

*Prof. Paolo Ascierto, Direttore Oncologia Melanoma e Immunoterapia "Pascale" di Napoli: "Il nostro Paese guida le sperimentazioni che mirano ad allungare la sopravvivenza della metà delle persone colpite dal tumore della pelle che ancora non rispondono alle nuove cure". A Chicago nella sessione educativa del Congresso ASCO focus sulle nuove strategie di associazione*



Chicago, 4 giugno 2018 - Nel nostro Paese in 5 anni i casi di melanoma sono aumentati del 34%: nel 2017 ne sono stati stimati 14mila, erano 10.400 nel 2013. Nel trattamento di questo tumore della pelle l'arrivo dell'immunoterapia e della target therapy ha rappresentato una vera e propria rivoluzione, passando dal 25% dei pazienti vivi a un anno dalla diagnosi (con una sopravvivenza media per la malattia avanzata di 6-9 mesi) all'attuale 70%. Con chiari vantaggi a lungo termine, visto che oggi circa il 50% dei pazienti è vivo dopo un decennio.

La ricerca si concentra sulle prospettive importanti offerte dalle combinazioni delle nuove terapie e proprio un italiano, il prof. Paolo Ascierto, direttore dell'Unità di Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative dell'Istituto Nazionale Tumori Fondazione 'G. Pascale' di Napoli, è chair della sessione educativa dedicata a queste strategie di trattamento al 54° Congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a Chicago.

“Il melanoma registra un aumento superiore negli uomini rispetto alle donne - spiega il prof. Ascierto - L'Italia ha guidato le sperimentazioni in questo campo che hanno portato all'approvazione nel 2011 del primo farmaco immuno-oncologico, ipilimumab, che ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza a lungo termine nel melanoma in fase avanzata. Oggi i nostri sforzi mirano a consentire anche al restante 50% dei pazienti con malattia metastatica, che non rispondono alle nuove terapie, di vivere più a lungo”. In questa direzione va uno studio di fase II che ha coinvolto pazienti che non rispondono all'immunoterapia (in particolare agli anticorpi anti PD-1).



Prof. Paolo Ascierto

“In questo lavoro - spiega il prof. Ascierto - la combinazione di una molecola in grado di attivare la risposta immunitaria (IMO-2125, un agonista del recettore Toll like) con ipilimumab ha evidenziato un tasso di risposta obiettiva nel 47% dei pazienti, con un controllo della malattia nel 67% dei casi. Risultati che ci inducono a proseguire in questa direzione”.

Altra opzione è la combinazione di nivolumab, immunoterapia anti PD-1, con relatlimab, molecola immuno-oncologica inibitore del checkpoint immunitario LAG-3 che ha permesso di ottenere una tasso di risposte complete pari all'11,5%.

All'ASCO sono presentati anche i dati sulla combinazione di entinostat, inibitore di un enzima (HDAC), con un farmaco immunoterapico anti-PD1 (pembrolizumab): il 18% dei pazienti trattati con questa strategia ha mostrato un tasso di risposta obiettiva. È confermata in questo modo l'ipotesi iniziale per cui l'aggiunta di entinostat possa modulare il microambiente tumorale, fondamentale per rendere efficace il secondo trattamento con una molecola anti-PD1.

“La ricerca italiana continua a essere in primo piano - continua il prof. Ascierto - Il gruppo dei ricercatori del 'Pascale' di Napoli, in collaborazione con l'Università di Salerno, sta studiando un enzima, CD73, coinvolto nel metabolismo dell'adenosina. Abbiamo scoperto che, quando questa proteina è elevata, gli anticorpi anti-PD1 sono meno efficaci. Per cui la combinazione degli anti-PD1 con gli anti-CD73 potrà offrire prospettive importanti”.

La strada da percorrere porta all'analisi anche di alcuni passi falsi. “Un'opzione su cui erano state riposte molte speranze era rappresentata dalla combinazione dell'immunoterapia con epacadostat, molecola che agisce direttamente all'interno del microambiente tumorale - afferma il prof. Ascierto - Uno dei meccanismi noti di resistenza è rappresentato da un enzima, IDO, prodotto all'interno delle masse tumorali dalle cellule malate e dai linfociti. Epacadostat è in grado di neutralizzare questo enzima che blocca l'attività del sistema immunitario. In realtà lo studio di fase III, che ha analizzato questa associazione, si è rivelato negativo, nonostante le alte aspettative. Probabilmente l'uso di nuovi biomarcatori in futuro ci permetterà di capire come utilizzare meglio questa opzione terapeutica”.

Si stanno aprendo prospettive importanti anche sulle triple combinazioni di terapie mirate e immunoterapia. Queste strategie cercano di combinare l'effetto immediato delle molecole a bersaglio molecolare con l'effetto prolungato dell'immunoterapia. Va inoltre considerato che circa il 50% dei pazienti con melanoma è portatore della mutazione di un gene, BRAF V600, che può essere trattata efficacemente con terapie target, gli inibitori di BRAF o MEK.

“La combinazione del BRAF inibitore encorafenib con il MEK-inibitore binimetinib potrebbe essere un’ulteriore combinazione promettente per i pazienti con BRAF mutato - evidenzia il prof. Ascierto - All’ASCO sono infatti presentati i risultati dello studio di fase III COLUMBUS su questa popolazione di pazienti. Il trattamento con l'associazione delle due molecole mirate ha evidenziato una sopravvivenza globale mediana di 33,6 mesi rispetto ai 16,9 mesi con vemurafenib in monoterapia”.

E grazie all’immunoterapia si aprono nuove prospettive nella terapia adiuvante del melanoma, cioè dopo l’intervento proprio per ridurre il rischio di recidiva. A Chicago sono presentati i risultati aggiornati a 24 mesi dello studio CheckMate -238 che dimostrano che il trattamento precoce con l’immunoterapia può determinare benefici a lungo termine nei pazienti colpiti da questo tumore della pelle.

“Il trattamento con nivolumab - conclude il prof. Ascierto - ha evidenziato un notevole miglioramento dei tassi di sopravvivenza libera da recidiva rispetto a ipilimumab, la prima molecola immuno-oncologica approvata. Questo significa che sempre meno pazienti svilupperanno metastasi”.