

IMMUNOTERAPIA E TUMORI: MECCANISMO D'AZIONE E INDICAZIONI TERAPEUTICHE

UNA GUIDA PER PAZIENTI E CAREGIVERS



3^a edizione
Settembre 2023

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

| | |
|-------------------------------------|----|
| <u>Introduzione</u> | 4 |
| <u>Cos'è l'immunoterapia?</u> | 4 |
| <u>Sistema immunitario e tumori</u> | 4 |
| <u>I farmaci immunoterapici</u> | 5 |
| <u>Tossicità da immunoterapia</u> | 7 |
| <u>Indicazioni terapeutiche</u> | 8 |
| <u>Conclusioni</u> | 16 |

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.

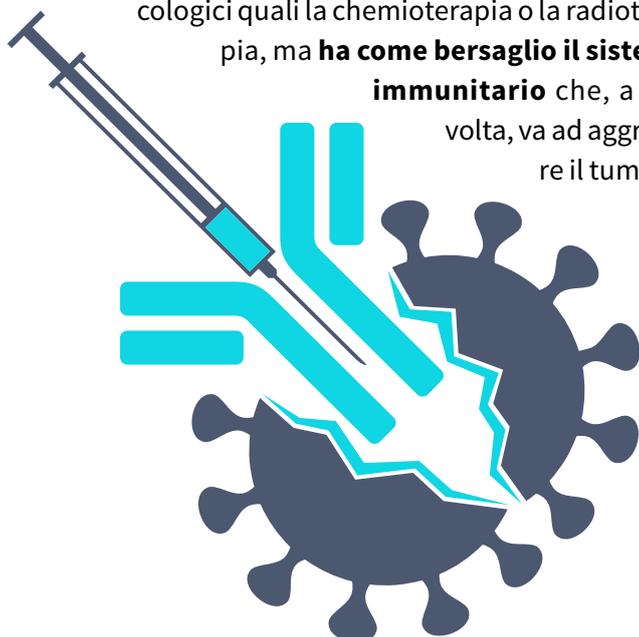
Questo quaderno rivolto a pazienti, caregivers e cittadini, contiene alcune informazioni su come funziona l'immunoterapia, quali sono i farmaci immunoterapici oggi disponibili, quali sono i possibili effetti collaterali, e per quali tumori sono attualmente impiegati.

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



CELLULA TUMORALE



CELLULA IMMUNITARIA



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.

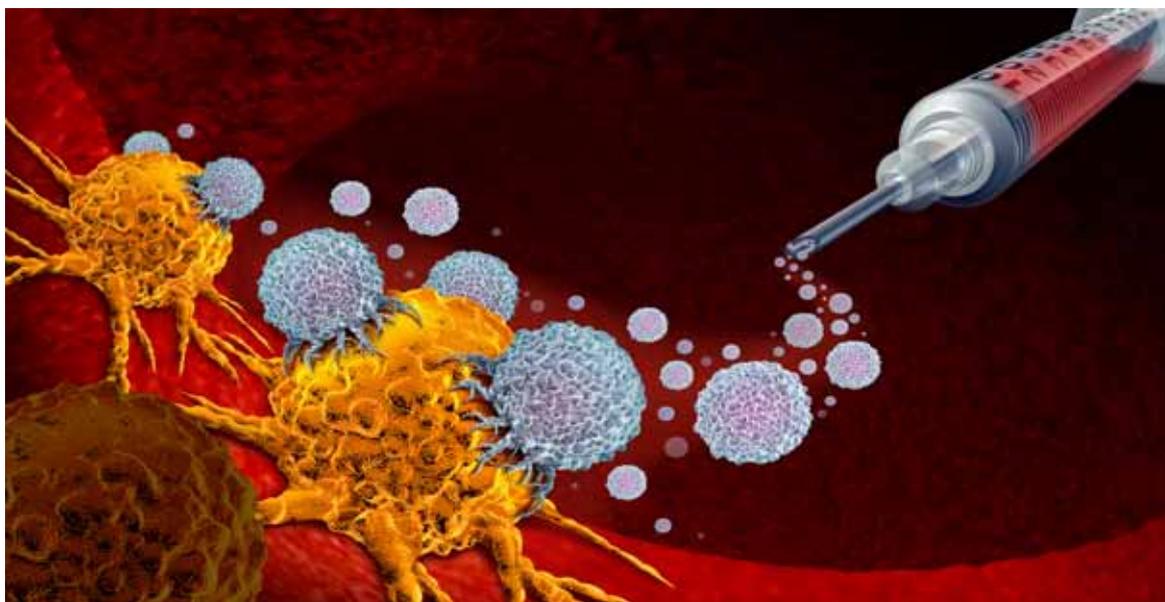
nella difesa da agenti esterni, il sistema immunitario esercita un’importante azione di sorveglianza, detta appunto **“sorveglianza immunitaria”**, anche nei confronti di eventuali cellule dell’organismo che siano andate incontro ad una trasformazione tumorale. Le cellule tumorali, infatti, pur derivando 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,

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 azionato 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,

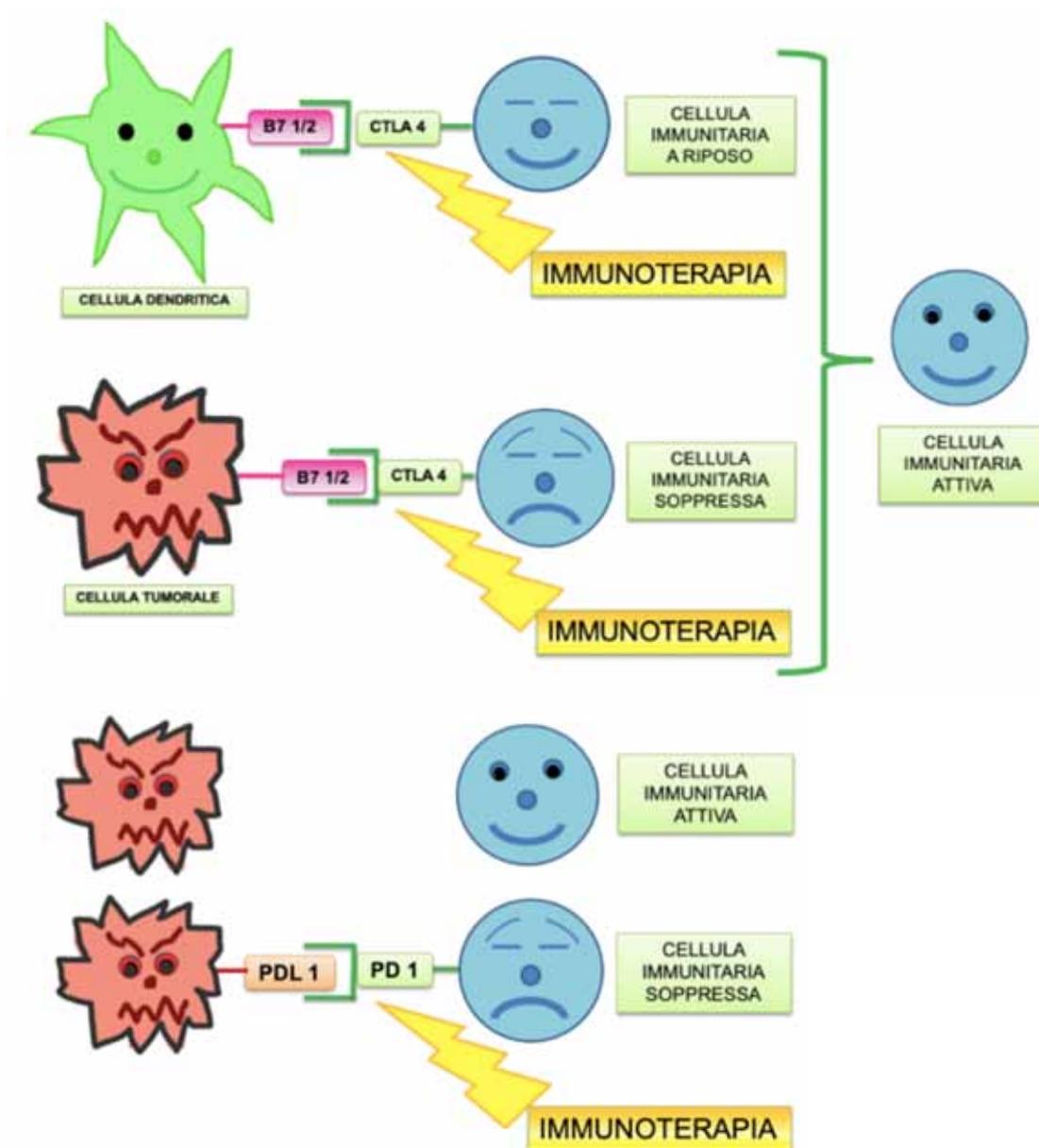
PD-1 o il suo ligando PD-L1. Questi farmaci, attaccandosi al proprio bersaglio, evitano l’interazione tra l’immuno-checkpoint ed i propri ligandi specifici, rimuovendo in tal modo l’inibizione sul linfocita T che quindi si riattiva e può nuovamente esercitare la propria azione anti-tumorale.

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 infiamma-

tori 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.reteoncologiaropi.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 in numerosi tumori, quali:

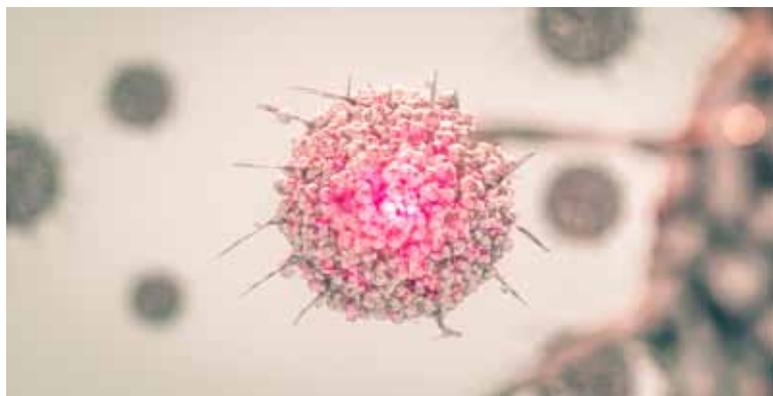
melanoma, carcinoma del polmone (sia non a piccole cellule che a piccole cellule), carcinoma del rene, carcinoma squamoso della testa e del collo, carcinoma della cute, carcinoma a cellule di Merkel, carcinoma uroteliale, carcinoma della mammella “triplo-negativo” (cioè con assente espressione del recettore per l'estrogeno, del recettore per il progesterone e della proteina HER2), linfoma di Hodgkin, carcinoma del colon-retto (in alcuni tipi), carcinoma dello stomaco, dell'esofago e della giunzione gastro-esofagea, carcinoma dell'endometrio, mesotelioma (tabella 2). È inoltre disponibile, nell'ambito di programmi di accesso precoce, nel colangiocarcinoma.

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 squamoso 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 1\%$. 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 $\geq 1\%$. 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 ("neo-

IMMUNOTERAPIA E TUMORI: MECCANISMO D'AZIONE E INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Una guida per pazienti e caregivers

adiuvante”) 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 - FARMACI IMMUNOCHECKPOINT INIBITORI APPROVATI E RIMBORSATI IN ITALIA
Tabella aggiornata a luglio 2023.

| CLASSE | FARMACO | NEOPLASIA | INDICAZIONE |
|-------------|------------|-----------|---|
| anti-CTLA-4 | Ipilimumab | CRC | in associazione a nivolumab per il trattamento di pazienti adulti con CRC metastatico con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina |
| | | Melanoma | in monoterapia per il 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 per il trattamento del melanoma metastatico in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche o con PD-L1 < 1%. |
| | | MPM | in associazione a nivolumab per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con MPM non resecabile ad istologia non epitelioide |
| | | NSCLC | in associazione a nivolumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino per il 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 per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con RCC avanzato a rischio intermedio/sfavorevole |
| anti-PD-1 | Cemiplimab | BCC | in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con BCC localmente avanzato o metastatico la cui malattia è progredita o che sono intolleranti a un inibitore del pathway di Hedgehog (HHI) |
| | | cSCC | in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cSCC metastatico o localmente avanzato che non sono candidati ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa |

IMMUNOTERAPIA E TUMORI: MECCANISMO D'AZIONE E INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Una guida per pazienti e caregivers

| | | | |
|-----------|--------------------|----------------|--|
| anti-PD-1 | Cemiplimab | NSCLC | <p>in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con NSCLC, con espressione di PD-L1 in $\geq 50\%$ delle cellule tumorali, senza aberrazioni EGFR, ALK o ROS1, che presentano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSCLC localmente avanzato e non sono candidati per la chemioradioterapia definitiva, oppure • NSCLC metastatico. |
| | Dostarlimab | EC | in monoterapia per il trattamento di pazienti adulte affette da EC 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 |
| | Nivolumab | CRC | in associazione ad ipilimumab per il trattamento di pazienti adulti con CRC metastatico con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina |
| | | EAC, GEJAC, GC | in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago, HER2 negativo, avanzato o metastatico, i cui tumori esprimono PD-L1 con un punteggio positivo combinato (CPS) ≥ 5 . |
| | | 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. |
| | | cHL | in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da cHL recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin |
| | | HNSCC | in monoterapia per il trattamento del HNSCC negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino |
| | | Melanoma | in monoterapia per il trattamento adiuvante di adulti con melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica che sono stati sottoposti a resezione completa |
| | | | in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti |
| | | | in associazione a ipilimumab, negli adulti, per il trattamento del melanoma metastatico in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche o con PD-L1 $< 1\%$. |

IMMUNOTERAPIA E TUMORI: MECCANISMO D'AZIONE E INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Una guida per pazienti e caregivers

| | | | |
|-----------|---------------|------------------|--|
| anti-PD-1 | Nivolumab | MPM | in associazione a ipilimumab per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con MPM non resecabile ad istologia non epitelioide |
| | | NSCLC | in monoterapia per il 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 per il 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 per il trattamento del RCC dopo precedente terapia negli adulti in associazione a cabozantinib per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con RCC avanzato in associazione a ipilimumab per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con RCC avanzato a rischio intermedio/sfavorevole |
| | Pembrolizumab | Cervice | in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab, per il trattamento del carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 |
| | | CRC | in monoterapia per il trattamento di prima linea del CRC metastatico 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 per il trattamento di pazienti con CRC avanzato con instabilità dei microsatelliti, in linee successive alla prima § |
| | | EAC, ESCC, GEJAC | in associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina, per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea HER-2 negativo negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10 |
| | | EC | in associazione a lenvatinib, per il trattamento del EC avanzato o ricorrente negli adulti con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia; in monoterapia negli adulti con carcinoma del EC MSI-H o dMMR nel trattamento del EC avanzato o ricorrente, con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia |

| | | | |
|---|----------------------|-----------------|--|
| anti-PD-1 | Pembrolizumab | cHL | in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da 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 |
| | | HNSCC | in monoterapia o in associazione a chemioterapia contenente platino e 5-fluorouracile (5-FU), per il trattamento di prima linea del HNSCC, metastatico o ricorrente non resecabile, negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 |
| | | Melanoma | in monoterapia per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma in Stadio IIB, IIC o III e che sono stati sottoposti a resezione completa. in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti |
| | | NSCLC | in monoterapia per il trattamento di prima linea del NSCLC metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK |
| | | | in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, per il 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, per il trattamento di prima linea del NSCLC metastatico squamoso negli adulti con TPS $< 50\%$ |
| | | RCC | in monoterapia per il trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti 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 a bersaglio molecolare prima di ricevere pembrolizumab) |
| in associazione ad axitinib, per il trattamento di prima linea del RCC avanzato negli adulti in associazione a lenvatinib, per il trattamento di prima linea del RCC avanzato negli adulti in monoterapia per il trattamento adiuvante di adulti con RCC M1 NED a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche. | | | |

| | | | |
|------------|---------------|-------|---|
| anti-PD-1 | Pembrolizumab | TNBC | <p>in associazione a chemioterapia come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico, per il trattamento di adulti con TNBC localmente avanzato o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva (dimensione del tumore > 1 cm, ma ≤ 2 cm di diametro con coinvolgimento linfonodale o dimensione del tumore > 2 cm di diametro indipendentemente dal coinvolgimento linfonodale)</p> <p>in associazione a chemioterapia, per il trattamento del TNBC localmente ricorrente non resecabile o metastatico negli adulti, il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10 e che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia per malattia metastatica</p> |
| | | UC | in monoterapia per il trattamento del UC localmente avanzato o metastatico negli adulti a progressione da una precedente chemioterapia contenente platino |
| Anti-PD-L1 | Atezolizumab | HCC | in associazione con bevacizumab, per il trattamento di pazienti adulti con HCC avanzato o non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica. |
| | | NSCLC | <p>in monoterapia per il 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</p> <p>in monoterapia per il 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)</p> <p>in monoterapia per il trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente platino in pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle cellule tumorali e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK</p> |
| | | SCLC | in combinazione con carboplatino ed etoposide per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con SCLC in stadio esteso |

| | | | |
|------------|--------------|-------|--|
| Anti-PD-L1 | Atezolizumab | TNBC | in combinazione con nab-paclitaxel per il trattamento di pazienti adulti con TBNC non resecabile localmente avanzato o metastatico i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 \geq 1% e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica |
| | Avelumab | MCC | in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da MCC metastatico |
| | | UC | in monoterapia per il trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da UC localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino. |
| | Durvalumab | BTC | In associazione a gemcitabina e cisplatino per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da BTC metastatico o localmente avanzato ^x |
| | | NSCLC | in monoterapia per il trattamento del NSCLC localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 \geq 1% sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino |
| | | SCLC | in combinazione con etoposide e carboplatino o cisplatino per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con SCLC in stadio esteso. |

^x disponibile nell'ambito di programmi di accesso precoce;

^s disponibile 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; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; EAC: esophageal adenocarcinoma; EC: endometrial carcinoma; EGFR: epidermal growth factor receptor; ESCC: esophageal squamous cell carcinoma; GC: gastric cancer; GEJAC: gastroesophageal junction adenocarcinoma; HCC: hepatocellular carcinoma; HNSCC: Head and neck squamous cell carcinoma; M1: metastatic; MCC: Merkel cell carcinoma; NED: not evidence of disease; 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 tratta-

mento 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 dysimmune 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>

ADDENDUM Linee guida GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA, pubblicato il 9 gennaio 2023 su SLGN. Disponibile online:

https://www.iss.it/documents/20126/8403839/Addendum-LG_200_AIOM_Tox-da-immunoterapia_ed2022

QUADERNI INFORMATIVI DI ROPI PER I PAZIENTI SONO DISPONIBILI NEL SITO WEB:

<https://www.reteoncologicaropi.it/quaderni-informativi/>

1. Informazioni per i pazienti oncologici durante l'emergenza COVID-19 - *dicembre 2020*
2. Il manuale del Caregiver in oncologia: "Aspetti pratici dell'assistenza al paziente oncologico-
edizione 2021
3. FOCUS "CAREGIVER IN ONCOLOGIA"- *edizione 2021*
4. Alimentazione e nutrizione nel paziente con carcinoma dello stomaco - *gennaio 2021*
5. BRCA e adenocarcinoma del pancreas metastatico - *gennaio 2021*
6. Carcinoma mammario invasivo non metastatico (stadio I-II-III) - *febbraio 2021*
7. Informazioni per i pazienti oncologici durante l'emergenza COVID -19 - *2a edizione- marzo 2021*
8. Sarcomi dei tessuti molli - *aprile 2021*
9. Il carcinoma della vescica - *maggio 2021*
10. Colangiocarcinoma - *maggio 2021*
11. Test genomici e carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale - *4a edizione - ottobre 2021*
12. Carcinoma dell'ovaio - *agosto 2021*
13. Il tumore dell'endometrio - *giugno 2022*
14. ABC degli effetti collaterali da immunoterapia - *agosto 2021*
15. Carcinoma mammario metastatico - *agosto 2021*
16. Carcinoma mammario metastatico triplo negativo: quali novità per il 2021 - *agosto 2021*
17. Carcinoma mammario metastatico HER2-positivo: quali novità per il 2021 - *ottobre 2021*
18. Carcinoma mammario metastatico HR-positivo e HER2-negativo: quali novità per il 2021 -
novembre 2021

19. Immunoterapia e tumori: meccanismo d'azione e indicazioni terapeutiche - *febbraio 2022*
20. Carcinoma mammario durante la gravidanza - *febbraio 2022*
21. Attività fisica e tumori - *marzo 2022*
22. Vaccinazioni nei pazienti oncologici- Raccomandazioni ROPI - *maggio 2022*
23. Pillole di sanità digitale - *2022*
24. La ricerca clinica in oncologia spiegata ai pazienti - *2022*
25. Carcinoma mammario in fase precoce - *settembre 2022*
26. Carcinoma mammario metastatico - *2a edizione - settembre 2022*
27. Carcinoma mammario metastatico triplo negativo: quali novità per il 2022 - *2a edizione - settembre 2022*
28. Tumore dell'endometrio - *settembre 2022*
29. Immunoterapia e tumori: meccanismo d'azione e indicazioni terapeutiche - *2a edizione - settembre 2022*
30. Carcinoma dell'ovaio - *3a edizione - ottobre 2022*
31. Colangiocarcinoma - *2a edizione - ottobre 2022*
32. Carcinoma mammario metastatico HER2- positivo: quali novità per il 2022 - *3a edizione - dicembre 2022*
33. Carcinoma mammario metastatico HR-positivo e HER2-negativo: quali novità per il 2022 - *3a edizione - dicembre 2022*
34. Carcinoma mammario metastatico HER2-positivo: quali novità per il 2023 - *4a edizione - luglio 2023*
35. Metastasi ossee nei tumori solidi - *agosto 2023*



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