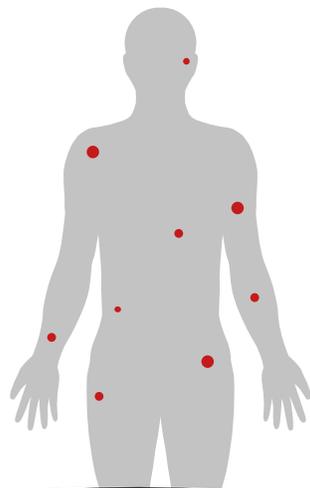


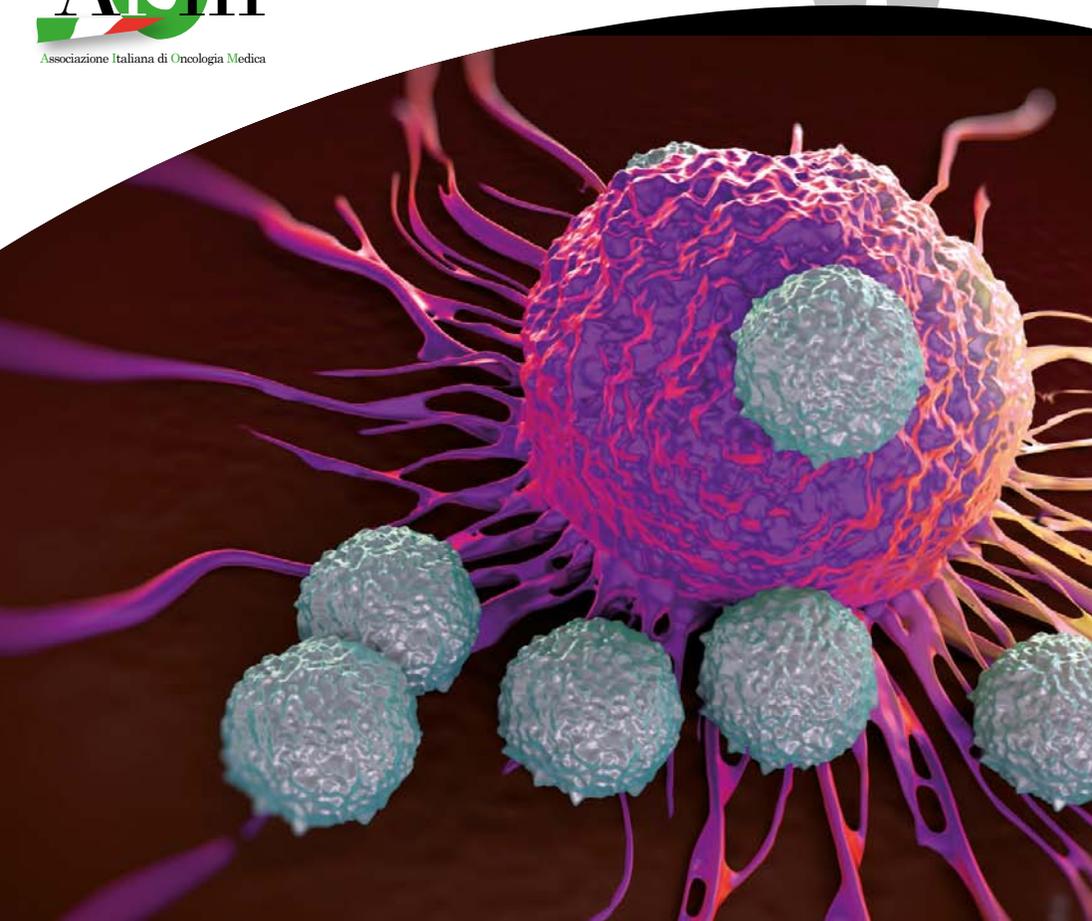
# IMMUNO-ONCOLOGIA

La nuova arma contro  
il melanoma



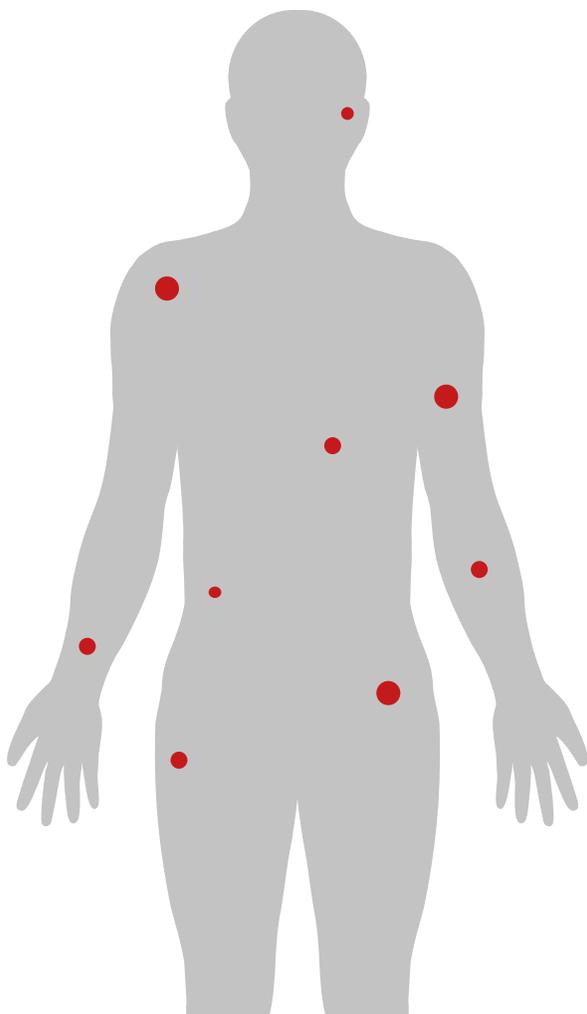
**Aiom**

Associazione Italiana di Oncologia Medica

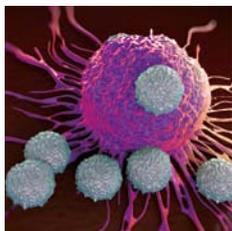


# Indice

- 3 Perché questo opuscolo
- 4 L'immuno-oncologia, la nuova frontiera terapeutica
- 7 Il melanoma
- 13 Le potenzialità attuali
- 15 Bibliografia



## Perché questo opuscolo?



L'immuno-oncologia ha dato inizio a una nuova era nel trattamento dei tumori. Il nostro "network di sorveglianza immunitaria" è un sistema potente ed efficace per combattere le infezioni, potenzialmente in grado di distruggere anche le cellule neoplastiche. L'immuno-oncologia si basa proprio sulla consapevolezza che una risposta immunitaria mirata ed efficace contro uno specifico tipo di cancro possa permettere di ottenere benefici clinici significativi. Negli ultimi anni i progressi nella comprensione del sistema immunitario hanno portato allo sviluppo di nuove terapie, capaci di potenziare la risposta immunitaria dei pazienti. Questo significa che tutti i malati, indipendentemente dalle alterazioni genetiche o metaboliche, possono trarre potenziale beneficio dal trattamento, poiché il target è il sistema immunitario del paziente e non solo la cellula tumorale.

È quindi importante conoscere a fondo i meccanismi d'azione di questa nuova tipologia di trattamento, che si va ad affiancare alle 'classiche' armi finora a disposizione (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, terapie targeted). Come funzionano i trattamenti immuno-oncologici? Quali sono i benefici attesi? Quali i possibili effetti collaterali? Queste sono alcune domande che ci poniamo.

Questo opuscolo, firmato da AIOM, prova a chiarire alcuni aspetti fondamentali dell'immuno-oncologia, con un focus obbligato sul tumore che ha svolto il ruolo di apripista di questa branca: il melanoma, una neoplasia maligna diventata modello sperimentale per un nuovo farmaco immuno-oncologico, ipilimumab, approvato dall'AIFA a settembre 2014 per il trattamento in prima linea dei pazienti affetti dalla malattia in fase metastatica.

L'obiettivo è quello di fornire ai clinici ulteriori strumenti per orientarsi in questi nuovi aspetti della terapia oncologica, un aiuto nella pratica quotidiana.

## L'immuno-oncologia, la nuova frontiera terapeutica

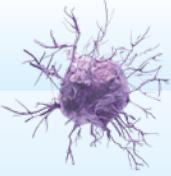
Il sistema immunitario è in grado di controllare, con discreta efficacia, la progressione tumorale, ma le cellule malate possono attivare molteplici meccanismi di evasione, ad esempio attraverso la perdita di espressione di antigeni associati al tumore (Tumor-Associated Antigens, TAA) e/o antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità (Major Histocompatibility Complex, MHC), oppure attraverso la secrezione di citochine e la neo-espressione di molecole di membrana ad attività inibitoria. La capacità di tutto il network immunitario di controllare la crescita della patologia può risultare in un continuo rimodellamento molecolare e fenotipico delle cellule tumorali, che possono così sopravvivere anche in un ospite perfettamente immunocompetente. Per descrivere questo fenomeno è stata coniata una nuova definizione, *cancer immunoediting*, che comprende tre fasi principali e sequenziali tra loro:

- **eliminazione**, può determinare la completa distruzione del tumore da parte del sistema immunitario dell'ospite;
- **equilibrio**, in cui le cellule tumorali, attraverso un processo di selezione operato dai linfociti T, diventano resistenti al controllo del sistema immunitario;
- **escape o evasione**, in cui le cellule malate si diffondono in modo incontrollato, originando neoplasie clinicamente rilevabili.

Se un batterio, un virus o un antigene tumorale invadono l'organismo, il sistema immunitario si attiva per eliminare il corpo estraneo e, una volta esaurito il suo compito, si 'spegne'. Nel cancro, le cellule maligne agiscono 'arrestando' la risposta immunitaria e continuano a replicarsi. Con l'immuno-oncologia è possibile bloccare uno dei meccanismi di disattivazione e mantenere sempre accesa la risposta difensiva, in modo tale da contrastare il tumore.

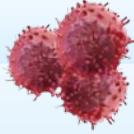
Nei primi anni Novanta, si è iniziato a capire che sulla superficie dei linfociti T vi sono alcuni antigeni - fra i più noti, *cytotoxic*

## Il tumore usa complessi meccanismi di evasione per eludere e sopprimere il sistema immunitario



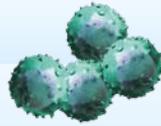
### APC

Inibizione della presentazione di antigeni tumorali  
(eg, down regolazione delle molecole MHC I)



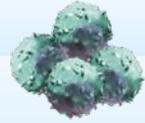
### Cellule tumorali

Secrezione di fattori ad azione immunosoppressiva  
(eg, TGF-B)



### Cellule T attivate

Inibizione di cellule T precedentemente attivate  
(eg, deregolazione dei pathways di controllo delle cellule T)



### T-reg

Reclutamento di cellule immunitarie ad azione immunosoppressiva  
(eg, Tregs)

1. Drake CG, et al. *Adv Immunol.* 2006;90:51–81; 2. Vesely MD, et al. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235–271

*T-Lymphocyte antigen (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1)* o il suo ligando *programmed death-ligand-1 (PD-L1)* - in grado di inibire l'attivazione e l'azione di controllo dei linfociti T contro il tumore. L'impiego di anticorpi monoclonali umanizzati in grado di bloccare l'azione di questi antigeni con funzione inibitoria ha permesso di rivitalizzare il sistema immunitario 'addormentato' dal tumore con sorprendenti e inaspettati risultati clinici. Il grande vantaggio di questo approccio è che potrebbe non richiedere una terapia specifica per ogni singolo tumore, ma l'attivazione di un'attività di regolazione immunologica già presente in ogni individuo e inibita dal tumore.

### Il tempo di latenza

Rispetto al trattamento con terapie targeted, un farmaco immuno-oncologico non genera risultati visibili nell'immediato, perché non colpisce direttamente le cellule tumorali, ma attiva il sistema immunitario per ottenere la risposta desiderata. Il reale beneficio clinico non deve quindi essere valutato nei tempi e con le metodiche standard della terapia oncologica "classica". È infatti

possibile notare un iniziale aumento della massa tumorale (*'pseudo progressione'*), seguito solo in un secondo tempo da una riduzione. In generale, possono trascorrere anche 16-20 settimane perché si possa evidenziare radiologicamente una risposta. Tuttavia, quando questo si verifica, si instaura una "memoria immunologica", per cui le risposte o le stabilità di malattia possono essere durature nel tempo, con un chiaro impatto sulla sopravvivenza dei pazienti. Un'altra differenza importante rispetto alle terapie "classiche" è che, col tempo, queste ultime possono selezionare ceppi di cellule tumorali con una maggiore resistenza ai farmaci, con conseguente rapida evoluzione della neoplasia. Nel caso dell'immuno-oncologia, che non agisce direttamente sulla cellula tumorale, ma sul sistema immunitario, non avviene tale selezione e, anche quando la malattia progredisce, l'evoluzione tende in genere ad essere più lenta.

## **Eventi avversi**

Gli eventi avversi riscontrati nei pazienti trattati con farmaci immuno-oncologici sono coerenti con il meccanismo d'azione e paragonabili a quelli di pazienti affetti da malattie autoimmuni, poiché derivano da un'iperstimolazione del sistema immunitario. I più frequenti sono a carico del sistema gastroenterico, endocrino, del fegato e della cute. La gestione degli effetti indesiderati deve quindi differenziarsi da quella degli altri trattamenti oncologici e richiede principalmente l'utilizzo di farmaci immunosoppressori, con i corticosteroidi in prima linea. Nei casi più gravi si può invece fare ricorso ad immunosoppressori più potenti. In ogni caso, se identificati in tempi brevi e gestiti in maniera appropriata, gli effetti collaterali sono generalmente inferiori (sia come entità che percentualmente) rispetto ai trattamenti 'classici'.

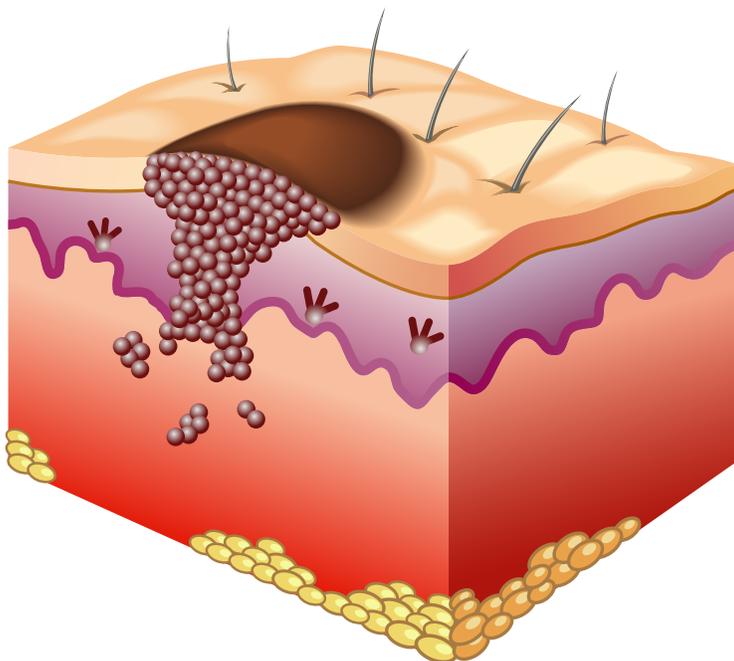
L'altro aspetto fondamentale, legato al meccanismo d'azione dell'agente immuno-oncologico, riguarda il tempo di insorgenza degli eventi avversi. Nel caso dei chemioterapici possono insorgere anche dopo poche ore o qualche giorno, mentre per i farmaci immuno-oncologici abbiamo una latenza decisamente più lunga e possono trascorrere anche 6-7 settimane dall'inizio della terapia, prima che si verifichi il picco di eventi avversi.

## Il melanoma

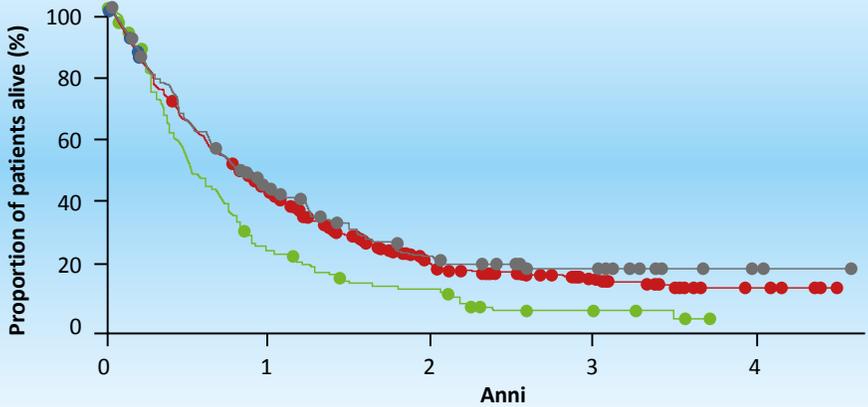
Le cellule del melanoma mostrano una sensibilità generalmente limitata ai farmaci citotossici convenzionali e alla radioterapia. Questo ha inciso in modo molto marcato sulle opzioni terapeutiche disponibili per i pazienti affetti da questa neoplasia maligna (dacarbazina, temozolomide, fotemustina), ma i notevoli progressi compiuti nella comprensione dell'immunobiologia, uniti alle recenti scoperte sui meccanismi fisiologici che regolano l'attività del sistema immunitario e le sue interazioni con il tumore, hanno permesso di sviluppare una nuova classe di agenti terapeutici rappresentata dai cosiddetti anticorpi monoclonali immunomodulanti.

L'approvazione negli ultimi anni di quattro differenti classi di nuovi farmaci per il trattamento del melanoma come l'anti CTLA-4, i *BRAF* inibitori (BRAFi), i *MEK* inibitori (MEKi) e gli anti PD-1, sta contribuendo a rivoluzionare il percorso di cura della malattia in fase avanzata.

Il capostipite di questi farmaci è ipilimumab, che agisce sul recettore CTLA-4 (antigene 4 associato ai linfociti T citotossici) mantenendo



**Ipilimumab è stato il primo farmaco immuno-oncologico ad aver dimostrato un beneficio di sopravvivenza a lungo termine in pazienti affetti da melanoma metastatico<sup>1</sup>**



1. Adapted from Hodi FS, et al. N Engl J Med. 2010;363:711-723;

	Median OS, months	95% CI	HR	P value	Survival rate (%)	
					1-year	2-year
<span style="color: red;">—</span> ipilimumab + gp100	10.0	8.5-11.5	0.68	<0.001	43.6	21.6
<span style="color: grey;">—</span> ipilimumab	10.1	8.0-13.8	0.66	0.003	45.6	23.5
<span style="color: green;">—</span> gp100	6.4	5.5-8.7			25.3	13.7

‘in allerta’ in modo permanente il sistema immunitario contro l’antigene che lo ha ‘acceso’. Il CTLA-4 è una molecola chiave nella risposta immunitaria perché svolge una funzione importante nella protezione dalle malattie autoimmuni e nell’immunosoppressione durante la tumorigenesi. Quando CTLA-4 si lega alla molecola B7 si attiva un segnale inibitorio che interrompe l’attivazione del sistema immune. Di conseguenza, il blocco della molecola mediante un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4 impedisce il legame B7-CTLA-4 che, rimuovendo il segnale inibitorio, riattiva e potenzia la risposta immunitaria.

Ipilimumab ha completato il programma di sviluppo clinico ed è stato inizialmente approvato in Europa a luglio 2011 dall’EMA, per l’utilizzo nei pazienti colpiti da melanoma metastatico che avevano ricevuto una precedente terapia. A ottobre 2013 ipilimumab ha ottenuto dall’autorità regolatoria europea l’estensione dell’autorizzazione per l’uso nel trattamento del melanoma avanzato (non operabile o metastatico) in pazienti adulti che non hanno ricevuto alcuna terapia precedente (prima linea). Nel settembre 2014, l’approvazione dell’AIFA della rimborsabilità di questa indicazione ha permesso ai pazienti italiani di accedere a ipilimumab fin dalla prima linea di trattamento.

Se con i chemioterapici classici il tasso di pazienti vivi ad 1 anno era del 25%, ipilimumab in prima linea ha dimostrato una percentuale di sopravvivenza a un anno di circa il 60%. Inoltre una metanalisi ha considerato 4.846 pazienti trattati con ipilimumab nell’ambito di studi clinici e di *expanded access program*. La metanalisi ha dimostrato che il 20% dei pazienti è vivo a 10 anni, un dato che ci permette di affermare che ipilimumab è in grado di cronicizzare la malattia nel 20% dei casi. Inoltre la curva di sopravvivenza estrapolata dalla metanalisi presenta un plateau che inizia a partire dal terzo anno. Pertanto si può ipotizzare che un paziente vivo a 3 anni ha elevate probabilità di essere un *longterm survivor*.

Dopo ipilimumab sono state sperimentate e approvate altre nuove molecole, come nivolumab, inibitore del checkpoint immunitario PD-1 (programmed death-1), interamente umano, che si lega al recettore di checkpoint PD-1 espresso sulle cellule T attivate.

## Differenti meccanismi di azione ipilimumab e nivolumab

### **Ipilimumab e nivolumab**

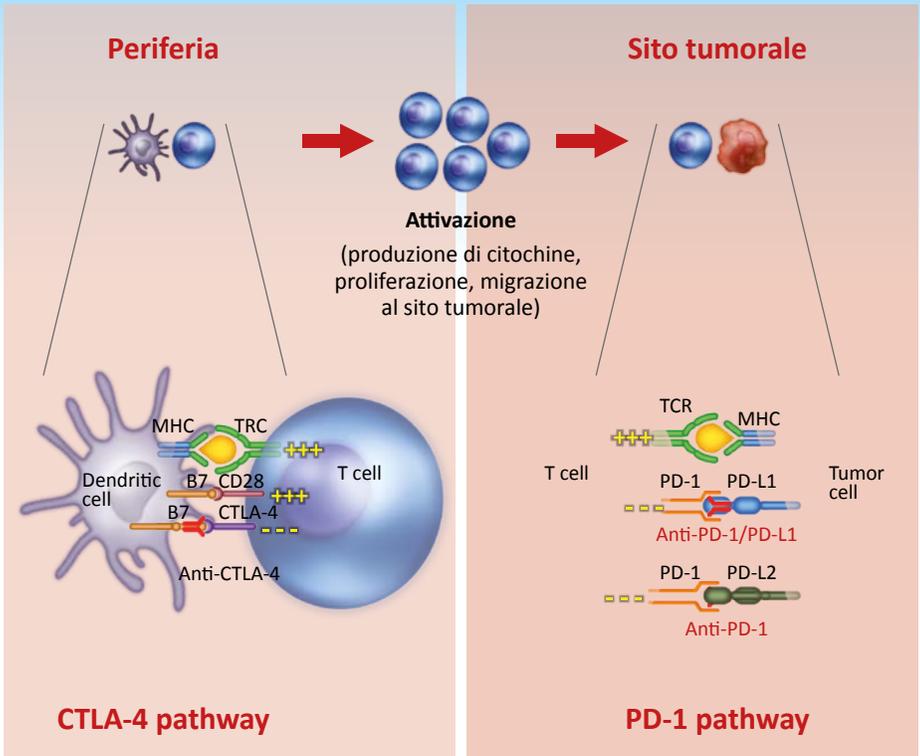
sono entrambi farmaci immunoterapici ma agiscono su due target differenti del sistema immunitario

### **Ipilimumab**

è un inibitore del checkpoint immunitario CTLA-4 ed esplica la propria azione prevalentemente nelle fasi precoci di attivazione dei linfociti T a livello linfonodale

### **Nivolumab**

è un inibitore del checkpoint di regolazione PD-1 ed agisce principalmente riattivando la risposta immunitaria a livello tumorale



Nivolumab è il primo inibitore del checkpoint immunitario PD-1 che ha dimostrato un significativo beneficio in sopravvivenza rispetto alla chemioterapia nei pazienti con melanoma avanzato non precedentemente trattati in uno studio di fase III, presentato nel novembre 2014 al Congresso internazionale della “Society for Melanoma Research”.

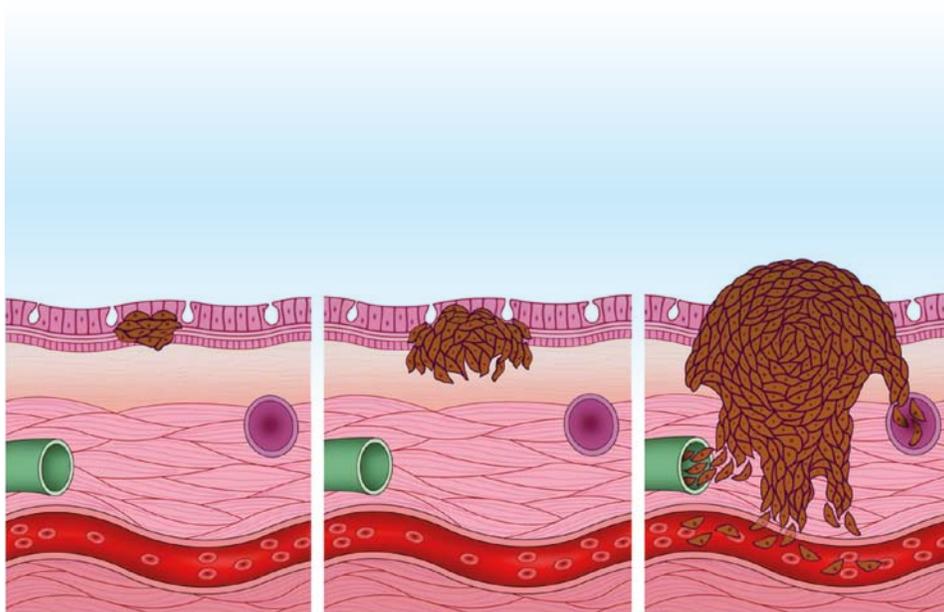
A dicembre 2014 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato nivolumab per il trattamento dei pazienti con melanoma non operabile o metastatico e in progressione dopo terapia con ipilimumab e, in caso di mutazione di BRAF V600, con un inibitore di BRAF. Questa indicazione ha ricevuto l’approvazione con procedura accelerata sulla base del tasso di risposta tumorale (32%) e della durata della risposta. A giugno 2015 al Congresso ASCO (American Society of Clinical Oncology) sono stati presentati i risultati di CheckMate -067 (pubblicati anche sul *New England Journal of Medicine*), il primo studio di fase III a dimostrare risultati migliori per un inibitore del checkpoint immunitario PD-1 sia in monoterapia che in combinazione con un altro farmaco immuno-oncologico, ipilimumab, rispetto allo standard di cura nel trattamento di prima linea del melanoma avanzato. La mediana di sopravvivenza libera da progressione è stata di 11,5 mesi con la combinazione nivolumab + ipilimumab e di 6,9 mesi con nivolumab rispetto a 2,9 mesi con ipilimumab in monoterapia. La riduzione del rischio di progressione della malattia è stata del 58% con la combinazione dei due farmaci rispetto a ipilimumab e del 43% con nivolumab rispetto a ipilimumab.

Nei prossimi anni, se i dati di sopravvivenza globale dovessero confermare questi risultati preliminari, la combinazione potrebbe proporsi come standard di trattamento in prima linea. E in futuro ulteriori studi di combinazione o di sequenza potranno incrementare il beneficio a lungo termine per questi pazienti.

Nel giugno 2015 la Commissione Europea ha approvato nivolumab per il trattamento dei pazienti con melanoma avanzato (non operabile o metastatico) sia in prima linea che precedentemente trattato, indipendentemente dallo stato della mutazione BRAF.

Nivolumab è l'unico inibitore del checkpoint immunitario PD-1 ad aver ricevuto una valutazione con procedura accelerata in Europa e il primo inibitore di PD-1 approvato dalla Commissione europea. Uno dei due studi che hanno condotto all'approvazione, CheckMate-066, è il primo trial di fase III con un inibitore del checkpoint immunitario PD-1 ad aver dimostrato un beneficio di sopravvivenza globale nel melanoma avanzato, con un tasso di sopravvivenza ad un anno del 73% e una riduzione del rischio di morte del 58% nei pazienti trattati con nivolumab.

Recentemente sono stati riportati i dati di alcuni studi randomizzati di fase II e III che hanno valutato il trattamento del melanoma con gli anti PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) in prima e successive linee di trattamento.



## Le potenzialità attuali

**1.** Le caratteristiche di adattabilità e “memoria” del sistema immunitario permettono di ottenere **sopravvivenze a lungo termine**, che rappresentano il valore più importante dell’immuno-oncologia. Per quanto riguarda nivolumab al momento non abbiamo dati a 10 anni come per ipilimumab. Tuttavia, nello studio di fase I la curva di sopravvivenza di nivolumab ha evidenziato una coda di *longterm survivor* del 35% a 4 anni che fa ben sperare. Inoltre, l’immuno-oncologia rallenta la progressione tumorale e non seleziona forme più aggressive della neoplasia, come avviene ad esempio per i *tyrosine kinase inhibitors* TKIs.

**2. L’immuno-oncologia funziona indipendentemente dall’istologia e dalla presenza o meno di mutazioni.**

Nell’*Expanded Access Program* italiano di ipilimumab nel melanoma è stato dimostrato che l’outcome dei pazienti trattati con questo farmaco era lo stesso indipendentemente dallo status mutazionale.

**3. Oltre ai criteri classici di valutazione della risposta RECIST abbiamo bisogno dei criteri immunocorrelati (irRC)** per la valutazione delle risposte cosiddette non convenzionali. Questo è vero sia per ipilimumab che per nivolumab. Infatti, nel corso degli studi di fase II con ipilimumab, è stata notata la possibilità di “false” progressioni di malattia dovute essenzialmente all’incremento volumetrico delle lesioni per un aumento del numero delle cellule linfocitarie anziché tumorali e conseguente risposta “tardiva” alla terapia. È possibile anche che si abbia la risposta su una lesione target e la contemporanea comparsa di una nuova lesione (che corrisponderebbe a una classica progressione di malattia secondo i criteri tradizionali), ma con un volume tumorale totale inferiore a quello di partenza (risposta immunocorrelata). In questo modo, è stato dimostrato che i pazienti che incontrano i criteri immunocorrelati hanno una sopravvivenza simile a quelli che rispondono al trattamento secondo i criteri tradizionali di risposta. Inoltre, sia con gli anti

PD-1 che con la combinazione ipilimumab/nivolumab, in diversi casi dove il trattamento è stato sospeso per cause diverse dalla progressione, le risposte sono state mantenute per molto tempo.

**4. Le tossicità sono caratteristiche e mediate dal sistema immunitario (tossicità immunocorrelate).** Le reazioni cutanee, la colite/diarrea, l'epatite autoimmune, le endocrinopatie e la polmonite (tipica del trattamento con anti PD-1) rappresentano le tossicità più frequenti. Tuttavia, questi eventi avversi immunocorrelati (irAEs) possono generalmente essere gestiti con corticosteroidi. Sono stati sviluppati algoritmi di trattamento per la gestione dei diversi irAEs e l'adesione a queste Linee Guida ha evidenziato una riduzione dell'ospedalizzazione dei pazienti.

**5. L'immuno-oncologia permette la possibilità di combinazioni tra i diversi *checkpoint inhibitors* con chemioterapia, radioterapia e *target therapy*.** Per quanto riguarda i *biomarkers*, al momento non è possibile predire chi risponde. Questo rimane ancora oggetto di studi in corso.



## Bibliografia

- Ascierto PA et al.** *J Transl Med* 2013; 11:61
- Ascierto PA et al.** *J Transl Med* 2014; 12:116
- Ascierto PA.** *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64(3):271274
- Ascierto PA, Marincola FM.** *EBioMedicine* 2015; 2(2):9293
- Davies M.** *Cancer Manag Res* 2014;6:63-75
- Drake CG et al.** *Adv Immunol* 2006; 90:51-81
- Hodi FS et al.** *NEJM* 2010; 363(8):711-723
- Hodi FS et al.** *Cancer Immunol Res* 2014; 2(7):632-642
- Larkin J et al.** *NEJM* 2015; 373(1):2334
- Long GV et al.** *NEJM* 2014; 371(20):1877-1888
- Luke JJ, Ott PA.** *Oncotarget* 2015; 6(6):3479-3492
- Pardoll DM.** *Nat Rev Cancer* 2012; 12(4):252-264
- Postow MA et al.** *NEJM* 2015; 372(21):2006-2017
- Schadendorf D et al.** *J Clin Oncol* 2015; 33(17):1889-1894
- Weber JS et al.** *J Clin Oncol* 2012; 30(21):2691-2697
- Weber JS et al.** *Lancet Oncol* 2015; 16(4):375-384
- Vesely MD et al.** *Annu Rev Immunol* 2011; 29:235-271
- Wolchock J, et al.** *JCO* 2013 Volume 31, Issue 15\_suppl; abstr 9012<sup>^</sup>
- Wolchok JD et al.** *Clin Cancer Res* 2009; 15(23):7412-7420
- Zitvogel L, Kroemer G.** *Nature* 2015; 521(7550):35-37

Via Nöe 23, 20133 Milano  
tel. +39 02 70630279  
fax +39 02 2360018  
aiom@aiom.it  
www.aiom.it

**Direttivo nazionale AIOM**

*Presidente*

Carmine Pinto

*Presidente eletto*

Stefania Gori

*Segretario*

Giordano Beretta

*Tesoriere*

Saverio Cinieri

*Consiglieri*

Giuseppe Aprile

Carlo Antonio Barone

Sergio Bracarda

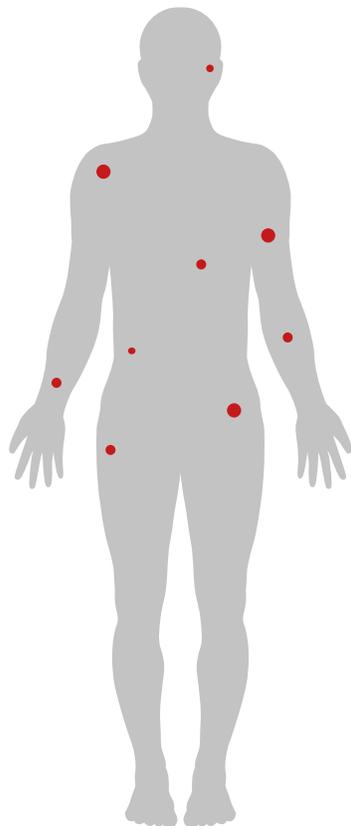
Massimo Di Maio

Daniele Farci

Silvia Novello

Giuseppe Procopio

Antonio Russo



*Realizzazione*



via Malta 12/b, 25124 Brescia  
intermedia@intermedianews.it  
www.medinews.it  
www.intermedianews.it

Questo progetto è stato realizzato  
con il contributo di



**Bristol-Myers Squibb**