



Melanoma: cosa è cambiato con l'Immunoterapia?

Ce lo spiega la **dottorssa Anna Maria Di Giacomo** dell'U.O.C. Immunoterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

I recenti **progressi** nell'ambito delle **strategie terapeutiche** del **melanoma** hanno consentito di **migliorare** significativamente la **sopravvivenza** anche dei pazienti con malattia avanzata.

Se nei **pazienti** con **malattia operabile** la **chirurgia** è il pilastro dei **trattamenti curativi**, nella **malattia avanzata** la **terapia medica** è certamente il trattamento di scelta.

In questo ambito, il **melanoma** rappresenta un **modello di ricerca** che ha consentito di comprendere le **basi molecolari** di questo **tumore**, nonché i meccanismi che consentono la sua interazione con l'ospite ed in particolare col **sistema immunitario**; ciò ha prodotto **progressi** senza precedenti nella **terapia medica** della **malattia avanzata** e potenzialmente a **benefici importanti** anche nel setting adiuvante di **pazienti** con elevato rischio di **recidiva post-chirurgia**.

L'ipotesi che il **sistema immunitario** potesse essere in grado di **proteggere** dallo sviluppo di **tumori** risale agli inizi del Novecento. Tuttavia, solo nella metà del ventesimo secolo, sono state generate evidenze sperimentali che hanno chiaramente definito il ruolo del **sistema immunitario** nel poter **controllare lo sviluppo e la crescita dei tumori**.

Innumerevoli **agenti immunoterapici** (es. **citochine**, **anticorpi monoclonali**, **vaccini terapeutici**, **linfociti T citotossici**, etc.) sono stati impiegati negli ultimi decenni, pur con alterne fortune, per sperimentare **nuove strategie di immunoterapia** in **pazienti** affetti da **melanoma**.

Peraltro, il complesso delle nozioni acquisite in questa patologia ha permesso di **espandere** l'applicazione dell'**immunoterapia** anche a **tumori di diverso istotipo** nell'ambito di molteplici **sperimentazioni cliniche** in corso, nonché di sviluppare una **nuova classe di agenti terapeutici** rappresentata dai cosiddetti **anticorpi monoclonali immunomodulanti**.

L'introduzione di questa classe di **farmaci** ha rappresentato una vera e propria **rivoluzione nel trattamento del melanoma**, e non solo, per i significativi **vantaggi** in termini di **sopravvivenza** ottenuti negli ultimi anni rispetto alla **chemioterapia**, ma anche per la sua peculiarità sia in termini di cinetiche di **risposta** al trattamento, che di profilo di **tossicità**. Il capostipite di questa nuova generazione di **anticorpi monoclonali** è rappresentato da **ipilimumab**, un anticorpo diretto contro la **molecola CTLA-4** espressa sui **linfociti T** attivati, ed in grado di potenziare l'**attività anti-tumorale** del **sistema immunitario**.

Con **ipilimumab** siamo riusciti a rendere **lungo sopravviventi** una quota di **pazienti** che è circa il 20%, ma da allora abbiamo compreso che utilizzare come bersaglio **PD-1** o il suo **ligando PDL-1** è più **efficace** con un **raddoppio** a 5 anni della **sopravvivenza** (circa 35% dei pazienti sono vivi), se utilizzata nei **pazienti**



pretrattati; se però utilizziamo questa **strategia in prima linea** la quota di pazienti vivi a 2 anni è **superiore** al 60%.

Inoltre, se utilizziamo entrambi gli **anticorpi in combinazione** riusciamo ad ottenere **risposte più rapide** in una percentuale superiore al 50% e questo anche in **pazienti con malattia più rapidamente evolutiva** o con **metastasi** cerebrali, che hanno purtroppo un andamento clinico più aggressivo.

Tuttavia, poiché nonostante questi **importanti progressi** circa il 50% dei pazienti non risponde o risponde per un periodo di tempo più limitato, sono attualmente **in corso** numerosi **studi clinici di combinazione** che hanno l'obiettivo di **migliorare l'efficacia** dei nostri **trattamenti** standard e di **aumentare** la quota di **pazienti lungo sopravvivenuti**.