

Convegno Nazionale “Immunoterapia in Oncologia: attualità e prospettive”, Milano 11 dicembre 2015

L’Immuno-Oncologia nella strategia di controllo dei tumori: un settore innovativo dell’Oncologia Medica

Carmine Pinto

I progressi delle strategie di controllo dei tumori hanno portato in Italia dal 1990-92 al 2005-07 ad una riduzione del 18% della mortalità globale per tumore a 5 anni. Tutto questo è avvenuto come risultato di più azioni e strumenti, quali il miglioramento delle conoscenze biologiche e molecolari, la prevenzione primaria ed il controllo dei rischi cancerogeni, i programmi nazionali di screening per i tumori della mammella, del colon-retto e della cervice uterina, le innovazioni tecnologiche, i vantaggi progressivi delle cure e l’introduzione di nuovi farmaci sempre più efficaci. In quest’ambito, in anni più recenti, si è inserita nella cura dei tumori un’innovativa ed efficace area terapeutica: l’Immuno-Oncologia. Nel passato la maggior parte degli approcci immunoterapici impiegati nel trattamento dei tumori si erano dimostrati inefficaci a contrastare la capacità del tumore ad evadere le difese immunologiche dell’organismo ospite. La più recente immunoterapia dei tumori è invece legata allo sviluppo di nuovi agenti rivolti verso specifici checkpoints, in modo da riattivare con azione su uno specifico “target” la risposta immunitaria endogena rivolta contro il tumore.

Il primo farmaco immunoterapico che ha dimostrato in assoluto di produrre un significativo miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con melanoma in stadio avanzato in uno studio di fase 3 è stato l’anticorpo ipilimumab anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4), che veniva approvato per questa indicazione dagli organismi regolatori prima negli Stati Uniti e poi in Europa. Oltre il CTLA-4, numerosi altri checkpoints sono stati considerati come potenziali target nell’immunoterapia, come l’interazione con il programmed death 1 (PD1) receptor e con suoi ligandi (PDL1 e PDL2), che determinano l’inattivazione delle cellule T e quindi bloccano l’attività immunitaria effettrice. Sono stati sviluppati farmaci target in questa pathway quali gli anticorpi anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) o anti PDL1/PDL2 (MPDL280A, MEDI4736), che sbloccando questo meccanismo prevengono l’inattivazione delle cellule T e ripristinano l’attività del sistema immunitario nella sede della neoplasia. Immunoterapie

dirette contro altre molecole di checkpoints immunitari, quali LAG3 e CD137, sono in corso di valutazione nel trattamento di pazienti con tumori in stadio avanzato, in monoterapia o in combinazione con altre terapie.

Nella recente storia dell'immunoterapia con l'impiego di ipilimumab in pazienti con melanoma in stadio avanzato si evidenziava per la prima volta una curva di sopravvivenza con una "lunga coda", con un plateau raggiunto a 3 anni e quasi un 20% di "lungosopravvivenenti" a 5 anni. Un andamento diverso da quello osservato con la chemioterapia e le terapie target. L'immunoterapia come nuova possibilità di cura per i pazienti oncologici ha presentato un rapido e importante sviluppo, che ha riguardato l'introduzione negli studi clinici di anticorpi anti-PD1 e anti-PDL1 e l'ampliamento della ricerca clinica per la valutazione di altre indicazioni oltre il melanoma anche in patologie neoplastiche con rilevante impatto epidemiologico. Vantaggi significativi in sopravvivenza, con un andamento delle curve simile a quelle osservate nel melanoma, sono stati riportati nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato, dapprima per l'istotipo squamoso e poi anche per il non-squamoso. Anticorpi anti-PD1 sono stati così registrati dagli enti regolatori statunitensi e poi anche europei per la terapia del carcinoma polmonare. Numerosi studi, in differente fase di sviluppo clinico, sono già stati presentati e hanno evidenziato l'efficacia dell'immunoterapia nel carcinoma renale, nei carcinomi del testa-collo, nei glioblastomi, nei carcinomi dello stomaco e del colon-retto, nell'epatocarcinoma, nel carcinoma della vescica e nei linfomi.