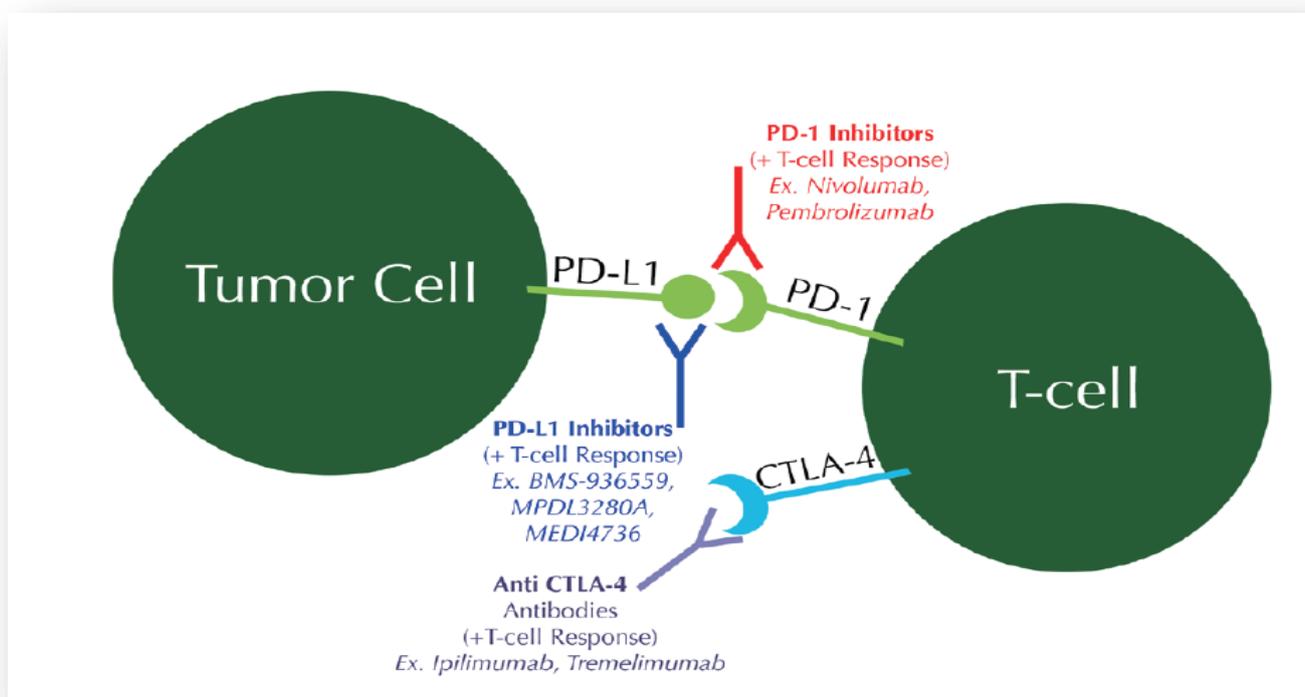


L'IMMUNOTERAPIA NEI TUMORI POLMONARI

Le recenti evidenze scientifiche hanno portato, nell'ultimo anno, a porre sempre maggiore attenzione a una nuova strategia terapeutica nell'ambito dei tumori polmonari: l'immunoterapia. A differenza delle tradizionali chemioterapie, ma anche della terapia biologica, l'immunoterapia rappresenta una strategia "rivoluzionaria". Le cellule tumorali esprimono spesso recettori cellulari, in particolare PD-L1, che si legano alle cellule regolatrici della risposta immunitaria dell'ospite, attraverso il recettore PD-1, inibendole. Attraverso la regolazione di questi complessi recettoriali è possibile riattivare il sistema immunitario dell'ospite e consentirgli riconoscere e distruggere le



cellule tumorali.

Numerosi inibitori di tali recettori, in particolari anticorpi monoclonali inibitori di PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) e PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab), sono stati sviluppati o sono attualmente oggetto di studi clinici in diversi *setting* di trattamento e per i diversi istotipi di tumori del polmone.

Il nivolumab, un inibitore di PD-1, ha recentemente ricevuto l'approvazione da parte degli enti regolatori italiani (AIFA) ed è attualmente disponibile e rimborsato dal SSN italiano per il trattamento di *seconda linea* dei pazienti affetti da tumori polmonari con istotipo squamoso dopo il fallimento di una precedente chemioterapia a base di platino.

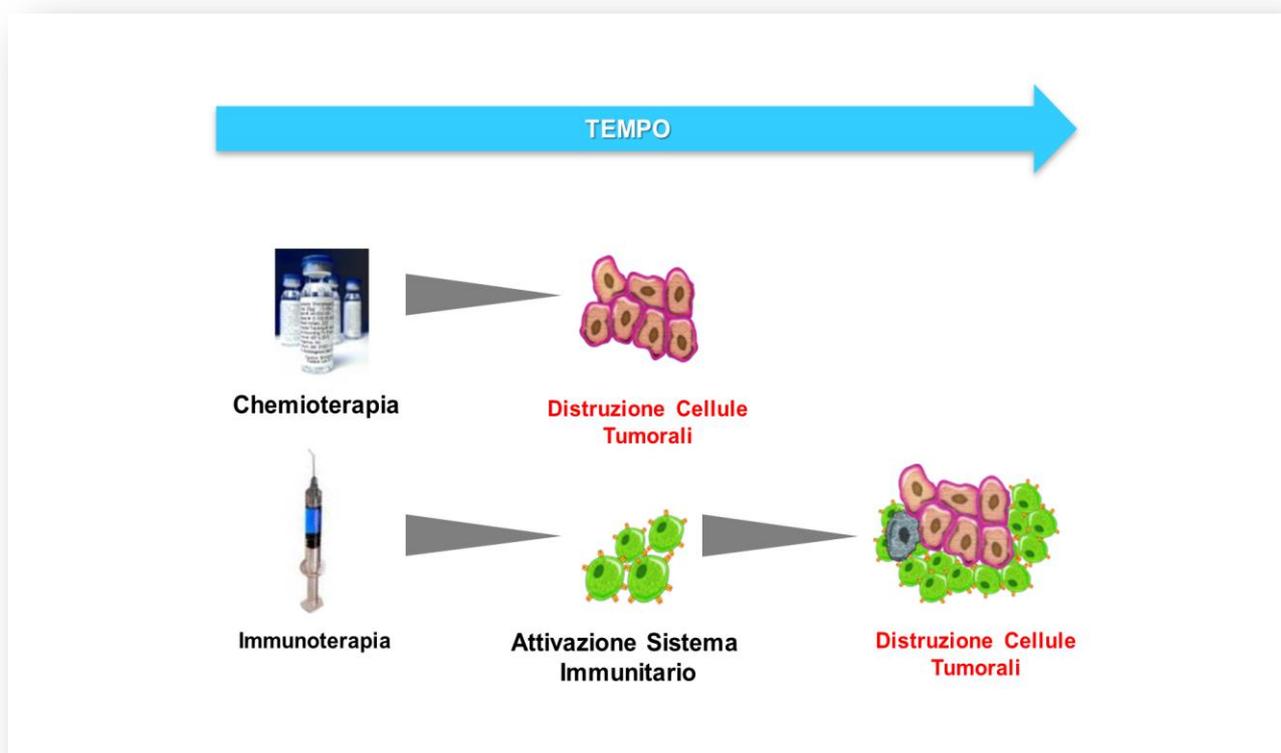
Per i pazienti affetti da adenocarcinoma, invece, rimane disponibile sul territorio italiano un programma di uso compassionevole che consente l'accesso alla terapia con nivolumab in attesa della sua rimborsabilità da parte di AIFA.

L'efficacia di nivolumab si è dimostrata superiore rispetto a quella della chemioterapia tradizionale in *seconda linea* (due recenti studi clinici hanno confrontato direttamente nivolumab con docetaxel, dimostrando la maggiore efficacia di nivolumab in termini di sopravvivenza globale).

L'efficacia della immunoterapia si associa anche ad una sua maggiore tollerabilità che consente un miglioramento della *qualità di vita* ed una reale *cronicizzazione* della malattia.

Particolare attenzione deve essere tuttavia posta al rischio di *polmoniti da farmaco*, che sebbene non frequenti, possono rappresentare un effetto collaterale limitante in particolari categorie di pazienti a maggiore rischio, come ad esempio pazienti con storia di polmoniti recidivanti, pazienti che abbiano ricevuto dosi elevate di radioterapia sul torace oppure pazienti che siano stati sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore sul polmone (come ad esempio interventi chirurgici di pneumonectomia).

Altra peculiarità del meccanismo di azione alla base della immunoterapia è rappresentato dal *tempo* necessario per osservare i risultati di tale trattamento, due volte più lungo rispetto alla chemioterapia tradizionale.



Sebbene al momento non esista un fattore che possa predire la risposta della malattia alla immunoterapia, come ad esempio avviene per la mutazione di EGFR nei confronti della terapia con gli inibitori di EGFR, dalle evidenze di alcuni degli studi clinici condotti fino ad ora sembrerebbe emergere una correlazione con l'elevata positività recettoriale del PD-L1; tuttavia sono necessarie ulteriori evidenze a conferma di tale correlazione.

Al momento, il test per la ricerca della positività di PD-L1 non viene eseguito di routine nella pratica clinica e può essere effettuato solo nell'ambito dei protocolli sperimentali con farmaci immunoterapici laddove richiesto.

In questo momento molti sono i protocolli di ricerca aperti in varie Istituzioni italiane per testare il ruolo della immunoterapia in *prima linea* di trattamento.

Gli studi sono di tre tipi:

- 1) Immunoterapico anti PD-1/PD-L1 come agente singolo verso la chemioterapia standard sia nel carcinoma squamoso, sia nell'adenocarcinoma.
- 2) Immunoterapico combinato con la chemioterapia vs la chemioterapia standard
- 3) Immunoterapico anti PD-1/PD-L1 combinato con un altro immunoterapico anti CTLA-4 vs la chemioterapia standard.

Per lo più in questi studi è richiesto di conoscere il livello dei recettori PDL-1 e tale determinazione avviene in laboratori centralizzati europei o statunitensi dove il campione tissutale di malattia (le sole cellule NON sono sufficienti!) viene inviato: in molti studi in assenza di alti livelli di PDL-1 NON si viene ammessi allo studio mentre in altri questo NON rappresenta un impedimento ma solo oggetto di analisi successive di sottogruppo.

