022

IMMUNOTERAPIA E TUMORI: MECCANISMO D'AZIONE E INDICAZIONI TERAPEUTICHE

UNA GUIDA PER PAZIENTI E CAREGIVERS

A cura di:

Salvatore Alfieri
S.C. Oncologia Medica 3 Tumori Testa-Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

Elisa Roca
Oncologia Toracica - Lung Unit, Ospedale Pederzoli, Peschiera del Garda (VR)

Diego Signorelli
Niguarda Cancer Center - Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Alessandro Inno
Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

Paolo A. Ascierto
Unità di Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative, Istituto Nazionale Tumori - Fondazione "Pascale", Napoli

SOMMARIO

Introduzione 4

Cos'è l'immunoterapia? 4

Sistema immunitario e tumori 4

I farmaci immunoterapici 5

Tossicità da immunoterapia 7

Indicazioni terapeutiche 8

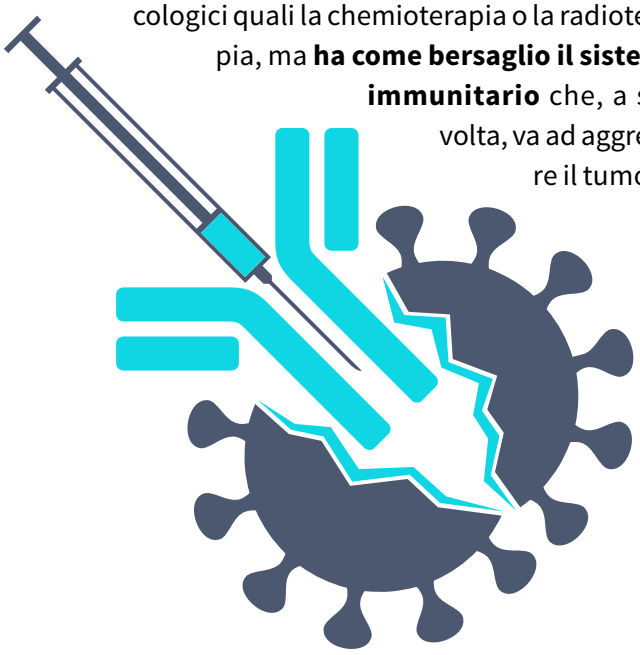
Conclusioni 13

INTRODUZIONE

L'immunoterapia ha determinato un importante miglioramento delle cure oncologiche, dimostrandosi efficace in diversi tumori e prolungando significativamente l'aspettativa di vita dei pazienti.
Questo quaderno rivolto a pazienti, caregivers e cittadini, contiene alcune informazioni su come funziona l'immunoterapia, quali sono i farmaci immunoterapici oggi disponibili, quali sono i possibili effetti collaterali, e per quali tumori sono attualmente impiegati.

COS'È L'IMMUNOTERAPIA?

L'immunoterapia ha rappresentato negli ultimi decenni una vera e propria rivoluzione terapeutica in oncologia, andandosi ad affiancare ad altri trattamenti oncologici più tradizionali (chirurgia, radioterapia, chemioterapia e terapia a bersaglio molecolare) nella cura di numerose neoplasie solide ed ematologiche.
La particolarità dell'immunoterapia risiede nel fatto che essa non colpisce direttamente le cellule tumorali, come altri trattamenti oncologici quali la chemioterapia o la radioterapia, ma **ha come bersaglio il sistema immunitario** che, a sua volta, va ad aggredire il tumore.

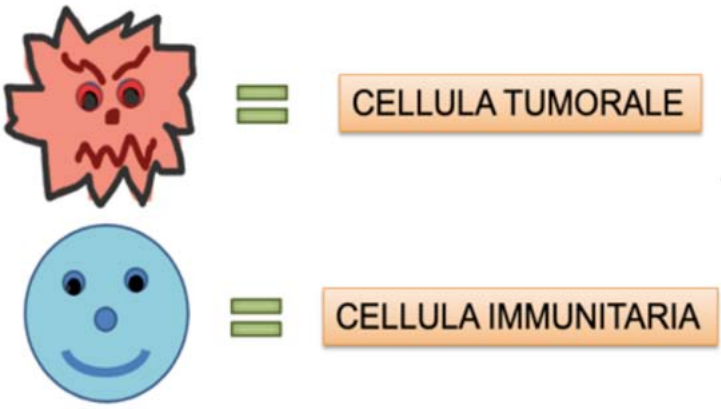


Il Premio Nobel per la Medicina 2018 è stato assegnato a James Allison (Dipartimento di Immunologia dell'Anderson Cancer Center di Houston) e a Tasuku Honjo (Dipartimento di Immunologia e Medicina) «per la loro scoperta della terapia del cancro mediante l'inibizione della regolazione immunitaria negativa.

Questo permette di sfruttare due importanti caratteristiche del nostro sistema immunitario: la **specificità** e la **memoria** immunologica.
La specificità è la capacità del sistema immunitario di identificare in modo molto preciso ciò che è estraneo e dannoso da ciò che è intrinseco all'organismo. La memoria immunologica è la capacità del sistema immunitario di conservare nel tempo un preciso ricordo degli agenti dannosi con cui è entrato in contatto, in modo da poter reagire prontamente in caso di nuovo contatto con lo stesso agente.
Sfruttando queste due caratteristiche del sistema immunitario, potenzialmente l'immunoterapia può evocare una risposta immunitaria specifica nei confronti del tumore risparmiando il più possibile i tessuti sani da eventuali effetti collaterali (specificità), determinando un controllo del tumore anche a lungo termine (memoria).

SISTEMA IMMUNITARIO E TUMORI

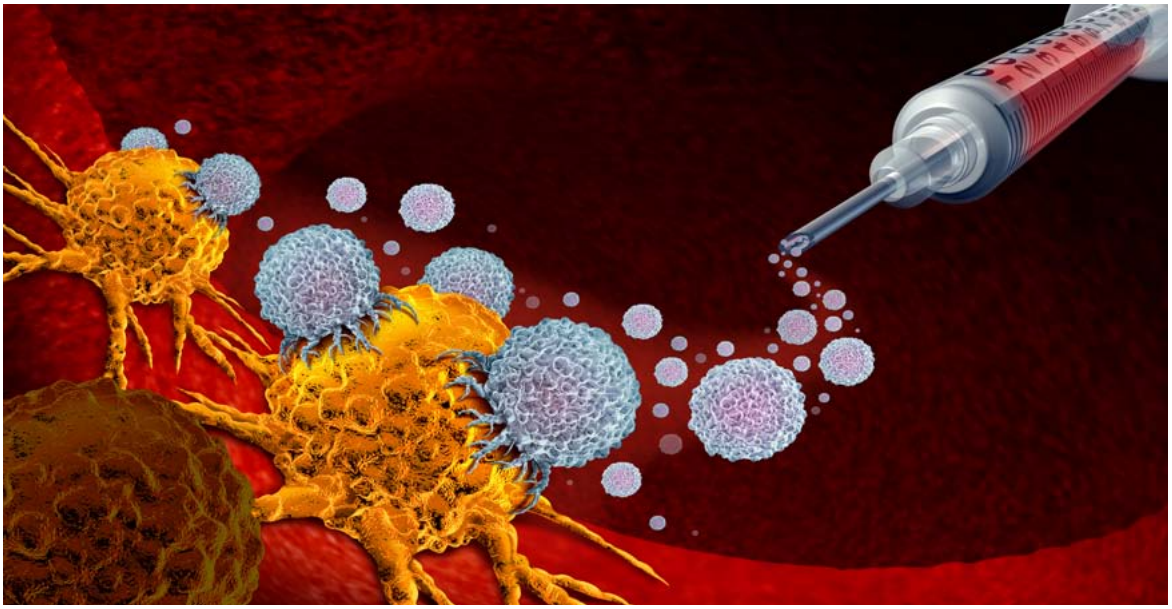
L'immunoterapia sfrutta quindi un sistema insito nel nostro organismo: il sistema immunitario. Il sistema immunitario ha il compito di difenderci nei confronti di tutto ciò che viene riconosciuto come estraneo all'organismo e potenzialmente dannoso, come ad esempio virus, batteri e parassiti. Oltre che



nella difesa da agenti esterni, il sistema immunitario esercita un'importante azione di sorveglianza, detta appunto **"sorveglianza immunitaria"**, anche nei confronti di eventuali cellule dell'organismo che siano andate incontro ad una trasformazione tumorale. Le cellule tumorali, infatti, pur derivando da cellule normali dell'organismo, sono caratterizzate dall'accumulo di mutazioni nel DNA (molecola che contiene le istruzioni che servono alle cellule per produrre le proteine necessarie a svolgere le proprie funzioni), mutazioni causate da agenti cancerogeni o derivanti da errori di duplicazione del DNA durante il processo di replicazione cellulare. Queste mutazioni del DNA si traducono nella produzione da parte delle cellule tumorali di proteine alterate, i cosiddetti **"neo-antigeni"** tumorali, che vengono riconosciuti dalle cellule del sistema immunitario come qualcosa di estraneo ed innescano quindi una risposta immunitaria.
Alcune cellule specializzate del sistema immunitario (dette "cellule presentanti l'antigene"), infatti, presentano i neo-antigeni al linfocita T all'interno dei linfonodi (**fase di "priming"** del linfocita). Dopo l'incontro con il neo-antigene, il linfocita T viene attivato e, attraverso la circolazione sanguigna, raggiunge i tessuti periferici dove è in grado di individuare con precisione le cellule tumorali, riconoscendo in esse la presenza del neo-antigene, e di distruggerle (**fase "effettrice"** del linfocita)
Il tumore, tuttavia, può eludere la risposta immunitaria anti-tumorale attraverso molteplici meccanismi di evasione che gli consentono di creare un ambiente "immunosoppressivo" nel quale l'azione del linfocita T viene bloccata.
Tra i meccanismi di evasione, il tumore può sfruttare alcune proteine intrinseche al sistema immunitario, chiamate **"immuno-checkpoint"**. Queste proteine esercitano un segnale inibitorio sul linfocita T e costituiscono un vero e proprio "freno" sulla risposta immunitaria. In condizioni fisiologiche, questi freni sono necessari per mantenere la tolleranza del sistema immunitario nei confronti dei normali costituenti dell'organismo, e per evitare reazioni incontrollate che potrebbero causare eccessivo danno ai tessuti sani durante la risposta immunitaria nei confronti di agenti patogeni.
In presenza del tumore, però, questi stessi freni possono essere dannosi perché sono sfruttati dalle cellule tumorali per bloccare la risposta immunitaria anti-tumorale.

I FARMACI IMMUNOTERAPICI

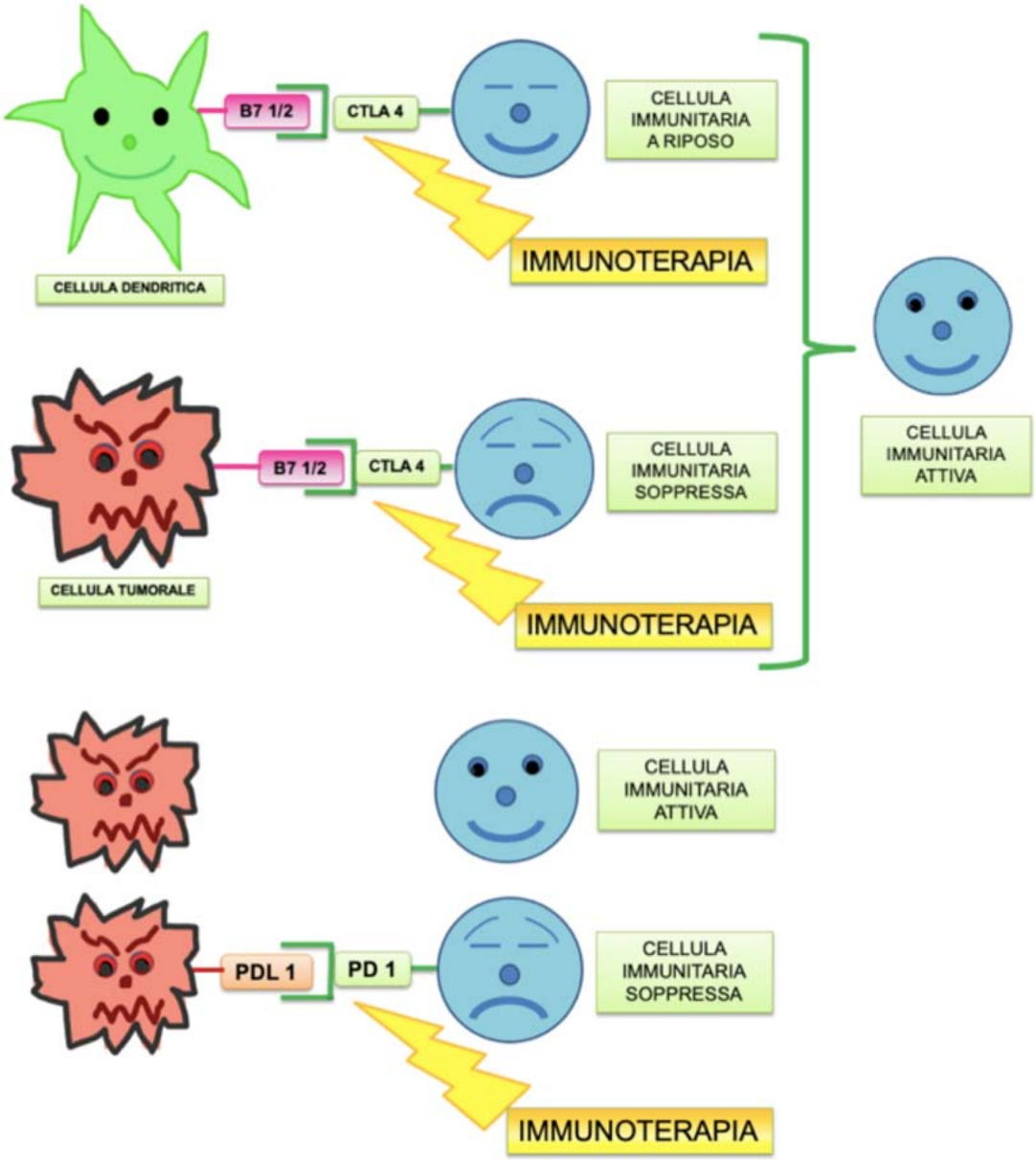
I farmaci immunoterapici attualmente impiegati nella pratica clinica sono **inibitori degli immuno-checkpoint.**
Gli immuno-checkpoint sono proteine presenti sulla superficie del linfocita T e di altre cellule del sistema immunitario, ed hanno la funzione di regolare la risposta immunitaria, bloccandola. Il freno della risposta immunitaria viene azionata quando gli immuno-checkpoint interagiscono con specifiche



proteine dette "ligandi".
Oggi si conoscono numerosi immuno-checkpoint, ma quelli che attualmente hanno un risvolto terapeutico sono il **CTLA-4** (che frena il linfocita T in fase di "priming" in seguito ad interazione con il suo ligando specifico, B7, presente sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene) e il **PD-1** (che frena il linfocita T in fase "effettrice", in seguito ad interazione con i suoi ligandi specifici, PD-L1 e PD-L2, espressi sulle cellule tumorali).
I farmaci immunoterapici attualmente impiegati nella pratica clinica sono anticorpi monoclonali che bloccano selettivamente CTLA-4, PD-1 o il suo ligando PD-L1. Questi farmaci, attaccandosi al proprio bersaglio, evitano l'interazione tra l'immuno-checkpoint ed i propri ligandi specifici, rimuovendo in tal modo l'inibizione sul linfocita T che quindi si riattiva e può nuovamente esercitare la propria azione anti-tumorale.
In poche parole, questi farmaci **rimuovono il freno sul sistema immunitario** rendendolo nuovamente in grado di attaccare efficacemente il tumore.
I farmaci immunoterapici attualmente disponibili nella pratica clinica sono riportati nella tabella 1.

TABELLA 1 – FARMACI IMMUNOTERAPICI

CLASSE	FARMACO (NOME COMMERCIALE)
Anti-CTLA-4	Ipilimumab (YERVOY)
Anti-PD-1	Cemiplimab (LIBTAYO)
	Dostarlimab (JEMPERLI)
	Nivolumab (OPDIVO)
	Pembrolizumab (KEYTRUDA)
Anti-PD-L1	Atezolizumab (TECENTRIQ)
	Avelumab (BAVENCIO)
	Durvalumab (IMFINZI)



TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia è generalmente ben tollerata ed ha effetti collaterali di solito meno frequenti e meno severi rispetto a quelli di altri trattamenti oncologici, come ad esempio la chemioterapia.
Tuttavia, gli effetti collaterali dell'immunoterapia sono peculiari, e vengono definiti **"eventi avversi immuno-correlati"** in quanto sono caratterizzati da fenomeni infiammatori causati da una incontrollata attivazione del sistema immunitario nei confronti di organi sani. Infatti, così come l'immunoterapia può riattivare una risposta immunitaria anti-tumorale, può anche indurre una risposta immunitaria nei confronti di organi sani.
Gli eventi avversi immuno-correlati colpiscono più frequentemente la cute, gli organi endocrini e l'intestino, meno frequentemente il fegato, il polmone e i reni, ma potenzialmente qualsiasi organo e apparato può essere coinvolto nella tossicità da immunoterapia.

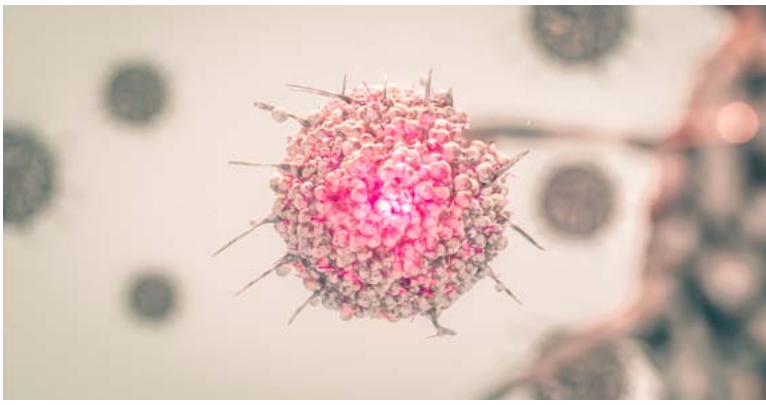
Nella maggior parte dei casi si tratta di eventi lievi e gestibili, ma in casi estremamente rari possono essere anche eventi fatali, come ad esempio nel caso di eventi avversi immuno-correlati a carico del cuore (miocarditi), del sistema nervoso centrale (encefaliti) o in casi severi di polmonite.
Non bisogna essere spaventati della potenziale tossicità da immunoterapia, ma è importante che le persone malate e i loro caregivers siano a conoscenza di questo aspetto, in modo da poter segnalare all'oncologo qualsiasi cambiamento del proprio stato di salute sospetto per una iniziale manifestazione della tossicità, al fine di consentirne un inquadramento precoce ed un trattamento adeguato.
Per ulteriori informazioni sulla tossicità da immunoterapia si rimanda ai seguenti materiali informativi:

- quaderno informativo "ABC degli effetti collaterali da immunoterapia – una guida per pazienti e caregivers" pubblicato dalla Rete Oncologica Pazienti Italia (ROPI) in collaborazione con il Network Italiano Cure di Supporto in Oncologia (NICSO), disponibile sul sito della ROPI (www.reteoncologicaropi.it);
- opuscolo informativo "Guida alla gestione delle reazioni avverse della terapia con inibitori di check-point immunologici" realizzato dalla Fondazione Melanoma ONLUS (www.fondazionemelanoma.org).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

L'immunoterapia si è dimostrata efficace in numerosi tumori solidi ed ematologici, prolungando l'aspettativa di vita dei pazienti.
Al momento della stesura di questo quaderno informativo, in Italia l'immunoterapia è approvata e rimborsata nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale nei seguenti tumori: melanoma, carcinoma del polmone (sia non a piccole cellule che a piccole cellule), carcinoma del rene, carcinoma squamoso della testa e del collo, carcinoma della cute, carcinoma a cellule di Merkel, carcinoma uroteliale, carcinoma della mammella "triplo-negativo" (cioè con assente espressione del recettore per l'estrogeno, del recettore per il progesterone e della proteina HER2), linfoma di Hodgkin. È inoltre disponibile, nell'ambito di programmi di accesso precoce, in alcuni tipi di tumori del colon-retto e di tumori dell'endometrio.
Nella maggior parte dei tumori l'immunoterapia è impiegata quando la malattia è in stadio localmente avanzato o metastatico, non suscettibile di trattamento chirurgico radicale, come prima linea o nelle linee successive di terapia, allo scopo di controllare il tumore nel tempo e prolungare l'aspettativa di vita.
Nel melanoma, l'immunoterapia può essere impiegata non soltanto quando la malattia è in stadio avanzato, ma anche come terapia "adiuvante" dopo asportazione chirurgica radicale del tumore, allo scopo di ridurre il rischio di recidiva e aumentare le probabilità di guarigione.
A seconda dell'indicazione, l'immunoterapia può essere impiegata da sola o in associazione ad altri trattamenti oncologici quali la chemioterapia o la terapia a bersaglio molecolare. Il razionale per la combinazione di queste differenti modalità terapeutiche risiede nel fatto che alcuni farmaci chemioterapici o a bersaglio molecolare determinano una distruzione delle cellule tumorali con conseguente liberazione di neo-antigeni tumorali, determinando quindi una maggiore attivazione del sistema immunitario sotto lo stimolo dell'immunoterapia.
Sebbene l'immunoterapia sia oggi largamente impiegata in oncologia, non può essere proposta a tutti i pazienti. In alcune neoplasie (carcinoma del polmone, carcinoma della mammella triplo-negativo, carcinoma squa-

moso della testa e del collo, carcinoma del colon-retto, carcinoma dell'endometrio) è necessario effettuare dei test sul tessuto tumorale per valutare se il paziente è candidabile al trattamento immunoterapico (vedi tabella 2). In particolare, nella prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico, è necessario escludere la presenza di alterazioni molecolari specifiche (in particolare le mutazioni di EGFR e le alterazioni di ALK, per le quali sono disponibili trattamenti a bersaglio molecolare) e valutare il livello di espressione di PD-L1, in base alla quale l'immunoterapia con pembrolizumab può essere impiegata da sola (se l'espressione è ≥ 50% delle cellule tumorali) o in associazione a chemioterapia (se l'espressione è <50% delle cellule tumorali). Nel carcinoma del polmone non a piccole cellule localmente avanzato inoperabile, sottoposto a trattamento radio-chemioterapico definitivo, una eventuale immunoterapia di mantenimento con durvalumab può essere presa in considerazione solo se il tumore ha un'espressione di PD-L1 ≥ 1%. Analogamente, nel carcinoma della mammella triplo-negativo e nel carcinoma squamoso della testa e del collo in fase metastatica, l'immunoterapia può essere impiegata in combinazione alla chemioterapia come prima linea di trattamento soltanto se è presente espressione di PD-L1 nel tessuto tumorale ≥ 1%. Nel tumore dell'esofago a istologia squamosa, avanzato o non resecabile, l'immunoterapia con nivolumab è stata approvata dopo una precedente chemioterapia di combinazione. Infine, nei tumori del colon e dell'endometrio il trattamento immunoterapico è al momento proponibile solo se nel tessuto tumorale è presente una alterazione denominata "instabilità dei microsatelliti" o "deficit del mismatch repair", che consiste nel deficit di meccanismi di riparazione del DNA; tale mancanza rende il codice genetico tumorale particolarmente instabile, determinando un elevato carico di mutazioni e, di conseguenza, una alta probabilità di produzione di neo-antigeni ed una maggiore probabilità di risposta all'immunoterapia.



Tra le possibili terapie di combinazione, sono state studiate anche associazioni di più agenti immunoterapici, in particolare la combinazione del farmaco anti-CTLA-4 ipilimumab e del farmaco anti-PD-1 nivolumab, dimostratasi efficace nel carcinoma del polmone non a piccole cellule metastatico, nel melanoma metastatico e nel carcinoma del rene metastatico. Nello specifico, tale combinazione è approvata in Italia nel melanoma avanzato in presenza di localizzazioni secondarie cerebrali asintomatiche o con espressione di PD-L1<1%, in prima linea nel carcinoma a cellule renali avanzato con determinate caratteristiche, e, in associazione a due cicli di chemioterapia, nel carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico con espressione di PD-L1<50% in prima linea.
Un elenco delle attuali indicazioni dell'immunoterapia in Italia è riportato nella tabella n. 2.
Bisogna sottolineare che la ricerca in ambito immuno-oncologico è estremamente attiva, e l'efficacia dell'immunoterapia è in corso di valutazione anche in altri tipi di tumori, in altre fasi di malattia, in altre combinazioni terapeutiche e con altri farmaci immunoterapici. In particolare, molti studi clinici stanno valutando l'impiego dell'immunoterapia in fasi di malattia più precoci, cioè in uno stadio in cui la malattia è operabile come terapia

preoperatoria ("neoadiuvante") o come terapia preventiva della ricaduta dopo l'intervento chirurgico radicale ("adiuvante").
Molti sforzi si stanno inoltre facendo per identificare marcatori predittivi della risposta all'immunoterapia, per selezionare i pazienti che possano beneficiare maggiormente del trattamento, e per superare con combinazioni terapeutiche innovative i meccanismi di resistenza al trattamento immunoterapico.
È pertanto probabile che l'elenco dei farmaci, delle combinazioni e delle indicazioni riportate nella tabella 2 verrà ulteriormente ampliato nel prossimo futuro.

TABELLA 2 - ELENCO DEGLI ICI APPROVATI IN ITALIA CON LE RISPETTIVE INDICAZIONI (AGGIORNATA A SETTEMBRE 2022)

CLASSE	FARMACO	NEOPLASIA	INDICAZIONE
anti-CTLA-4	**Ipilimumab**	Melanoma	in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni in associazione a nivolumab nel trattamento del melanoma metastatico in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche o con PD-L1 < 1%.
		NSCLC	in associazione a nivolumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino nel trattamento in prima linea del NSCLC metastatico negli adulti il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK e con espressione di PD-L1 <50%.
		RCC	in associazione a nivolumab nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole
		MPM	in associazione a nivolumab nel trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile ad istologia non epitelioide
anti-PD-1	**Cemiplimab**	cSCC	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico o localmente avanzato che non sono candidati ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa
		NSCLC	in monoterapia nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con NSCLC, con espressione di PD-L1 (in ≥50% delle cellule tumorali), senza aberrazioni EGFR, ALK o ROS1, che presentano NSCLC localmente avanzato e non sono candidati per la chemioradioterapia definitiva[x]
	Dostarlimab	EC	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di Mismatch Repair (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H), progredito durante o dopo un precedente trattamento chemioterapico con un regime a base di platino

anti-PD-1	**Nivolumab**	Melanoma	in monoterapia nel trattamento adiuvante di adulti con melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica, che sono stati sottoposti a resezione completa in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti in associazione a ipilimumab nel trattamento del melanoma metastatico in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche o con PD-L1 < 1%.
		NSCLC	in monoterapia nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti in associazione ad ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino nel trattamento in prima linea del NSCLC metastatico negli adulti il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK e con espressione di PD-L1 <50%.
		RCC	in monoterapia nel trattamento del RCC dopo precedente terapia negli adulti in associazione a ipilimumab nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/ sfavorevole
		HNSCC	in monoterapia nel trattamento del HNSCC negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino
		ESCC	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con ESCC, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico dopo precedente chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino.
		Mesotelioma	in associazione a ipilimumab nel trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile ad istologia non epitelioide
		cHL	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin
	Pembrolizumab	Melanoma	in monoterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma al III Stadio e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti

anti-PD-1	**Pembrolizumab**	NSCLC	in monoterapia nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) ≥ 50 % in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico non squamoso negli adulti il cui tumore non è positivo per mutazioni di EGFR o per ALK, e con TPS < 50% in associazione a carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel, nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico squamoso negli adulti con TPS >50% in monoterapia nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti con TPS ≥ 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 a bersaglio molecolare prima di ricevere pembrolizumab
		CRC	in monoterapia nel trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon-retto con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H, microsatellite instability-high) o con deficit di riparazione del mismatch (dMMR, mismatch repair deficient) negli adulti. In monoterapia nel trattamento di pazienti con carcinoma del colon avanzato con instabilità dei microsatelliti, in linee successive alla prima[§].
		UC	in monoterapia nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti a progressione da una precedente chemioterapia contenente platino
		RCC	in associazione ad axitinib, nel trattamento di prima linea del RCC avanzato negli adulti
		HNSCC	in monoterapia o in associazione a chemioterapia contenente platino e 5-fluorouracile (5-FU), è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, metastatico o ricorrente non resecabile, negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1
		cHL	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV

anti-PD-1	**Pembrolizumab**	TNBC	trattamento neoadiuvante (in combinazione con chemioterpia), e successivamente trattamento adiuvante dopo chirurgia (in monoterapia), di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato, infiammatorio o in stadio iniziale ad alto rischio di recidiva [x]
Anti-PD-L1	**Atezolizumab**	NSCLC	in monoterapia nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con con NSCLC metastatico, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle cellule tumorali (TC) o ≥ 10% sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare
		SCLC	in combinazione con carboplatino ed etoposide nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso
		TNBC	in combinazione con nab-paclitaxel nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo non resecabile localmente avanzato o metastatico i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 ≥ 1% e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica
		HCC	in associazione con bevacizumab, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con HCC avanzato o non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica
	Avelumab	MCC	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da MCC metastatico
		UC	in monoterapia nel trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino.
	Durvalumab	NSCLC	in monoterapia nel trattamento del NSCLC localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 ≥1% sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino

Anti-PD-L1	**Durvalumab**	SCLC	in combinazione con platino ed etoposide per il trattamento di prima linea del carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) in stadio esteso[X]
		BTC	In associazione a gemcitabina e cisplatino per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma delle vie biliari metastatico o localmente avanzato [X]

[X] *disponibile nell'ambito di programmi di accesso precoce;*
[§] *dispomibile nell'ambito della legge 648/96*

ALK: Anaplastic lymphoma kinase; cHL: classical Hodgkin lymphoma; BTC: biliary tract cancer; CPS: combined positive score; CRC: colorectal cancer; cSCC: cutaneous squamous cell carcinoma; EC: endometrial carcinoma; ESCC: esophageal squamous cell carcinoma; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; EGFR: epidermal growth factor receptor; HCC: hepatocellular carcinoma; HNSCC; Head and neck squamous cell carcinoma; MCC: Merkel cell carcinoma; NSCLC: Non-small cell lung cancer; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; RCC: Renal cell carcinoma; TNBC: triple negative breast cancer; TPS: tumor proportion score; UC: urothelial carcinoma

Prima di valutare l'indicazione al trattamento immunoterapico, oltre alla tipologia del tumore, allo stadio e ad eventuali altre caratteristiche molecolari della malattia, l'oncologo valuterà anche le caratteristiche cliniche del paziente, per verificare se vi sono eventuali controindicazioni assolute o relative all'impiego dell'immunoterapia, ed in particolare: condizioni cliniche generali compromesse, presenza di malattie del sistema immunitario (malattie auto-immuni, caratterizzate dalla tendenza del sistema immunitario ad aggredire organi sani), necessità di trattamento con farmaci cortisonici ad alte dosi o con altri agenti immuno-soppressivi.

CONCLUSIONI

In conclusione, l'immunoterapia rappresenta un'importante arma terapeutica per la cura dei tumori. L'introduzione dei farmaci immunoterapici ha migliorato notevolmente i risultati delle cure oncologiche, con effetti collaterali nel complesso gestibili.

Come ogni terapia oncologica, l'immunoterapia ha indicazioni ben precise. In base al tipo di tumore, allo stadio di malattia, e alle caratteristiche del paziente l'oncologo potrà valutare caso per caso l'indicazione al trattamento immunoterapico con i farmaci attualmente approvati o eventualmente proporre la partecipazione a studi clinici sperimentali, laddove disponibili.

La ricerca clinica in questo ambito è molto attiva e si prevede che possa portare nei prossimi anni ad ulteriori innovazioni terapeutiche, migliorando ulteriormente l'efficacia delle cure ed ampliando le indicazioni al trattamento immunoterapico, consentendo ad un numero sempre maggiore di pazienti oncologici di trarre beneficio dall'immunoterapia.

BIBLIOGRAFIA

Chen DS, Mellman I. **Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity** 2013;39(1):1-10.

Ribas A. **Tumor immunotherapy directed at PD-1.** N Engl J Med 2012;366(26):2517-9.

Pardoll DM. **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy**. Nat Rev Cancer 2012;12(4):252-64.

Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. **Management of immune checkpoint blockade dy-simmune toxicities: a collaborative position paper**. Ann Oncol 2016;27(4):559-74.

Linea guida AIOM "Gestione della tossicità da Immunoterapia" edizione 2021; disponibile online all'indirizzo:
https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/12/LG-200_Tox-da-immunoterapia_agg2021.pdf

AIFA, Lista dei registri e piani terapeutici attivi; disponibile online all'indirizzo:
https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1

Via del Gesù, 17- 20121 Milano
info@reteoncologicaropi.it - www.reteoncologicaropi.it - Cell. 338 5779971