



## NUOVE OPPORTUNITÀ DI CURA PER IL MELANOMA

**Negli ultimi due anni si è parlato molto di nuovi farmaci per il melanoma e di recente anche di un vaccino. Cosa è cambiato concretamente per pazienti con una diagnosi di melanoma?**

Il cambiamento è stato epocale: **anche per le fasi avanzate della malattia oggi esistono possibilità di trattamento con probabilità di guarigione significative**. Quindi prima di tutto è cambiata la prospettiva della malattia che oggi può essere considerata sempre curabile e sempre più guaribile, anche agli stadi che fino a pochi anni fa ricevevano solo il sollievo delle cure palliative. È importante sottolineare che oggi curiamo per guarire e non solo per aumentare la sopravvivenza, anche nelle forme avanzate.

**Quali sono le nuove terapie disponibili?**

Il punto di svolta è stata l'introduzione della **immunoterapia**, un nuovo concetto di cura che ha l'obiettivo di **istruire il sistema immunitario del paziente ad attivarsi contro il suo stesso tumore**, utilizzando le interazioni fra molecole, geni e proteine. **Alcuni farmaci immunoterapici sono già in clinica** come il pembrolizumab, un anticorpo monoclonale capace di annullare l'azione di PD-1, una proteina che agisce da freno al sistema immunitario nella sua reazione anticancro. Sono disponibili anche combinazioni di immunoterapici, come nivolumab e ipilimumab, per il trattamento in prima linea del melanoma avanzato. La combinazione di nivolumab e ipilimumab ottiene un'azione completa, perché colpisce due diverse proteine che inibiscono l'attivazione del sistema immunitario (ancora PD-1 e CTLA-4). Un altro esempio è la proteina di fusione bispecifica Tebentafusp, farmaco che riesce ad indirizzare i linfociti T contro le cellule di melanoma nei pazienti con diagnosi di melanoma dell'uvea metastatico o non resecabile.

Accanto alle terapie approvate e rimborsate dal nostro SSN, ci sono poi gli studi clinici controllati, che rappresentano di fatto una nuova possibilità di cura. Sono **70 farmaci immunoterapici allo studio**, sia in fase preclinica (su sperimentazioni non umane) che in fase clinica, e solo in Italia si contano circa 200 studi clinici in corso, di cui 51 con arruolamento attivo. Fra questi studi in corso ci sono anche quelli sui vaccini terapeutici, anche associati ad immunoterapia. L'ultimo, di cui si è molto parlato nelle ultime settimane, è il **vaccino a mRNA + pembrolizumab**.

**Cosa si intende per vaccino per il melanoma?**

**Il vaccino per il melanoma è terapeutico: non previene la malattia, ma la cura.** Viene chiamato così perché è sviluppato sul principio dei vaccini, che è quello di insegnare al sistema immunitario a riconoscere una certa malattia ed eliminarla. In questo caso si tratta di **vaccino a mRNA**, che significa che, **partendo dal profilo molecolare del tumore del paziente**, con tecniche di ingegneria genetica **viene costruita una molecola sintetica di RNA** - una componente cellulare in grado di generare proteine a partire dal DNA - in modo che, **una volta iniettata nell'organismo, insegni ai linfociti T**

**del sistema immunitario dello stesso paziente a riconoscere il suo tumore e ad attaccarlo.** Quindi il vaccino è sviluppato sulle caratteristiche molecolari del tumore target ed è a tutti gli effetti un farmaco personalizzato. Infatti i pazienti che ricevono il vaccino sono sottoposti a una biopsia che permette poi di sequenziare il DNA e analizzare le mutazioni delle cellule con melanoma, che permettono di costruire un vaccino su misura.

**Come si fa ad accedere al vaccino?**

**Il vaccino viene somministrato esclusivamente all'interno di studi clinici controllati a cui solo l'oncologo curante può decidere se il paziente è candidabile. La terapia a cui abbiamo accennato prima (vaccino a mRNA + pembrolizumab) è sperimentata come trattamento adiuvante dopo chirurgia nei pazienti con melanoma avanzato ad alto rischio.** Si tratta di uno **studio clinico internazionale di Fase III**, che coinvolge oltre 90 centri clinici in 19 Paesi nel mondo - compresi cinque centri in Italia, fra cui IEO - che ha l'obiettivo di arruolare oltre mille pazienti e si concluderà nel 2030. Lo studio si basa sui risultati dello studio clinico randomizzato di Fase IIb, condotto negli Stati Uniti e in Australia su 257 pazienti, che ha dimostrato che la combinazione del vaccino a mRNA chiamato mRNA-4157 (V940) e pembrolizumab dimezza il rischio di recidiva e di morte a 3 anni dall'intervento chirurgico. Inoltre, il rischio di sviluppare metastasi si riduce del 62%.

**Quali sono le opzioni e le speranze per chi non è candidabile al vaccino?**

**Va chiarito che questo vaccino è solo una possibilità interessante fra le tante in studio** per il melanoma avanzato. I farmaci immunoterapici in uso, a cui abbiamo accennato prima, sono efficaci: ad esempio chi assume pembrolizumab da solo ha il 50% di probabilità di guarire. Ora la ricerca è concentrata sull'obiettivo di trasformare quel 50% in 90% (visto che in medicina il 100% non esiste) e il fermento è straordinario. Si stima che nel mondo ci siano oltre 40 vaccini anti-cancro a mRNA allo studio, mentre continuano ad aumentare le nuove indicazioni per farmaci immunoterapici già in clinica. **Dunque i motivi di speranza sono tanti e concreti. L'importante è rivolgersi ai centri specialistici e di ricerca che hanno il maggior numero di trial clinici in corso** perché "si cura meglio dove si fa ricerca", come recita il motto IEO.