**L’IMMUNOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE DEL POLMONE**

Il miglior trattamento dipende dal tipo di neoplasia, da quanto è progredita e dallo stato generale di salute del paziente.

Nel caso del **tumore a piccole cellule** la terapia si basa principalmente sulla chemioterapia, che, in alcuni casi, può essere seguita dalla radioterapia; in altri la chemioterapia e la radioterapia si usano contemporaneamente. La chirurgia è considerata soltanto nei casi di malattia in fase molto iniziale.

Il trattamento del **carcinoma non a piccole cellule** varia in funzione dello stadio della malattia e soprattutto in relazione al tipo istologico (adenocarcinoma oppure carcinoma a cellule squamose).

**Immuno-oncologia**

L’immuno-oncologia ha rappresentato un importante passo in avanti nel trattamento del cancro, specialmente in una neoplasia particolarmente difficile da trattare quale il tumore del polmone.

L’immuno-oncologia funziona stimolando le cellule del sistema immunitario a combattere il cancro e persegue una strategia complementare a quella delle terapie classiche: non colpisce direttamente le cellule tumorali, ma mira ad attivare i linfociti T del paziente (potenti globuli bianchi capaci di eliminare o neutralizzare le cellule infette o anormali), allo scopo di metterli in condizione di distruggere il tumore.

L’elemento chiave dell’immuno-oncologia è stata la scoperta dei *checkpoint*, molecole coinvolte nei meccanismi che permettono al tumore di evadere il controllo del sistema immunitario. Poste sulla superficie delle cellule tumorali, queste proteine agiscono come un “segnale di stop”, impedendo al sistema immunitario di distruggere le cellule tumorali. Queste molecole possono diventare bersaglio di anticorpi monoclonali che, inibendo i *checkpoint*, riattivano la risposta immunitaria anti-tumorale. Gli inibitori dei *checkpoint*, quindi, agiscono sulle molecole presenti sulle cellule T del sistema immunitario.

In particolare, **durvalumab** è un anticorpo monoclonale umano sperimentale diretto contro il ligando della proteina della morte programmata-1 (PD-L1) ed è sviluppato per attivare il sistema immunitario contro il tumore. Durvalumab blocca l’interazione di PD-L1 con PD-1 e con il legando costimolatore CD80 sui linfociti T, che massimizza la loro attivazione. Inibendo PD-L1, durvalumab aiuta ad aumentare l’attività dei linfociti T contro il tumore per contrastare i suoi tentativi di eludere il sistema immunitario. AstraZeneca sta sviluppando durvalumab come molecola primaria all’interno di combinazioni di farmaci, allo scopo di rinforzare il sistema immunitario contro il tumore.

Nel 2015 durvalumab ha ricevuto la designazione *Fast Track* per il trattamento di pazienti con tumore testa collo a cellule squamose metastatico PD-L1 positivo. Nel 2016 ha avuto la designazione come *Breakthrough Therapy* dall’ente regolatorio americano (Food and Drug Administration, FDA) per il trattamento dei pazienti con carcinoma uroteliale della vescica PD-L1 positivo metastatico o inoperabile, progredito durante o dopo una terapia standard a base di platino.

Ad agosto 2017, durvalumab ha ottenuto dall’FDA la designazione come *Breakthrough Therapy* (terapia fortemente innovativa) nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, non operabile, libero da progressione dopo trattamento con chemioradioterapia a base di platino (Stadio III), una tipologia per la quale attualmente non esistono trattamenti dopo la chemioterapia. La designazione di *Breakthrough Therapy* per durvalumab è stata concessa sulla base dei risultati dello studio di Fase III PACIFIC, un trial randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo e multicentrico che ha coinvolto 235 centri di 26 Paesi e 713 pazienti.

Va sottolineato che alla maggior parte dei pazienti con NSCLC allo stadio III viene diagnosticato un tumore non resecabile e, prima dello studio PACIFIC, lo standard di cura consisteva nell’utilizzo di chemioterapia e radioterapia, seguito da una sorveglianza attiva per monitorare la progressione**.**

Lo studio PACIFIC ha preso in esame durvalumab nel carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato, non operabile (Stadio III) e non progredito dopo trattamento con radioterapia concomitante con chemioterapia a base di platino. I risultati di questo studio sono stati presentati nel 2017 al congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) di Madrid.

Nel luglio 2018, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha espresso un parere positivo, raccomandando l’autorizzazione all’immissione in commercio di durvalumab per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato, non resecabile, negli adulti i cui tumori esprimano PD-L1 su ≥1% delle cellule tumorali e la cui malattia non sia progredita dopo chemioterapia e radioterapia a base di platino (CRT). La raccomandazione si basa sugli endpoint primari di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale (OS) dello studio di Fase III PACIFIC e sull’analisi post-hoc, richiesta dal CHMP, sui sottogruppi identificati in base ai livelli di espressione di PD-L1.

Al 20° Congresso della *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) a Barcellona (7-10 settembre 2019) sono presentatii risultati positivi di sopravvivenza globale (OS) derivati dall’analisi ad interim dello **studio di Fase III CASPIAN** nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) in stadio esteso, che offrono nuova speranza ai pazienti con prognosi sfavorevole.

Lo studio CASPIAN evidenzia i benefici di durvalumabal di là delcarcinoma polmonare non a piccole cellule di Stadio III, analizzando le combinazioni con la chemioterapia e nuove aree del carcinoma polmonare – specialmente in situazioni in cui i pazienti affrontano significative esigenze mediche non soddisfatte.

CASPIAN è il primo studio che offre la flessibilità della combinazione dell’immunoterapia con regimi differenti a base di platino nel carcinoma polmonare a piccole cellule, aumentando le opzioni di trattamento per questi pazienti.

Lo studio ha soddisfatto l’endpoint primario mostrando una sopravvivenza globale statisticamente significativa e clinicamente rilevante – gold standard tra gli endpoint oncologici – nei pazienti trattati con durvalumab in combinazione con chemioterapia (standard di cura) vs. la sola chemioterapia.

In seguito ai dati positivi di sopravvivenza globale dello Studio di fase III CASPIAN, durvalumab ha ottenuto la designazione di Farmaco Orfano dall’FDA per il carcinoma polmonare a piccole cellule, uno status concesso ai farmaci destinati al trattamento, diagnosi o prevenzione di malattie rare o disturbi che colpiscono meno di 200.000 persone negli Stati Uniti. La designazione di Farmaco Orfano rappresenta un’importante pietra miliare regolatoria nel programma di sviluppo di durvalumab.

**Fonti**

Linee Guida AIOM, Neoplasie del polmone, Edizione 2018

“I numeri del cancro in Italia 2018” (AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM)