

Immunoterapia

Così vinceremo la battaglia contro il cancro

Paolo Ascierto, a capo dell'Unità di melanoma, immunoterapia e terapia per lo sviluppo dell'Istituto Pascale di Napoli, ci racconta i risultati straordinari che si stanno ottenendo su pazienti che, fino a pochi anni fa, avevano un destino segnato. Si è aperta una nuova era nella lotta ai tumori, che fa davvero sperare nella vittoria finale

Nicola Miglino

Guarigione. Una parola praticamente impronunciabile sino a qualche anno fa nei casi più aggressivi e violenti di **melanoma metastatico** e che oggi può riguardare un paziente su due. Il merito va all'**immunoterapia**, uno straordinario progresso della ricerca biomedica che ha messo a disposizione degli oncologi strumenti in grado non di colpire direttamente le cellule tumorali, come gli approcci tradizionali, ma di stimolare il sistema immunitario a farlo. Una strategia totalmente diversa, dunque, che sta aprendo la strada anche ai **vaccini a mRNA**, al punto da prospettare un futuro prossimo decisamente roseo nella lotta al cancro.

Ne abbiamo parlato con **Paolo Ascierto**, direttore dell'Unità di melanoma, immunoterapia e terapia per lo sviluppo dell'Istituto nazionale dei tumori di Napoli, Fondazione G. Pascale, tra i pionieri, a livello internazionale, nell'applicazione dell'immunoterapia nel melanoma, la prima area clinica di sperimentazione, circa 10 anni fa, che ha aperto le porte all'impiego anche in altre forme tumorali.



Prof. Ascierto, qual è la rivoluzionaria idea che sta alla base dell'immunoterapia?

“ Il grande compito del sistema immunitario è quello di proteggerci da qualsiasi agente esterno, che siano virus, batteri, cellule tumorali. Insomma: tutto ciò che in qualche modo può danneggiare il nostro organismo. L'immunoterapia, nello specifico nei tumori, consiste in trattamenti che hanno lo scopo di stimolare il nostro sistema immunitario che le cellule tumorali, grazie a una serie di meccanismi scoperti di recente, hanno silenziato, determinando un abbassamento delle nostre difese immunitarie. **L'immunoterapia ha, quindi, lo scopo di riattivare il nostro sistema immunitario in maniera da poter sconfiggere il tumore.** In particolare, possiamo paragonare il nostro sistema immunitario a una potente macchina da corsa. Questa ha tre elementi sostanziali: lo sterzo, l'acceleratore e i freni. Lo sterzo è dato dagli **antigeni** che guidano l'attac-



UNA VITA TRA RICERCA E CLINICA

Paolo Ascierto è direttore dell'Unità di melanoma, immunoterapia e terapia per lo sviluppo dell'Istituto nazionale dei tumori di Napoli, Fondazione G. Pascale.

Ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli studi di Napoli, stessa istituzione dove ha successivamente conseguito la specializzazione in oncologia. I suoi interessi di ricerca includono la genetica e la proteomica del melanoma, la valutazione di nuovi marcatori molecolari per la progressione del tumore, il monitoraggio biochimico e immunologico, l'immunoterapia e i trattamenti vaccinali nei tumori solidi.

Rivoluzione da Nobel

Sono stati l'americano **Jim Allison** e il giapponese **Tasuku Honjo**, gli scienziati che, con le loro scoperte, hanno aperto la strada al trattamento del cancro basato sull'utilizzo, come target terapeutici, dei cosiddetti checkpoint immunologici, al punto da vincere il premio Nobel per la medicina, nel 2018.

"Hanno capito - si legge nelle motivazioni - che si può stimolare il sistema immunitario per attaccare le cellule tumorali, un **meccanismo di terapia assolutamente nuovo** nella lotta a una malattia che ogni anno uccide milioni di persone e che rappresenta una delle più gravi minacce alla salute dell'umanità".

Le ricerche condotte dai due scienziati



possono essere considerate le pietre miliari nella immunoterapia contro i tumori, perché hanno portato alla luce i meccanismi secondo i quali il **sistema immunitario** può essere stimolato ad attaccare ed eliminare le cellule tumorali.

Sono stati i primi, infatti, a scoprire le due molecole che "frenano" il sistema immunitario nel riconoscimento del tumore: **Ctla-4**, scoperta da Allison nel 1991 e **Pd-1**, identificata da Honjo un anno dopo. Le cellule tumorali attaccano questi recettori sui linfociti, bloccandone l'attività. "Mascherare" queste molecole con anticorpi (anti-Ctla-4 e anti-Pd-1) fa in modo che i linfociti siano liberi di riconoscere e aggredire il tumore.

co dei linfociti; l'acceleratore è dato dalle **citochine**, sostanze prodotte dallo stesso sistema immunitario che aiutano l'attivazione e la proliferazione delle cellule immunitarie; i freni sono fisiologicamente importanti poiché una risposta immunitaria non può continuare all'infinito ma ha bisogno di autolimitarsi, ovvero frenare, altrimenti potrebbero insorgere malattie autoimmuni o addirittura neoplastiche. Questi freni hanno un nome: **Ctla-4, Pd-1, Lag-3**. Non è un caso che **Jim Allison e Tasuku Honjo** abbiano ricevuto il Nobel per la medicina nel 2018 poiché responsabili della scoperta, rispettivamente, di Ctla-4 e Pd-1. I farmaci utilizzati come immunoterapia sono anti-Ctla-4 o anti-PD-1, ovvero rimuovono i freni inibitori che il tumore utilizza per evadere la risposta immunitaria. Togliendo i freni, la macchina riprende a correre a tutta velocità! ”



Come mai i primi a beneficiare di questo approccio sono state le persone con melanoma, in particolare nella forma metastatica?

“ Il melanoma è un tumore maligno della cute, alla cui base vi è una **ridotta o assente attivazione del nostro sistema immunitario**. Le cellule tumorali del melanoma sono, infatti, in grado di bloccare il loro riconoscimento da parte del nostro sistema immunitario che, pertanto, non è più in grado di combattere e quindi di proteggerci. L'immunoterapia ha lo scopo di ristabilizzare l'attività del sistema immunitario, stimolandolo in maniera efficace per riconoscere nuovamente e quindi combattere contro il tumore ”.



Qual era l'aspettativa di vita media per un melanoma metastatico prima del 2011, anno in cui è stato approvato ipilimumab, primo immunoterapico della storia?

“ Prima dell'immunoterapia, la speranza di vita dei pazienti con la malattia metastatica era di circa 6 mesi e **meno del 10% era vivo a 5 anni**. Con l'ipilimumab, primo anticorpo monoclonale che ha aperto la strada dell'immunoterapia, la situazione è radicalmente cambiata: si è parlato di guarigione nel 20% dei pazienti ”.



Quali sono i risultati, a oggi?

“ Gli ultimi aggiornamenti in tema di immunoterapia ci confermano che con la combinazione di nivolumab + ipilimumab, il 49% dei pazienti affetti da melanoma metastatico è vivo a 7 anni e mezzo, con una sopravvivenza globale mediana di 72,1 mesi. Pertanto oggi possiamo finalmente dire, con cognizione di causa, che il melanoma, grazie all'immunoterapia è diventata una **malattia cronica** ”.



Come si è evoluta l'immunoterapia dal suo esordio in clinica?

“ La ricerca come sappiamo è in continua evoluzione. Dal 2011, ogni anno, ogni mese vengono testati nuovi farmaci allo scopo di ottenere il **maggior beneficio, riducendo al minimo gli effetti collaterali**. La strada è ancora lunga e in salita, ma sono sicuro che nei prossimi anni riusciremo ad aumentare ancora di più la percentuale di pazienti vivi ”.

LA PELLE SI PROTEGGE ANCHE A TAVOLA

Si intitola "Prevenzione à la carte - Anticipare le mosse dei tumori della pelle", il libro di ricette curato da **Paolo Ascierto**, insieme allo chef **Gennaro Esposito** e alla dietista **Anna Licia Mozzillo** che propone antipasti, primi, secondi e dolci ideati con l'obiettivo di "nutrire" la pelle e preservarne le funzionalità, senza rinunciare al buon gusto in cucina. "La pelle è uno degli organi più complessi del corpo umano che assolve un'importantissima azione protettiva", dice Ascierto. "Seguire uno stile di vita sano e un'attenta esposizione ai raggi Uv significa proteggerla e quindi proteggerci. La prevenzione passa anche dall'alimentazione: le vitamine C, E e A, lo zinco, il selenio, i carotenoidi, gli acidi grassi omega-3, il licopene e i polifenoli sono tra gli antiossidanti che riducono il rischio di tumori cutanei".

Il libro di ricette è stato illustrato dalla Scuola italiana di **Comix** e con il patrocinio di **AiMaMe** (Associazione italiana malati di melanoma), **Apaim** (Associazione pazienti Italia melanoma), **Cittadinanzattiva Aps** e **Fondazione melanoma**.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile visualizzare con tablet/smartphone il pdf del libro



Quali sono i principali effetti collaterali e come è possibile tenerli sotto controllo?

“ Molti pensano che, a differenza della chemioterapia, l'immunoterapia non abbia effetti collaterali. Purtroppo non è così e la ricerca sta andando avanti anche per cercare di ridurre al minimo le tossicità derivanti da queste nuove terapie. Tuttavia è importante sottolineare che la maggior parte di quelli più frequenti, tra cui la **diarrea**, il **prurito**, l'**ipotiroidismo**, il **rash cutaneo**, sono effetti collaterali che in genere si presentano di lieve entità e che nella maggior parte dei casi si risolvono. In linea generale, possiamo dire che tutti gli effetti collaterali dell'immunoterapia sono strettamente collegati al nostro sistema immunitario, che così come viene stimolato per cercare di combattere contro il tumore, a volte viene stimolato in maniera eccessiva creandoci danni che, per fortuna in rari casi, possono diventare cronici ”.



È vero che l'alimentazione incide sulla risposta agli agenti immunoterapici?

“ È stato dimostrato che una corretta alimentazione incide sia sulle condizioni di salute generale del paziente che sulla capacità di risposta ad alcune terapie. In particolare nell'ambito dei tumori cutanei, recenti studi hanno evidenziato che le differenze nel **microbiota intestinale**, che svolge un ruolo fondamentale nella difesa dell'organismo e nella stimolazione e modulazione del sistema immunitario, pos-

sono influenzare la risposta all'immunoterapia con farmaci anti-Pd-1. Di recente, insieme a **Gennarino Esposito**, chef stellato, e **Anna Licia Mozzillo**, dietista, ho pubblicato un libro di ricette alimentari, allo scopo di divulgare la corretta alimentazione senza rinunciare alla buona cucina, ma con la consapevolezza che il buon cibo è un ottimo alleato per la salute e la cura della pelle. Relativamente al melanoma e ai carcinomi cutanei, alcuni componenti della dieta, come gli **antiossidanti**, **le vitamine e i minerali**, hanno mostrato effetti protettivi, aiutando a combattere i radicali liberi e a prevenire i danni alla base dello sviluppo del tumore. In particolare, le vitamine C, E e A, lo zinco, il selenio, i carotenoidi, gli acidi grassi omega-3, il licopene e i polifenoli sono tra gli antiossidanti che molti specialisti consigliano di includere nella dieta per ridurre il rischio di tumori cutanei ”.



Quali sono le principali sfide del prossimo futuro nell'impiego dell'immunoterapia?

“ Le sfide sono tante, troppe e sarebbe impossibile poter descrivere in poche righe le mille strade che sta percorrendo la ricerca proprio per cercare di incrementare la percentuale di pazienti che possano rispondere ai trattamenti. I progetti sono molti, il desiderio di fare sempre un passo avanti nella ricerca è la mia spinta quotidiana. Però, sicuramente, in questo momento c'è una forte concentrazione sui **vaccini mRNA**, vaccini personalizzati creati sulla base delle caratteristiche del tumore del singolo paziente, capaci di potenziare ulteriormente il sistema immunitario contro il tumore ”.

Nella lotta al melanoma metastatico non ci sono però solo gli immunoterapici: qual è il ruolo delle altre terapie, a partire da quelle a target molecolare?



“La terapia target ha svolto e svolge tuttora un ruolo fondamentale per combattere il melanoma, non solo nell’ambito di una malattia metastatica, ma anche **in una fase iniziale**, là dove le cellule neoplastiche non hanno ancora invaso gli organi, nel tentativo di ridurre la percentuale di recidive del tumore”.

Si può oggi parlare di guarigione da forme di melanoma un tempo letali?



“Per un 50% di pazienti sì, mi sento di dire che con le nuove terapia, si può parlare di guarigione”.

Dal melanoma, l’immunoterapia si è spostata rapidamente in altre aree in ambito oncologico: quali sono le più promettenti?



“L’immunoterapia funziona per diverse forme tumorali in fase avanzata, come il carcinoma polmonare, la neoplasia del rene, il tumore testa-collo, il tumore a cellule di Merkel, dell’esofago e dell’urotelio,

il carcinoma squamoso della cute. Di notevole importanza, proprio per l’aggressività del tumore e delle poche prospettive terapeutiche, sono invece gli studi per quanto riguarda il **carcinoma mammario triplo negativo**”.

In ambito melanoma, però, rimane fondamentale la prevenzione: quali sono i consigli che il medico di Medicina generale deve sempre suggerire ai propri pazienti?



“Il ruolo del medico di Medicina generale è quello di riconoscere prontamente i nevi da portare all’attenzione del dermatologo. Esiste una regola abbastanza semplice definita **“ABCDE”**, dove ogni lettera corrisponde ad una parola: A “asimmetria”, B “bordi irregolari”, C “colore variegato”, D “dimensione maggiore di 6 mm”, E “evoluzione nel giro di settimane o mesi”. Tutti questi aspetti permettono di riconoscere un nevo differente e quindi di far sorgere il sospetto ed è in questo momento che è fondamentale ricorrere ad una visita dermatologica. Esiste poi un’altra regola, vale a dire quella del **brutto anatroccolo**. Cosa significa: lì dove ci sono tanti nei e ne risalta uno con caratteristiche irregolari di forma e colore, il brutto anatroccolo, appunto, questo deve essere immediatamente riferito a uno specialista dermatologo”.

MELANOMA, A UN MMG LA PRIMA DOSE ITALIANA DEL VACCINO

Si chiama **Alfredo De Renzis** (nella foto, insieme a Paolo Ascierto) ed è un medico di Medicina generale di Carovilli (Is), il primo paziente italiano a cui, lo scorso gennaio, è stato somministrato il vaccino anticancro a mRNA per la cura del melanoma all’Istituto Pascale di Napoli.

Paolo Ascierto: “Ci vorrà qualche anno prima di avere i risultati di quest’ultima fase dello studio clinico, la fase III. La nostra speranza è quella di poter dare una nuova e più efficace opzione terapeutica a quanti più pazienti possibili. Il vaccino, prodotto da Moderna, si basa sulla stessa tecnologia adottata per quelli contro il Covid, cioè **utilizzando mRNA sintetici** progettati per istruire il sistema immunitario a riconoscere specifiche proteine, chiamati neoantigeni, che sono espressione di mutazioni genetiche avvenute nelle cellule malate. Il suo scopo non è quello di prevenire la malattia ma di aiutare e supportare il sistema immunitario dei pazienti a



riconoscere e ad attaccare più efficacemente il tumore”.

De Renzis due anni fa scopre che dietro a una neoformazione cutanea si nasconde un melanoma. Dopo le prime cure a Isernia arriva poi a Napoli, nel reparto del Pascale di Ascierto. A settembre dello scorso anno ha una comparsa di metastasi linfonodali inguinali. Operato a novembre, inizia il 15 dicembre il trattamento con l’immunoterapico **pembrolizumab**. Quasi in contemporanea, gli arriva la proposta di aderire alla sperimentazione della fase III del primo vaccino a mRNA di Moderna, ultimo step prima che il vaccino possa essere autorizzato dalle autorità regolatorie.

“Ho accettato subito”, dice De Renzis. “Mi sembrava doveroso per il mio **ruolo di medico**, per dare un contributo alla ricerca, ma anche perché confido in questa cura. Non ho mai avuto paura, sono sereno, forse anche fortunato perché l’immunoterapia non mi ha portato particolari effetti collaterali”.