**SINTESI DELL’INTERVENTO**

**DEL PROF. ANDREA ARDIZZONI**

Pembrolizumab è un farmaco immuno-oncologico inibitore di PD-1, che rappresenta un checkpoint del sistema immunitario. Vi sono alcuni meccanismi regolatori che stimolano o inibiscono la risposta immunitaria. Una delle strategie attraverso cui il tumore riesce ad aggirare il sistema immunitario è proprio quello di produrre sostanze in grado di inibire la risposta immune.

I farmaci immuno-oncologici come pembrolizumab sono anticorpi monoclonali indirizzati su target specifici, quali PD-1, che è uno dei check-point inibitori nei confronti della risposta immune. Pembrolizumab è in grado di sbloccare la risposta immunitaria: il suo meccanismo d’azione consiste nell’impedire il legame tra PD-1 e i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2 ed equivale alla rimozione del freno alla risposta immunitaria. Studi clinici che hanno condotto all’approvazione del farmaco nel tumore del polmone hanno evidenziato che l’efficacia di pembrolizumab è legata ai livelli di espressione di PD-L1. In seguito all’approvazione di pembrolizumab da parte dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in prima linea nel tumore del polmone in stadio avanzato, si pone quindi la necessità di determinare precocemente il livello di espressione di PD-L1, tramite un test da effettuarsi al momento della diagnosi della malattia in stadio IV non operabile.

È stato dimostrato che pembrolizumab è più efficace della chemioterapia tradizionale quando la molecola PD-L1 è espressa in misura uguale o superiore al 50% dalle cellule tumorali. Quindi se metà o più delle cellule tumorali esprimono sulla loro superficie questo recettore, il tumore risponderà meglio a pembrolizumab rispetto alla chemioterapia tradizionale.

Pertanto i pazienti che potranno beneficiare maggiormente di questa terapia sono quelli colpiti da carcinoma polmonare non microcitoma (cioè non a piccole cellule) in fase avanzata, non operabile, che esprimano livelli elevati di PD-L1.

Nello studio KEYNOTE-024 che ha condotto all’approvazione di pembrolizumab in prima linea (che ha coinvolto più di 300 pazienti), si è osservato un 40% di riduzione del rischio di morte e un 50% di riduzione del rischio di progressione della malattia nei pazienti trattati con pembrolizumab. In termini di allungamento della sopravvivenza complessiva, a 1 anno è vivo il 70% dei pazienti in trattamento con pembrolizumab rispetto a circa il 50% dei pazienti trattati con chemioterapia. Inoltre pembrolizumab triplica la sopravvivenza libera da progressione di malattia che, a 1 anno, risulta del 48% rispetto al 15% con chemioterapia.

È confortante anche il dato relativo alla risposta obiettiva, per convezione riferita alla riduzione del 50% della superficie del tumore: è stata raggiunta nel 45% dei casi con pembrolizumab rispetto al 28% con la chemioterapia. Quindi questa percentuale è quasi raddoppiata con l’immuno-terapia.

Lo studio ha evidenziato, inoltre, una sopravvivenza libera da progressione di 10,3 mesi nei pazienti trattati con pembrolizumab rispetto a 6 mesi con la chemioterapia.

Anche nel caso in cui la malattia sia in progressione dopo chemioterapia di prima linea, alcuni pazienti potranno beneficiare dell’utilizzo di pembrolizumab. Lo studio di riferimento, il KEYNOTE-010, ha infatti dimostrato che l’immuno-terapia è superiore alla chemioterapia tradizionale usata in seconda linea anche quando il tumore esprime livelli di PD-L1 uguali o superiori all’1%. Quindi l’immuno-terapia può funzionare anche in condizioni di minore espressione di questo bersaglio molecolare.

Non si può parlare di abbandono della chemioterapia nel trattamento del polmone perché è ancora in grado di svolgere un ruolo preciso. Però oggi abbiamo un’arma in più, l’immuno-terapia, che in specifiche situazioni può costituire un’alternativa importante al trattamento chemioterapico. Quindi in alcuni casi (quando PD-L1 ha un’espressione uguale o superiore al 50%) l’immunoterapia può sostituire la chemioterapia in prima linea, negli altri casi (quando PD-L1 è uguale o superiore all’1%) può essere utilizzata in seconda linea cioè dopo la chemioterapia tradizionale.

La qualità di vita dei pazienti è condizionata dai sintomi del tumore e dagli effetti collaterali delle terapie. Grazie alla immuno-terapia vi è una percentuale di pazienti più alta che presenta una riduzione del tumore con conseguente miglioramento dei sintomi della malattia. Inoltre, l’immuno-terapia presenta meno effetti collaterali rispetto alla chemioterapia, senza dimenticare il fatto che per i pazienti diventa in questo modo più agevole aderire al trattamento.

**IL PROF. ANDREA ARDIZZONI È DIRETTORE DELL’ONCOLOGIA MEDICA AL POLICLINICO S.ORSOLA-MALPIGHI DI BOLOGNA E PROFESSORE ORDINARIO DI ONCOLOGIA DELL’UNIVERSITA’ DEGLI STUDI ALMA MATER DI BOLOGNA**