



## **IMMUNOTERAPIA**

Negli ultimi anni l'avvento dell'immunoterapia ha radicalmente cambiato l'approccio terapeutico al paziente affetto da Tumore del Polmone Non a Piccole Cellule (NSCLC).

I farmaci immunoterapici agiscono stimolando il suo sistema immunitario affinché combatta contro il tumore. Il sistema immunitario è quel complesso di cellule che combatte contro agenti patogeni esterni, come virus o batteri. Ci sono dei meccanismi che fanno sì che il sistema immunitario non agisca contro il nostro corpo e non venga attivato eccessivamente. Le cellule tumorali riescono ad utilizzare questi meccanismi esprimendo alcuni recettori ed evitano di essere riconosciute e quindi distrutte.

I farmaci immunoterapici legano questi recettori e riattivano il sistema immunitario. Esistono diversi tipi di immunoterapia; i farmaci utilizzati in pratica clinica sono gli inibitori di PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e gli inibitori di PD-L1 (durvalumab e atezolizumab). Sono invece disponibili in trials clinici altri farmaci che inibiscono altri recettori, ad esempio gli inibitori dei CTLA-4 (tremelimumab ed ipilimumab), gli anti-IDO (epacadostat), gli anti-LAG.

I pazienti che al momento in Italia possono ricevere trattamenti immunoterapici da pratica clinica sono i pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Nello stadio localmente avanzato, in pazienti trattati con chemioradioterapia, il farmaco durvalumab somministrato come mantenimento dopo la fine della stessa, può incrementare di molto le possibilità di guarigione dal cancro. Per questo motivo il farmaco da poco è disponibile in Italia nell'ambito di un programma sponsorizzato dalla azienda produttrice, ma a breve dovrebbe essere disponibile da pratica clinica.

Negli stadi più avanzati invece l'immunoterapia si è dimostrata in alcune popolazioni più efficace della chemioterapia nel ridurre i sintomi e cronicizzare la malattia.

In particolare il farmaco pembrolizumab si è dimostrato nella prima linea di trattamento più efficace della chemioterapia a base di cisplatino nei pazienti con espressione del recettore PD-L1 in più del 50% delle cellule. Per questo motivo al momento della diagnosi il suo medico richiederà questo esame su una parte del tessuto che è stato prelevato con la biopsia, al momento della diagnosi.

Il pembrolizumab si può prescrivere anche nei pazienti con espressione più bassa di PD-L1 ma sempre superiore all'1% delle cellule, ma dopo aver ricevuto una chemioterapia a base di platino (quindi in seconda linea).

Il farmaco si somministra per via endovenosa, in una flebo, una volta ogni 3 settimane. La terapia continua finché la malattia è controllata (cioè si è ridotta o si è fermata) o finché lei la tolleri bene.

Il nivolumab, invece, ha dimostrato di essere più efficace della chemioterapia a base di taxotere in tutti i pazienti, a prescindere dalla espressione del biomarcatore, ma dopo la chemioterapia a base di platino. Può essere prescritto dalla seconda linea di terapia nel carcinoma squamoso avanzato e nella seconda e terza linea nell'adenocarcinoma avanzato.

Il farmaco si somministra per via endovenosa, in una flebo, una volta ogni 2 settimane. La terapia continua finché la malattia è controllata (cioè si è ridotta o si è fermata) o finché lei la tolleri bene.

Ci sono dei dati che mostrano che nei tumori con mutazioni o traslocazioni attivanti (come quelle di EGFR, ALK, ROS1) la immunoterapia è meno efficace.

Il principio di azione è nettamente diverso dalla chemioterapia che è attiva contro tutte le cellule che replicano velocemente (il tumore ma anche ad i globuli bianchi, rossi e piastrine, le cellule delle mucose della bocca e i follicoli dei capelli). Per questo motivo anche le tossicità sono molto diverse e sono dovute alla stimolazione del sistema immunitario contro gli organi del corpo umano.

In generale l'immunoterapia è meglio tollerata della chemioterapia. Gli effetti collaterali più comuni comprendono la astenia (o stanchezza), il prurito e il rash cutaneo, che generalmente regrediscono con antistaminici. Abbastanza comuni sono le coliti che si manifestano con diarrea e sono generalmente responsive ai comuni antidiarroici. In circa il 15% dei casi compaiono alterazioni della tiroide generalmente asintomatici e rilevabili agli esami

ematochimici. IN genere sono responsive alla terapia sostitutiva. Tuttavia, se sottovalutate, queste alterazioni possono portare a un'importante *fatigue*. Comuni sono anche i dolori alle articolazioni e alle ossa, nella schiena, nel torace, nelle braccia o nelle gambe e la febbre, generalmente responsivi al paracetamolo.

Più rare (meno del 5% dei pazienti) sono le infiammazioni a carico dei vari organi del corpo, come pancreatiti, epatiti, infiammazioni di altre ghiandole endocrine, coliti non responsive agli anti diarroici, sindromi neurologiche, infiammazioni cutanee o le polmoniti.

Questi effetti possono essere di grado variabile ma quando si presentano possono essere anche molto gravi e necessitare dell'ospedalizzazione.

Generalmente il trattamento degli effetti collaterali prevede la terapia con cortisone a cui queste tossicità sono generalmente responsive.

Nei casi più gravi il cortisone si somministra ad alte dosi e talvolta sono necessari farmaci immunosoppressori, come quelli utilizzati nelle malattie autoimmuni o nei pazienti con trapianto.

Se il cortisone rappresenta il farmaco più utilizzato per la gestione delle tossicità durante il trattamento con gli immunoterapici è sconsigliato l'utilizzo di questo farmaco per lunghi periodi se non strettamente necessario.

Attualmente sono in sperimentazione diverse combinazioni tra immunoterapici e con altri farmaci di altre classi come ad esempio la chemioterapia.

Negli altri tipi di tumore toracico, come ad esempio il carcinoma a piccole cellule, il mesotelioma e il timoma i farmaci immunoterapici sono ancora in corso di sperimentazione.

Chieda al suo medico se l'immunoterapia è utile nel trattamento della sua malattia e come sia possibile ricevere questo tipo di trattamento.