

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

ANALISI NELLA PRATICA CLINICA DELLE POSSIBILI INTERAZIONI TRA ANTIBIOTICI ED INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI IN PAZIENTI ONCOLOGICI

RELATORE: PROF. FERRI NICOLA

CORELATORE: DOTT. RUSSI ALBERTO

LAUREANDA: BRESSAN GIULIA

ANNO ACCADEMICO: 2021/2022

INDICE

Introduzione	1
Melanoma	3
Epidemiologia del Melanoma	7
Tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC)	13
Carcinoma a cellule renali.....	18
Nivolumab	23
Avelumab.....	29
Cemiplimab.....	32
Antibiotici	35
Scopo	39
Materiali e Metodi.....	40
Risultati e Discussione	50
Caratteristiche dei pazienti.....	50
Antibiotici	69
Conclusioni	75
Bibliografia.....	81

INTRODUZIONE

Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab, Avelumab e Atezolizumab sono anticorpi monoclonali umani (HuMAb), che esplicano la loro attività legandosi al recettore programmed death-1(PD-1) bloccandone l'interazione con i ligandi PD-L1 ed il PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie T cellulari. Grazie a questa attività, i farmaci anti PD-1 contrastano la secrezione delle citochine e la proliferazione delle cellule T attivate, indotta dal legame del PDL1 con i ligandi (ligandi PD-L1 e PD-L2) presenti sulle cellule presentanti l'antigene, che troviamo sia sulle cellule tumorali sia su altre cellule nel microambiente tumorale, con il linfocita.

In tutti e tre i casi si ha dimostrazione di solidi risultati nelle rispettive indicazioni d'uso ed evidenze di efficacia clinica durature nel tempo. Questi farmaci però possono indurre sviluppo di reazioni avverse immuno-mediate, anche gravi, che possono determinare l'interruzione o la sospensione definitiva della terapia. Gli studi registrativi, le casistiche di uso nominale e alcune esperienze pubblicate hanno evidenziato che la risposta tumorale si può manifestare anche dopo un'interruzione precoce del trattamento. E soprattutto si può mantenere nel tempo, parimenti ai pazienti che continuano il trattamento. (Jansen YJL et al., 2019; Tachihara M et al., 2018). In alcune casistiche addirittura la tossicità immunomediata è correlata ad un maggiore beneficio, anche se non osservato o uguale per tutte le tossicità, e questo evento si è riscontrato anche nella terapia adiuvante con Pembrolizumab (AM Eggermont 2020). In alcuni casi sono stati considerati anche i pazienti ritrattati (rechallange) con anti PD-1 dopo l'interruzione terapeutica. (Jansen YJL et al., 2019; Tachihara M et al., 2018; Betof WA et al., 2020). Inoltre, in alcuni studi era possibile l'interruzione del trattamento nei pazienti in buona risposta, confermata, dopo 24 mesi di terapia. Nei pazienti che hanno sospeso in remissione completa, il 95 % l'ha mantenuta. (C. Robert, Keynote 006). È possibile quindi formulare l'ipotesi che in casi specifici di risposta completa o parziale molto buona il trattamento possa essere interrotto, senza compromettere l'efficacia nel tempo della terapia e limitando la comparsa di eventi avversi, soprattutto anemia e astenia che si

osservano nei trattamenti prolungati. C'è da sottolineare però che gli eventi avversi immuno-correlati (irAE) associate all'uso di inibitori del checkpoint immunitario (ICI) se di alto grado sono pericolosi per la vita e spesso causano un grave calo del performance status. È ancora difficile però stabilire sulla base della letteratura quali possano essere i fattori di rischio, in grado di predire i pazienti che possano beneficiare maggiormente del trattamento. (Chennamadhavuni A, et al., 2022) Secondo tale revisione, i fattori di rischio da considerare prima di avviare l'ICI sono raggruppati in dati demografici e storia sociale, storia medica e storia dei farmaci, fattori di rischio specifici del tumore e specifici dell'agente. In alcuni studi è stata rilevata anche una possibile interazione clinica tra i farmaci anti PD-1 e altri farmaci assunti in concomitanza. Tra questi, in particolare gli steroidi (nelle condizioni consentite dalla scheda AIFA) potrebbero influenzare negativamente, soprattutto se assunti ad alte dosi. L'uso prolungato di alte dosi di steroidi o di altri immunosoppressivi, infatti, oltre agli effetti collaterali indotti dagli stessi, potrebbe ridurre l'efficacia nel tempo degli anti PD1. (Kao JC et al., 2018) Altri recenti studi e metanalisi hanno rilevato come l'impiego di antibiotici prima o in contemporanea all'utilizzo di anti PD-1 possa essere associato ad una riduzione dell'efficacia di questi ultimi. (Jansen YJL et al., 2019) Questo potrebbe essere correlato agli effetti degli antibiotici sul microbioma intestinale, che è fondamentale nei meccanismi di attivazione immunitaria anche antitumorale (Elkrief A et al., 2019; Tachihara M et al., 2018; 2020; Wilson BE et al., 2019) Recentemente, anche altri principi attivi, come beta-bloccanti ed inibitori di pompa protonica, sono stati segnalati influenzare l'outcome clinico. (Kokolus KM et al., 2017; Bucsek MJ et al., 2017)

MELANOMA

Il melanoma è una tipologia di tumore maligno che prende origine da una differenziazione dei melanociti, le cellule presenti nello strato più profondo dell'epidermide, responsabili della produzione di melanina (la sostanza che conferisce il colore alla pelle ed è responsabile dell'abbronzatura). I melanociti coinvolti possono interessare la cute, le mucose, i nevi, o sedi extracutanee come l'occhio, l'orecchio e il tessuto adiposo. I melanociti sono cellule dendritiche situate nello strato profondo dell'epidermide che, in condizioni normali, vengono prodotte a partire da cellule staminali melanocitiche (MSCs) tramite la melanogenesi, processo in cui sono coinvolti sia fattori genetici che epigenetici. Un'eventuale alterazione del processo di regolazione melanogenica conduce a progressione del ciclo cellulare e/o differenziazione cellulare e tale situazione può avvenire in seguito ad una mutazione dei geni chiave coinvolti in tali processi regolatori. (Redad T. et al., 2013; Russi, tesi di laurea, 2014)

Da un punto di vista epidemiologico, l'incidenza di melanoma per il 2020 è di circa 15.000 nuove diagnosi, con una mortalità di circa 2.000 decessi. (Rapporto AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2020)

La valutazione della prognosi comprende anche la verifica, oltre che della tipologia di melanoma, della modalità di crescita. Nel caso di crescita verticale è in una fase tumorigenica e quindi in grado di generare potenzialmente delle metastasi con alta invasività, nel caso di crescita radiale non è, invece, in una fase tumorigenica ma in una condizione in cui i melanociti proliferano senza dare origine a dei noduli tumorali. Ogni lesione cutanea deve essere ritenuta potenzialmente sospetta e, di conseguenza, analizzata da personale esperto in maniera attenta, anche in funzione del fatto che la diagnosi di melanoma è generalmente difficoltosa (Linee guide Melanoma AIOM, 2021). Al momento dell'ispezione clinica è opportuno adottare il sistema ABCDE, come descritto in tutte le linee guida specifiche, valutando:

- A: eventuali asimmetrie del nevo;
- B: i bordi, se scarsamente definiti o irregolari;
- C: il colore eventualmente non uniforme;

- D: un aumento o una modifica del diametro o delle dimensioni (diametro >6mm);
- E: un'evoluzione del nevo.

La classificazione più diffusa e riconosciuta a livello internazionale per accertare lo stadio della patologia è quella fornita dall'AJCC (American Joint Committee on Cancer) che fornisce un linguaggio comune tra tutti gli operatori del settore, in particolare nell'ultima versione aggiornata cioè la numero 8 del 2017 entrata in uso il 1° gennaio 2018. Tale sistema di classificazione dello stadio tumorale, il più utilizzato dai professionisti e sviluppato dall'AJCC e dallo UIC (Union for International Cancer Control) è il TNM ed è basato su criteri ben definiti che includono l'estensione tumorale, la diffusione ai linfonodi e la presenza di metastasi. Per convenzione, la classificazione si effettua dopo la biopsia del melanoma primario (che include solitamente anche la valutazione dei linfonodi limitrofi e la valutazione dei margini) (Linee guida Melanoma AIOM, 2021; Russi, tesi di laurea, 2014).

La lettera T descrive la dimensione del tumore originario:

- TX impossibilità a valutare il tumore primitivo;
- T0 nessuna evidenza di tumore primario;
- Tis carcinoma in situ;
- T1a spessore inferiore a 0.8 mm ma assenza di ulcerazioni (è stata rimossa la valutazione dell'indice mitotico inferiore a $1/\text{mm}^2$, presente nell'edizione precedente);
- T1b stesso spessore di T1a ma presenza di ulcerazioni, oppure spessore compreso tra 0.8 e 1 mm in assenza o presenza di ulcerazioni;
- T2 spessore compreso tra 1 e 2 mm: T2a se privo di ulcerazioni; T2b se presenti;
- T3 spessore compreso tra 2 e 4 mm e stessa distinzione precedente tra a e b;
- T4a spessore maggiore di 4 con assenza di ulcerazioni; T4b stesso spessore ma assenza di ulcerazioni.

La lettera N indica un eventuale interessamento linfonodale:

- N0 assenza di interessamento;
- N1 presenza di un linfonodo regionale interessato, oppure metastasi in transit, satelliti, e/o microsattellitosi in assenza di linfonodi regionali coinvolti (linfonodo clinicamente occulto: N1a; linfonodo dimostrato clinicamente: N1b; linfonodi regionali non coinvolti: N1c)

- N2 presenza di 2 o 3 linfonodi interessati oppure metastasi in transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 1 linfonodo regionale coinvolto (2 o 3 linfonodi clinicamente occulti: N2a; almeno 1 linfonodo dimostrato clinicamente: N1b; 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente: N1c);
- N3 presenza di più di 4 linfonodi oppure metastasi in transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 2 o più linfonodi regionali coinvolti o qualsiasi numero di linfonodi coinvolti con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosi (4 o più linfonodi clinicamente occulti: N3a; 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente o presenza di pacchetti linfonodali:N2b; 2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticato clinicamente o presenza di pacchetti linfonodali:N1c);

La lettera M sta ad indicare eventuali metastasi a distanza:

- M0 assenza di metastasi;
- M1a metastasi a distanza presenti alla cute, tessuti molli compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali;
- M1b metastasi polmonari con o senza sedi di malattia M1a;
- M1c metastasi a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a o M1b;
- M1d metastasi a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a o M1b o M1c.

Per ogni sede vengono definite due classificazioni: clinica (cTNM) o patologica (pTNM). Dopo aver definito le categorie T, N e M, queste possono essere raggruppate in stadi che vanno da 0 (in situ) a 4 (metastasi a distanza). (Linee guida Melanoma AIOM, 2021) (Keung EZ, et al., 2018)

Tale sistema consente quindi di stratificare i pazienti sulla base delle loro caratteristiche e funge da fattore predittivo e prognostico; infatti, sulla base della classificazione negli specifici sottogruppi i clinici possono selezionare i trattamenti più appropriati ed efficaci. Secondo la versione precedente delle linee guida AIOM, uno dei più importanti fattori predittivi di sopravvivenza per i tumori primari era l'indice mitotico (assieme allo spessore di Breslow che ad oggi rimane il fattore prognostico più importante e deve sempre essere riportato nel referto istopatologico di ogni melanoma invasivo) che, a parere del Melanoma Staging Committee, aveva soppiantato il livello di invasione di Clark come criterio primario per la definizione dei sottolivelli T. Tuttavia, sebbene la valutazione dell'indice mitotico non sia più utilizzata nell'ambito della categoria T1 per distinguere

pT1a da pT1b, in considerazione del suo significato prognostico viene raccomandato di riportare sempre il numero di mitosi/mm². La presenza di ulcerazione, invece, è stata identificata come variabile prognostica di sicuro impatto ed è compresa nell'attuale stadiazione. (Linee guida Melanoma AIOM, 2021)

Sulla base dei fattori prognostici e predittivi sopra esposti, è possibile predire la sopravvivenza dei pazienti sulla base dello stadio di malattia. Di conseguenza, secondo l'American Cancer Society (<https://www.cancer.org>) la sopravvivenza a 5 anni per il melanoma localizzato è addirittura del 99%; per quello regionale (interessamento linfonodale), del 65%; per quello distante (metastatico) del 25%. I dati sono stati ricavati dal SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) database. Combinando tutti gli stadi la sopravvivenza a 5 anni risulta del 92%.

In Italia, il melanoma è attualmente il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 50 anni; secondo i più recenti dati AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumoriali) la sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è dell'96,6% per i maschi e dell'97,5% per le femmine, (grafico sottostante). (I numeri del cancro in Italia 2021, AIRTUM) (linee guida Melanoma 2021)

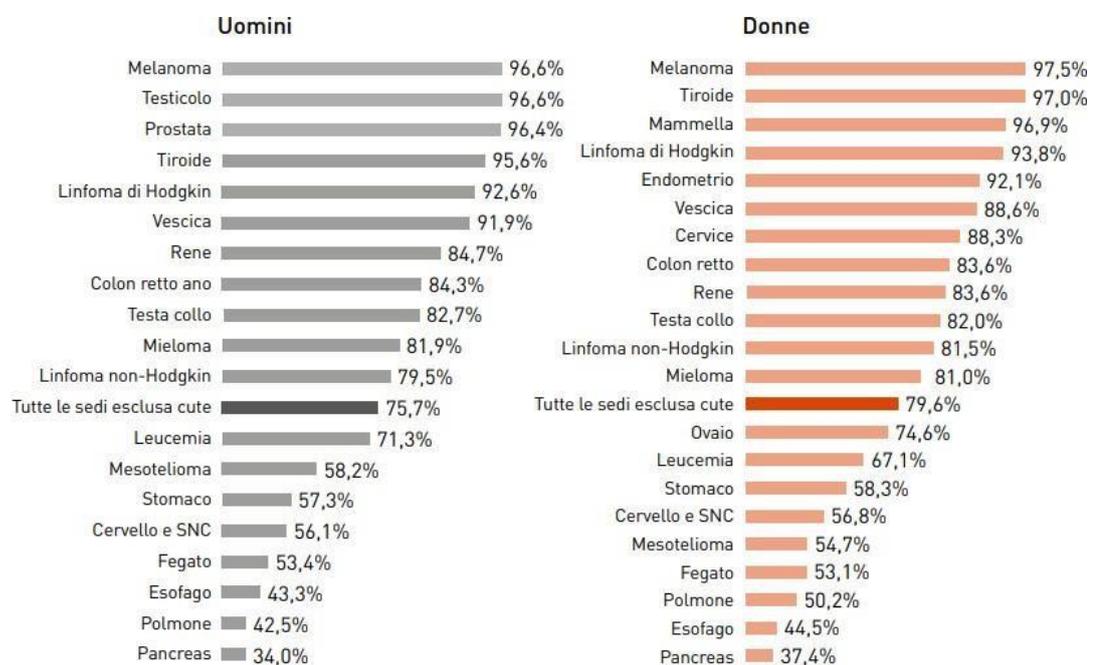


Figura 1: Sopravvivenza netta a 1 anno dalla diagnosi. Uomini e Donne, età ≥ 15 anni. Casi incidenti nel periodo 2010-2014, con follow-up al 2018 (Figura tratta e adattata da “I numeri del cancro in Italia 2021”, AIRTUM)

Epidemiologia del melanoma

Il melanoma colpisce soprattutto gli adulti e nella maggior parte dei casi interessa aree apparentemente normali della cute. Rappresenta la principale causa di morte tra i tumori cutanei anche a causa della sua grande propensione a sviluppare metastasi. La quasi totalità dei nuovi casi annuali (85%) di melanomi cutanei interessano le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania. Nel 2020, sono state stimate circa 14.900 nuove diagnosi di melanoma della cute (uomini = 8.100; donne = 6.700). Le stime per il 2021 non sono ancora disponibili. (I numeri del cancro in Italia AIOM, 2021)

L'incidenza di melanoma è aumentata in tutto il mondo, come dimostrato da vari studi (De Vries E et al., 2004; Forsea AM et al., 2012; Geller AC et al., 2002) Negli Stati Uniti l'incidenza di melanoma maligno è aumentata molto nel corso degli ultimi 50 anni; dal 1973 al 2002 è aumentata del 270%, ed è arrivata ai tassi più recenti di circa 30 casi per 100.000 abitanti del 2010. Il tasso di mortalità invece è aumentato dell'1,4% all'anno tra il 1977 e il 1990, per poi diminuire ad un tasso dello 0,3%. In Europa i tassi di incidenza variano da stato a stato (per il 2012 si attestava a circa a 11 nuovi casi/anno di melanoma per 100.000 abitanti) ma in generale sono più alti nei paesi scandinavi e in Svizzera. Al contrario le aree del mediterraneo sono considerate a rischio più basso e, in particolare, in Italia l'incidenza è di 5-7 casi per 100.000 abitanti all'anno. (Rastrelli M et al., 2014; Berwick M et al., 2016)

L'aumento di incidenza di melanoma che si sta riscontrando nelle ultime decadi non sta, fortunatamente, conducendo ad un corrispettivo aumento della mortalità. A questo fenomeno si potrebbero dare diverse spiegazioni. Sicuramente i grandi passi avanti in termini di screening sempre più precoce stanno contribuendo a far crescere i casi riscontrati, ma anche gli enormi passi avanti dal punto di vista del trattamento della patologia che, soprattutto nelle fasi più avanzate, sta trovando delle terapie sempre più efficaci. La gravità della patologia rimane però molto severa, basta osservare la nefasta prognosi cui vanno incontro la maggior parte dei pazienti interessati dalla malattia in stadio avanzato/metastatico. I malati a cui è diagnosticato un melanoma avanzato, infatti, hanno un tasso di mortalità ad un anno del 75%, con una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi e complessivamente la mortalità dopo 5 anni è del 90%. (Matthews Nh et al., 2017)

Nei grafici di seguito (Figura 2 e 3) sono riportati i dati ricavati dall'AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumoriali) circa l'andamento dell'incidenza e della mortalità del melanoma in Italia nel corso degli ultimi anni. (I numeri del cancro in Italia 2019, AIRTUM).

Come si può notare l'incidenza è in costante crescita, ma vi è una netta differenza tra maschi e femmine e in particolare per età. Tutte le standardizzazioni sono state ottenute considerando che il tasso standardizzato è uguale al tasso annuale standardizzato per età. Si calcola applicando i tassi specifici per età della popolazione in esame alla popolazione standard. La popolazione standard usata è quella europea, uguale per entrambi i sessi. I tassi standardizzati vengono utilizzati per poter mettere a confronto periodi diversi, senza che questo sia compromesso dalla diversa struttura per età delle popolazioni. (I numeri del cancro in Italia 2019, AIRTUM).

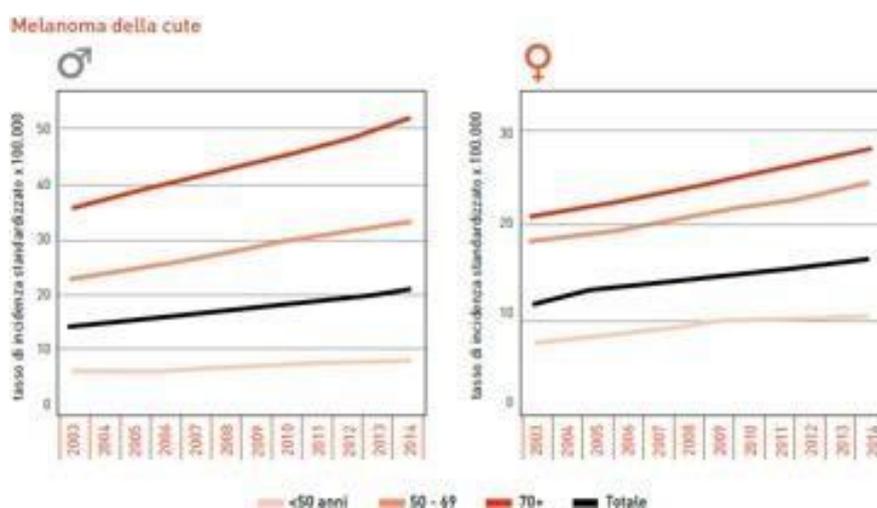


Figura 2. Cute (melanomi). AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013. (I numeri del cancro in Italia 2019, AIRTUM)

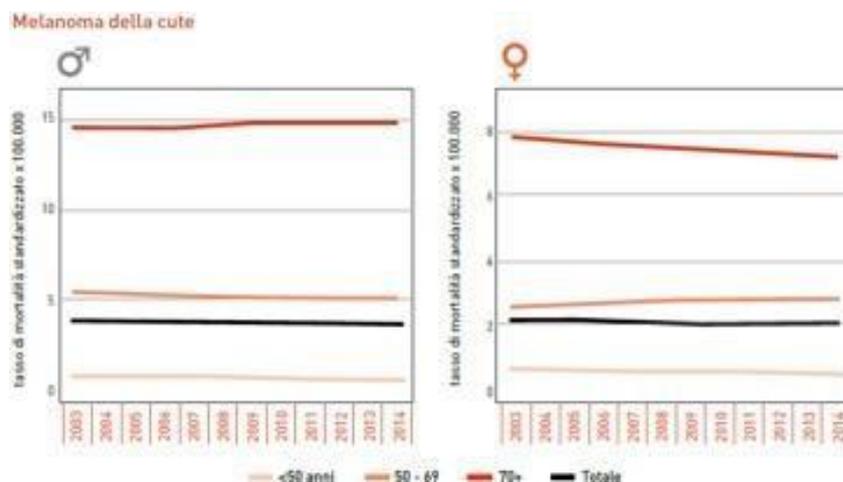


Figura 3. Cute (melanomi). AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013. (I numeri del cancro in Italia 2019, AIRTUM)

Anche secondo dati più recenti, la sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi calcolata separatamente per uomini e donne, in base a 5 fasce di età (15-44; 45-54; 55-64; 65-74 e 75+) per tutti i tumori (esclusi quelli della cute non melanoma), come si può vedere nella figura 4, è stata per il melanoma dell'87,8% per gli uomini e del 90,8% per le donne

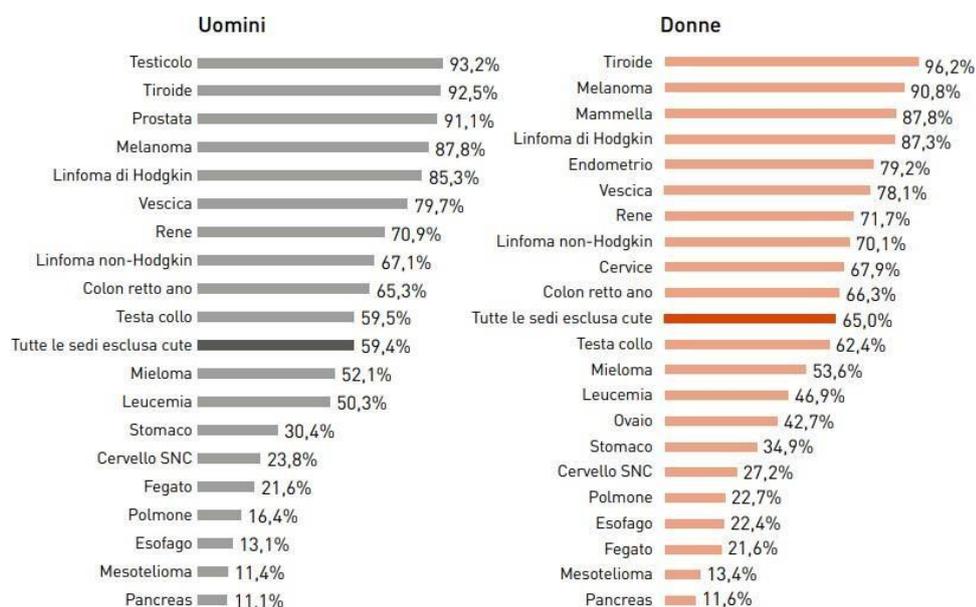


Figura 4: Sopravvivenza netta a 1 anno dalla diagnosi. Uomini e Donne, età ≥ 15 anni, in base a 5 fasce di età (15-44; 45-54; 55-64; 65-74 e 75+) (Figura tratta e adattata da “I numeri del cancro in Italia 2021”, AIRTUM) (linee guida melanoma 2021)

Il melanoma è considerato una malattia con cause multifattoriali derivante da un'interazione tra genetica ed esposizione ambientale. (Rastrelli M et al., 2014) Il concetto di rischio di melanoma, infatti, è dinamico e comprende molti fattori, a causa della diversa eziologia e della natura eterogenea della malattia. Fattori di rischio genetici, fenotipici e ambientali contribuiscono tutti alla predisposizione al melanoma. (Read J et al., 2016)

Il più importante fattore di rischio ambientale è stato identificato nell'esposizione ai raggi UV sia in rapporto alle dosi assorbite sia al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) e anche all'età (a maggior rischio l'età infantile e adolescenziale). Tra le sorgenti di raggi UV legate allo sviluppo di melanoma sono da ricordare i lettini abbronzanti; diversi sono gli studi pubblicati che evidenziano un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura e il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età. Elwood et al. hanno studiato la correlazione tra melanoma ed esposizione al sole concludendo che l'esposizione al sole intermittente sembra essere un fattore determinante per il rischio di sviluppare melanoma. (Elwood JM et al., 1996; Rastrelli M et al., 2014; Sera F et al., 2015) Nonostante la protezione solare sia ampiamente disponibile e raccomandata, l'ottimizzazione dell'uso delle creme solari rimane una sfida e non è ancora ampiamente diffuso il loro utilizzo. (Watts CG et al., 2018) Oltre all'esposizione solare anche la qualità della dieta sembra influenzare il rischio di sviluppo di melanoma e questo potrebbe essere correlato sia all'attività antiossidante di alcuni elementi presenti nei cibi che alla capacità di alcuni alimenti di inibire la crescita delle cellule del melanoma (Malagoli C et al., 2015)

Un altro importante fattore di rischio per il melanoma è sicuramente il numero e il tipo di nevi. In particolare, il numero di nevi è stato associato in numerosi studi come il più importante fattore di rischio per il melanoma (ad un aumento del numero di nevi vi è un aumento del rischio di malattia). (Berwick M et al., 2016) Il numero di nevi melanocitici è stato associato anche al rischio di morte da melanoma sia negli uomini che nelle donne, anche indipendentemente dall'indice di Breslow. (Li WQ et al., 2019)

La tossicità solare è notoriamente da attribuire ad un danno al DNA, alle proteine e alla conseguente produzione di radicali liberi che le radiazioni UV (sia UVA sia UVB) provocano. Bassi livelli di 25(OH)D sono stati associati a una diminuzione della

sopravvivenza. Alcuni polimorfismi e mutazioni geniche possono influire sulla produzione di vitamina D. (Slominski AT et al., 2017)

L'infiammazione e la risposta immunitaria sono fondamentali per lo sviluppo del melanoma e anche per l'effetto della risposta terapeutica, anche perché è riconosciuto che gli UVB possono regolare il reclutamento delle cellule infiammatorie a livello cutaneo (Sample A et al., 2018)

Il danno al DNA prodotto da UVB e UVA, se non adeguatamente riparato, insieme alla soppressione immunitaria indotta dai raggi UV, sono coinvolti nella patogenesi del melanoma. Se tali danni nei melanociti non vengono adeguatamente riparati possono portare a mutazioni o amplificazioni dei geni coinvolti in una varietà di percorsi di crescita e sopravvivenza, come BRAF, Kit e ciclina D1. (Slominski AT et al., 2017)

Un fattore da prendere in considerazione nell'analisi delle cause di melanoma è la componente genetica, questo perché circa il 10% (8-12%) dei pazienti affetti da melanoma presentano almeno 1 familiare di primo grado affetto da tale patologia (per un totale di almeno due affetti o due eventi di melanoma in famiglia, includendo anche il tumore al pancreas che è associato dal punto di vista della suscettibilità genetica). Di questi casi famigliari, circa il 20% (15-30%) sono portatori di una mutazione in geni di suscettibilità al melanoma, tra cui il gene CDKN2A che codifica per 2 proteine deputate al controllo negativo del ciclo cellulare: p16 e p14 (1-2). In rare famiglie di soggetti affetti da melanoma è stata descritta una mutazione del gene CDK4 che altera il sito d'interazione con la proteina p16, con conseguente deregolazione del ciclo cellulare, ma anche mutazioni dei geni BAP1, POT1, ACD e TERT sembrano avere un ruolo. (Read J et al., 2016) Alcuni autori propongono addirittura di far eseguire ai pazienti ad alto rischio di sviluppare melanoma l'analisi mutazionale dei geni CDKN2A, ma anche di BRCA, CDK4, BAP1 o TP53. (Leachman SA et al., 2017) In definitiva, circa il 2% dei melanomi risultano attribuibili ad un difetto genetico ereditato a carico di geni di suscettibilità noti., che sembra essere responsabile della predisposizione in circa il 20-40% dei melanomi familiari. (Linee guida Melanoma 2021)

Interessante è anche l'associazione che è stata fatta da alcuni autori circa l'associazione tra la malattia di Parkinson e il melanoma. L'osservazione nasce dal fatto che la levodopa è coinvolta nella sintesi di melanina e sembrerebbe in grado di aumentare la crescita dei

melanomi maligni fino a che è stata un aumentato rischio di sviluppo di melanoma in pazienti con Parkinson, ma non vi sono evidenze sostenute da robuste prove scientifiche. Una recente revisione della letteratura ha rilevato che tra pazienti con Parkinson vi è un aumento di quasi 4 volte del rischio di aver sviluppato un melanoma in precedenza e questo aspetto potrebbe essere utile per intensificare i protocolli di screening fra i pazienti con Parkinson. (Dalvin LA et al., 2017)

La chirurgia è sicuramente il trattamento di elezione per il melanoma negli stadi iniziali di malattia. Recentemente sono emerse novità riguardo l'indicazione della dissezione linfonodale nei casi di pazienti con positività al linfonodo sentinella (tecnica chirurgica utilizzata al fine della stadiazione dei pazienti con diagnosi primitiva di melanoma >0,8 mm di spessore secondo Breslow). Infatti, tranne casi selezionati, dopo la biopsia del linfonodo sentinella non risulta più necessaria la dissezione linfonodale. Con l'avvento dei nuovi agenti immunoterapici (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) e target (quali il vemurafenib, il dabrafenib, il trametinib, il cobimetinib, l'encorafenib ed il binimetinib) l'approccio al paziente con melanoma avanzato è cambiato radicalmente. (“I numeri del cancro in Italia 2021”, AIRCUM)

TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

L'ultimo rapporto AIOM 2021 inerente al tumore al polmone, prendendo spunto dai Numeri del cancro in Italia del 2021, riferisce che nel 2020 in Italia sono stati stimati circa 41.000 nuovi casi di tumore del polmone, 27.550 negli uomini e 13.300 nelle donne. Si tratta infatti della seconda neoplasia più frequente negli uomini (15%) dopo il tumore alla prostata, con percentuali pari al 14% nella fascia di età 50-69 anni e al 17% dopo i 70 anni e la terza neoplasia più frequente nelle donne (6%). Le stime per il 2021 non sono disponibili. In termini di mortalità nel 2021 sono stimati 34.000 decessi per tumori del polmone (uomini = 23.100; donne = 10.900). Non compare invece tra le prime 5 neoplasie più frequenti in entrambi i sessi prima dei 50 anni. ("I numeri del cancro in Italia 2021", AIRTUM)

Nel 2017 sono stati registrati in Italia circa 34.000 decessi per tumore del polmone, 23.400 negli uomini e 10.000 nelle donne. Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per cancro negli uomini e la seconda nelle donne. Si stima che, nei maschi, il tasso di mortalità per il tumore del polmone (che rappresenta oltre il 20% dei decessi per tumore nel sesso maschile) previsto per il 2020 sia di 74,0/100.000, con una diminuzione rispetto al 2015 dell'11,2%. Rispetto al 2015, il tasso di mortalità italiane per il 2020 è invece superiore del 5,2%. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari al 15% negli uomini e 19% nelle donne, influenzata negativamente dalla grande proporzione di pazienti che ricevono una diagnosi di malattia in stadio avanzato. La sopravvivenza condizionata, che esprime la probabilità di sopravvivere ulteriormente alla malattia essendo sopravvissuti per un periodo prefissato, è pari al 35% dei soggetti (33% uomini, 40% donne) vivi dopo 1 anno dalla diagnosi, e al 72% dei soggetti (73% uomini, 71% donne), vivi a 5 anni dalla diagnosi. (Linee guida Polmone AIOM, 2021) Come è facilmente intuibile il principale fattore di rischio per lo sviluppo di questo tipo di tumore è il fumo di sigaretta (responsabile e di circa l'85-90% dei casi). In particolare, è strettamente correlato a diversi fattori come il contenuto di catrame, il numero di sigarette fumate evidenziato che il danno che deriva dal fumo passivo può essere un aumento del rischio anche al giorno, la durata di abitudine al fumo. E' importante però sottolineare come da un lato vi sia un beneficio per chi smette di

fumare che può essere molto rilevante, con un vantaggio significativo in termini di anni di vita guadagnati; dall'altro lato molte sostanze di origine lavorativa e/o ambientale (asbesto, radon, cromo, arsenico, berillio, cloruro di vinile, idrocarburi aromatici policiclici, clorometilene, e altri), sono riconosciuti carcinogeni polmonari, che possono, come nel caso dell'amianto o del radon, potenziare il loro effetto cancerogeno, in presenza di fumo di tabacco.

A peggiorare il tutto la crescente diffusione dell'abitudine al fumo di sigaretta fra gli adolescenti di età compresa fra i 14 e i 17 anni rappresenta un preoccupante problema nel nostro Paese, dove è stata registrata una percentuale di "baby-fumatori" pari all'11%, che risulta una delle più elevate in Europa (Linee guida Polmone AIOM, 2020)

Recentemente è stata emanata l'ottava edizione della classificazione TNM. Tale classificazione, in analogia a quella descritta precedentemente per il melanoma, prevede (Hwang JK, et al., 2020):

La lettera T che descrive la dimensione del tumore originario:

- TX impossibilità a valutare il tumore primitivo;
- T0 nessuna evidenza di tumore primario;
- Tis carcinoma in situ;
- T1mi: adenocarcinoma minimamente invasivo
- T1a spessore inferiore a 1 cm;
- T1b spessore compreso tra 1 e 2 cm;
- T1c: spessore compreso tra 2 e 3 cm;
- T2a spessore compreso tra 3 e 4 cm
- T2b spessore compreso tra 4 e 5 cm;
- T3 spessore compreso tra 5 e 7 cm;
- T4 spessore maggiore di 7 cm o che invade diaframma, mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, esofago.

La lettera N indica un eventuale interessamento linfonodale:

- NX interessamento linfonodale non può essere valutato;
- N0 assenza di interessamento;
- N1 metastasi ai linfonodi peribronchiali o ilari
- N2 metastasi ai linfonodi nel mediastino o subcarinali;
- N3 metastasi ai linfonodi nel mediastino controlaterale o sopraventricolare;

La lettera M sta ad indicare eventuali metastasi a distanza:

- M0 assenza di metastasi;
- M1a noduli tumorali separati in un lobo controlaterale; tumore con noduli pleurali o pericardiali o versamento pleurico o pericardiale
- M1b singole metastasi extratoraciche in un singolo organo;
- M1c multiple metastasi extratoraciche in un singolo organo.

Raggruppamento come da cTNM8	Sopravvivenza a 5 anni (%)	Sopravvivenza mediana (mesi)
IA1	81.7	N/A
IA2	57.0	88
IA3	38.7	53
IB	44.0	56
IIA	41.6	36
IIB	25.5	22
IIIA	19.5	14
IIIB	9.2	9
IIIC	8.8	8
IVA	5.5	6
IVB	2.5	3

Figura 5: Tabella riassuntiva della sopravvivenza sulla base della stadiazione come da TNM versione 8 (Hwang JK, et al., 2020)

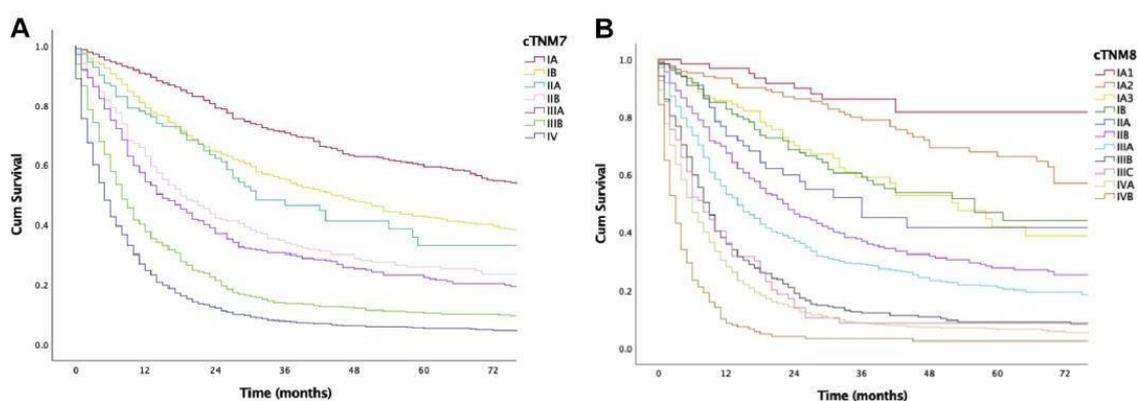


Figura 6: Sopravvivenza globale sulla base della stadiazione come da TNM versione 7 (A) e versione 8 (B). (Hwang JK, et al., 2020)

Dal punto di vista istopatologico la quasi totalità dei tumori al polmone può essere suddiviso in 4 classi: carcinoma squamoso, adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule, carcinoma a piccole cellule o microcitoma. Negli ultimi anni, la precisa definizione istologica dei carcinomi del polmone non-a piccole cellule (NSCLC, Non- Small Cell Lung Cancer) è divenuta critica per lo sviluppo di nuove terapie correlate con l'istotipo. (Planchard D, et al., 2019)

La diagnosi può essere eseguita sulla base di un'attenta valutazione dei criteri morfologici convenzionali su ematossilina-eosina o colorazioni specifiche (es. May Grunwald Giemsa) per preparati citologici, ma la colorazione immunohistochimica (IHC) risulta fondamentale per la definizione del NSCLC scarsamente differenziato o non-altrimenti specificato (N.A.S.). (Linee guida Polmone AIOM, 2020) Allo scopo però di definire il percorso di diagnosi e cura è indispensabile definire la caratterizzazione molecolare e mutazionale, soprattutto per scegliere al meglio l'eventuale terapia farmacologica a bersaglio molecolare più appropriata. In particolare, allo stato attuale, risultano disponibili molecole per le mutazioni EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) solitamente a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21 che predicono una sensibilità, variabile in relazione al tipo di mutazione, alle terapie a bersaglio molecolare, rappresentate dagli inibitori tirosino – chinasi dell'EGFR; ROS-1 (protoncogene recettore tirosin-chinasi 1), riarrangiamento dell'oncogene ALK che genera una specifica proteina dotata di attività tirosino-chinasi e coinvolta nei processi di sopravvivenza e proliferazione cellulare; dei geni RET e NTRK; le mutazioni puntiformi V600 a carico dell'esone 15 del gene BRAF che hanno recentemente ricevuto approvazione come biomarcatore predittivo positivo di risposta al trattamento con inibitori di tirosin-chinasi e per i pazienti che hanno un livello di espressione del *PD-L1* (Programmed Death-Ligand 1, ligando di morte cellulare programmata-1), quest'ultimo rientra tra i biomarcatori predittivi da testare nei pazienti con NSCLC avanzato, infatti possono accedere al trattamento immunoterapico di I linea soltanto quei pazienti il cui campione tissutale, sia istologico che citologico, mostri positività di espressione per PD-L1 in un numero uguale o maggiore al 50% delle cellule neoplastiche valutate secondo Tumor Proportional Score (TPS), su almeno 100 cellule neoplastiche (Reck M, et al., 2016) (Linee guida Polmone AIOM, 2020)

L'importanza di identificare le alterazioni molecolari anche nei pazienti per i quali non è disponibile tessuto sufficiente per i test molecolari ha portato allo studio del DNA tumorale circolante nel plasma (ctDNA). Questo metodo isola e rileva piccole quantità di DNA tumorale esistenti nel plasma della maggior parte dei pazienti con NSCLC metastatico. Con alcune metodologie, il test del ctDNA ha un tasso di rilevamento maggiore del 75%.

CARCINOMA A CELLULE RENALI

L'ultimo rapporto AIOM 2021 inerente al tumore al rene prende spunto dai Numeri del cancro in Italia del 2021, secondo cui in Italia il tumore del rene e delle vie urinarie si colloca al decimo posto in termini di frequenza, con circa 13.400 nuovi casi attesi nel 2018, 8.900 tra gli uomini (4.6% di tutti i tumori incidenti, esclusi gli epitelomi cutanei) e 4.500 tra le donne (3%). Nella maggioranza (85% del totale) si tratta di tumori a carico del parenchima renale (circa 11.500 nuovi casi), mentre la stima relativa ai tumori delle vie urinarie indica circa 1900 nuovi casi. Nel 2020, sono state stimate circa 13.500 nuove diagnosi (uomini =9.000; donne = 4.500), mentre le stime per il 2021 non sono ancora disponibili.

Viene poi sottolineato che l'incidenza aumenta con l'età, con un picco nell'ottava decade di vita, quando la frequenza della malattia è di circa 1 nuovo caso ogni 1.000 uomini all'anno e meno della metà per le donne. In termini di peso percentuale, il tumore del rene rappresenta il 5% di tutti i tumori diagnosticati tra gli uomini tra 0 e 49 anni, il 4% nella fascia 50-69 anni e il 3% nei soggetti di età maggiore di 70 anni, per le donne le percentuali sono rispettivamente l'1%, il 2% ed il 3%. L'incidenza, è sensibilmente più elevata nel sesso maschile, questo è evidente anche considerando che è necessario seguire, nel corso della loro vita, 38 uomini perché uno di questi abbia la probabilità teorica di avere questa diagnosi, mentre per le donne, considerata la minor frequenza, la numerosità del gruppo da seguire sale a 90 soggetti. (Linee guida Rene AIOM, 2021) (I numeri del cancro in Italia 2021)

La sopravvivenza a 5 anni dei tumori del rene e delle vie urinarie in Italia è pari al 71%. Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dall'87% nella classe di età 15-44 anni al 56% nelle persone più anziane (>75 anni). La probabilità condizionata di sopravvivere altri 5 anni, essendo già trascorso un anno dalla diagnosi, è pari all'84% negli uomini e all'85% nelle donne, mentre dopo 5 anni la probabilità sale rispettivamente al 92% e al 89% (Linee guida Rene AIOM, 2021)

Il principale fattore di rischio è rappresentato dal fumo di tabacco (attribuibile circa il 40% dei casi negli uomini), che è classificato dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul

Cancro (IARC) come cancerogeno e per il quale si dispone di sufficienti evidenze nell'uomo, sia per i tumori del parenchima renale che per quelli della pelvi e delle vie urinarie; infatti, i fumatori hanno un rischio del 50% più elevato di sviluppare un tumore del parenchima renale rispetto a coloro che non hanno mai fumato; smettere di fumare riduce il rischio (fino al 30%), anche se dopo un periodo di cessazione relativamente lungo (>10 anni), si è inoltre osservato che non ci sono differenze rilevanti in termini di rischio tra uomini e donne e neanche tra fumatori di sigarette con filtro e senza il filtro. (Linee guida Rene AIOM, 2021) (I numeri del cancro in Italia 2021)

L'obesità è un altro fattore di rischio noto in entrambi i sessi (gioca un ruolo importante soprattutto nel sesso femminile). È stato stimato che ci sia un incremento pari al 24% negli uomini e al 34% nelle donne per ogni aumento di 5 punti dell'indice di massa corporea (BMI), anche l'ipertensione arteriosa è associata a un aumento del rischio pari a circa il 60%, rispetto ai soggetti normotesi. (Linee guida Rene AIOM, 2020) (Linee guida Rene AIOM, 2021)

L'ipertensione arteriosa è associata a un aumento del rischio pari a circa il 60%, rispetto ai soggetti normotesi. Il rischio aumenta con la gravità dell'ipertensione arteriosa; non c'è incremento di rischio nei casi sotto controllo farmacologico]. L'aumentato rischio di neoplasie renali nei pazienti che utilizzano diuretici e farmaci ipotensivanti è correlato ai livelli pressori piuttosto che all'impiego di questi specifici farmaci. ((Linee guida Rene AIOM, 2021)

Altri importanti fattori di rischio sono l'esposizione occupazionale a cancerogeni chimici costituisce un ulteriore fattore di rischio per i tumori del parenchima renale, in particolare l'esposizione al tricloroetilene che è un carcinogeno del Gruppo 1 secondo la IARC, è importante la relazione con l'arsenico e i composti inorganici dell'arsenico, per il fatto che questi possono ritrovarsi come inquinanti anche nell'acqua potabile. Vi sono poi Le radiazioni ionizzanti (gamma e X) sono classificate dalla IARC come carcinogeni certi per il parenchima renale. L'irraggiamento del rene può essere conseguenza anche del trattamento di altri tumori come quello del testicolo o della cervice. Secondo la IARC tra i cancerogeni certi per la pelvi renale e l'uretere, deve essere considerato l'acido aristoloquico, un composto presente nella pianta Aristolochia utilizzata in alcuni rimedi

tradizionali cinesi. Infine, l'uso regolare e protratto (>10 anni) di antinfiammatori non steroidei diversi dall'aspirina è stato associato ad un incremento del rischio del tumore a cellule renali. (Linee guida Rene AIOM, 2020)

Per quanto riguarda la diagnosi, il 60% circa delle neoplasie renali sono diagnosticate casualmente, come diretta conseguenza dell'impiego, sempre più estensivo, della diagnostica per immagini in pazienti non sospetti in senso oncologico. Il carcinoma renale può essere associato a tutta una serie di sindromi paraneoplastiche usualmente aspecifiche: ipertensione, poliglobulia, sindrome anoressia/cachessia, sindrome di Stauffer; inoltre, ad oggi non esistono Markers tumorali validi; infatti, la diagnosi di carcinoma renale è principalmente basata su metodiche di imaging, più nello specifico viene molto utilizzata l'ecografia. L'ecografia in presenza di una formazione renale di tipo cistico con spessi setti o noduli interni o di una formazione nodulare solida, può essere integrata con mezzo di contrasto ecografico che consente di differenziare le formazioni vascolarizzate, suggestive di una neoplasia renale, da quelle non vascolarizzate come le cisti semplici o quelle a contenuto ecogeno di tipo proteinaceo o emorragico. Le lesioni che, tramite ecografia risultano sospette vengono anche caratterizzate con tomografia computerizzata (TC) o con risonanza magnetica nucleare (RMN). La tomografia computerizzata consente di valutare l'apporto vascolare arterioso della neoplasia, la trombosi neoplastica della vena renale omolaterale e della vena cava inferiore, l'infiltrazione del seno adiposo renale e della via escrettrice calico-pielica inoltre risulta cruciale nella stadiazione poiché consente anche la valutazione delle strutture adiacenti (muscolo psoas e quadrato dei lombi, parete addominale laterale e posteriore, fegato, surreni, milza, pancreas ed intestino), dei linfonodi peri-aortici e peri-cavali e di eventuali localizzazioni secondarie a distanza (anche dell'ordine di mm e non evidenziabili con la RMN specie a carico del distretto polmonare). La RMN si pone come valida alternativa alla suddetta tecnica nei pazienti con allergia al mezzo di contrasto e nello stato di gravidanza, come anche per la caratterizzazione delle lesioni cistiche complesse. (Linee guida Rene AIOM, 2020)

Le caratteristiche del carcinoma renale al fine di poter gli attribuire un valore prognostico si basano: sull'isotipo, sulla base del quale le forme più comuni sono il carcinoma renale a cellule chiare (70-80%), il carcinoma renale papillare (10-15%) e il carcinoma cromofobo

(5%), il grado nucleolare secondo WHO/ISUP che rimane il fattore prognostico accreditato di maggior rilevanza per il carcinoma renale a cellule chiare e per il carcinoma papillare, la presenza di una componente sarcomatoide (si tratta di proliferazione a cellule fusate ad alto grado di malignità che ricordano un sarcoma) e/o rabdoide, la presenza di necrosi tumorale e l'invasione del seno renale. Negli ultimi due anni la classificazione dei tumori renali si è arricchita in seguito alla identificazione di forme emergenti quali: il carcinoma renale oncocitico insorto dopo neuroblastoma, il carcinoma follicolare "tiroide-like", il carcinoma associato a traslocazione di ALK ed il carcinoma renale con stroma leiomiomatoso. Studi evidenziano che l'isotipo a cellule chiare rimane quello più aggressivo seguito dal carcinoma cromofobo, viene infatti evidenziata una sopravvivenza causa specifica significativamente peggiore a 5 anni nel carcinoma renale a cellule chiare (43%-83%) rispetto al carcinoma renale papillare (61%-90%) e al cromofobo (80%-100%). (Patard JJ, et al.,2005)

La classificazione Tumor-Node-Metastasis (TNM) sulla stadiazione del cancro più diffusa e riconosciuta a livello internazionale è stata congiuntamente sviluppata dall'American Joint Commission on Cancer (AJCC) e dall'Union for International Cancer Control (UICC), è stata aggiornata alla sua 8° edizione nel 2018 secondo cui:

La lettera T descrive la dimensione del tumore originario:

- TX tumore primario non valutabile;
- T0 nessuna evidenza di tumore primario;
- T1 Tumore di diametro maggiore ≤ 7 cm, confinato al rene;
 - T1a Tumore di diametro maggiore ≤ 4 cm
 - T1b Tumore di diametro maggiore >4 cm ma ≤ 7 cm;
- T2 Tumore di diametro maggiore > 7 cm, confinato al rene;
 - T2a Tumore di diametro maggiore >7 cm ma ≤ 10 cm
 - T2b Tumore di diametro maggiore > 10 cm
- T3 Tumore che infiltra le vene principali oppure i tessuti perirenali, ma non attraversa la fascia del Gerota e non invade la ghiandola surrenalica ipsilaterale;
 - T3a Tumore che si estende macroscopicamente nella vena renale o interessa i suoi rami o invade il tessuto adiposo perirenale e/o del seno renale

- T3b Tumore che si estende macroscopicamente nella vena cava al di sotto del diaframma
- T3c Tumore che si estende macroscopicamente nella vena cava al di sopra del diaframma o invade la parete della vena cava
- T4a Tumore che si estende oltre la fascia del Gerota (inclusa l'estensione nella ghiandola surrenale ipsilaterale)

La lettera N indica un eventuale interessamento linfonodale:

- NX I linfonodi regionali non possono essere individuati;
- N0 Nessuna metastasi nei linfonodi regionali;
- N1 Metastasi in un singolo linfonodo regionale;
- N2 Metastasi in più di un linfonodo regionale;

La lettera M sta ad indicare eventuali metastasi a distanza:

- MX Le metastasi a distanza non possono essere valutate;
- M0 Nessuna evidenza di metastasi a distanza
- M1 Metastasi a distanza

Dopo aver definito le categorie T, N e M, queste possono essere raggruppate in stadi che vanno da 0 (in situ) a 4 (metastasi a distanza).

Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0
Stadio IV	T4 Ogni T Ogni T	Ogni N N2 Ogni N	M0 M0 M1

Figura 7: Classificazione TNM/AJCC del carcinoma renale (ottava edizione -revisione del 2018)

NIVOLUMAB

Nivolumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 (IgG4) umano (HuMAb), che si lega al recettore programmed death-1[morte programmata 1] (PD-1) e blocca la sua interazione con il PD-L1 ed il PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che è stato dimostrato essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie T cellulari. L'interazione del PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e che possono essere espressi dalla cellula tumorale o da altre cellule nel microambiente tumorale, comporta l'inibizione della proliferazione delle cellule T e della secrezione delle citochine. Nivolumab potenzia le risposte delle cellule T, incluse le risposte anti-tumorali, attraverso il blocco del legame del PD1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2. In modelli singenici murini, il blocco dell'attività del PD-1 ha portato ad una diminuzione della crescita del tumore. L'inibizione mediata dall'associazione di nivolumab (anti-PD-1) ad ipilimumab (anti-CTLA-4) migliora le risposte anti-tumorali nel melanoma metastatico. In modelli singenici murini di tumore, il duplice blocco di PD-1 e CTLA-4 ha indotto un'attività anti-tumorale sinergica. (RCP del prodotto OPDIVO- <https://www.ema.europa.eu>)

Comunemente noto con il nome commerciale di Opdivo, è un farmaco antitumorale che viene utilizzato soprattutto per il trattamento dei pazienti affetti da melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti, da solo o in associazione con ipilimumab, nel trattamento del Carcinoma polmonare non a piccole cellule e nel trattamento del carcinoma epatocellulare (Finkelmeier F et al., 2018) Per quanto riguarda l'associazione ipilimumab e nivolumab sopra enunciata, i due anticorpi hanno ottenuto l'approvazione della Food and Drug Administration, (hanno come bersaglio due principali checkpoint immunosoppressori l'antigene linfocitario T citotossico e la proteina di morte cellulare programmata 1 (PD-1), rispettivamente) grazie ai risultati positivi di Fase I-III che hanno dimostrato la notevole attività antitumorale e la sicurezza portando all'approvazione di nivolumab contro il melanoma metastatico refrattario a ipilimumab. La terapia con nivolumab è entusiasmante in quanto non solo fornisce un beneficio sostanziale, ma fornisce anche risposte durature. (Koppolu V,et all. 2018) (RCP del prodotto OPDIVO- <https://www.ema.europa.eu>)

Role of PD-1 pathway in suppressing antitumour immunity

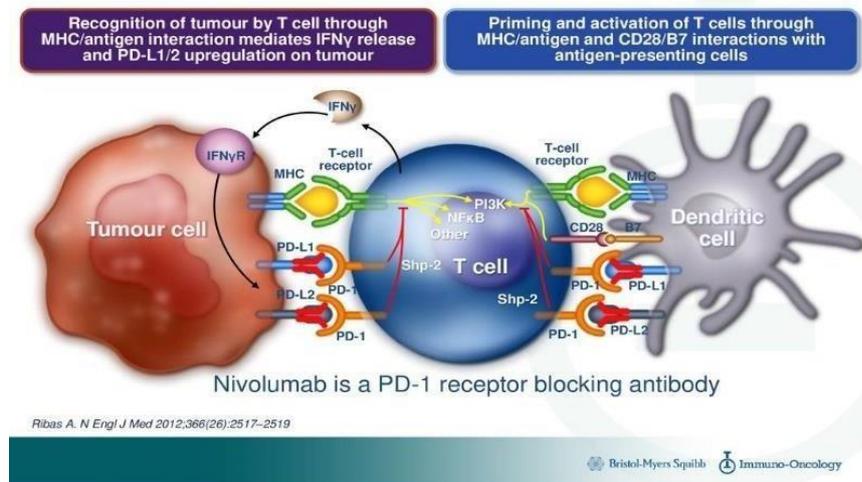


Figura 8: Meccanismo d'azione nivolumab (<https://slideplayer.it/slide/15849599>)

Secondo quanto stabilito dall'EMA, le indicazioni d'utilizzo del nivolumab riguardano:

- Melanoma: in monoterapia o in associazione ad ipilimumab (in pazienti con una bassa espressione tumorale del PD-L1) per melanoma avanzato oppure nel trattamento adiuvante di adulti con melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica che sono stati sottoposti a resezione completa;
- Carcinoma polmonare non a piccole cellule: in monoterapia dopo una precedente chemioterapia negli adulti con Carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico; oppure in associazione ad ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia come trattamento di prima linea per il Carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico quando il tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK;
- Carcinoma delle cellule renali: è indicato in monoterapia negli adulti dopo precedenti trattamenti per lo stesso tumore; in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole; in associazione a cabozantinib è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato;
- Mesotelioma maligno della pleura, in associazione ad ipilimumab;

- Linfoma di Hodgkin classico, in monoterapia dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin;
- Carcinoma squamoso della testa e del collo, in monoterapia e durante o dopo terapia a base di platino;
- Carcinoma uroteliale, in monoterapia dopo fallimento di precedente terapia a base di platino, ed è indicato per il trattamento adiuvante di paziente con carcinoma uroteliale muscolo invasivo con espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$;
- Carcinoma del colon-retto (CRC) con deficit di riparazione del mismatch (dMMR) o elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H), in associazione con Ipilimumab dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina;
- Carcinoma a cellule squamose dell'esofago in associazione ad Ipilimumab con espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$, oppure in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino quando l'espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$, oppure in monoterapia dopo chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino, oppure in monoterapia per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro esofageo che presentano malattia patologica residua a seguito di precedente chemioradioterapia neoadiuvante;
- Adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea (GEJ) o dell'esofago, utilizzato in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino come trattamento di prima linea quando il tumore ha HER2 negativo, avanzato o metastatico e PD-L1 con un punteggio positivo combinato (CPS) ≥ 5 .

(RCP del prodotto OPDIVO- <https://www.ema.europa.eu>)

Secondo quanto riportato nella scheda che raccoglie le caratteristiche del prodotto, nivolumab viene somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 o di 60 minuti a seconda della dose, che può essere 240mg ogni due settimane o 480mg ogni 4 settimane. Se somministrato in associazione ad ipilimumab e/o chemioterapia, nivolumab deve essere somministrato per primo, seguito da ipilimumab (se applicabile) e quindi dalla chemioterapia nella stessa giornata.

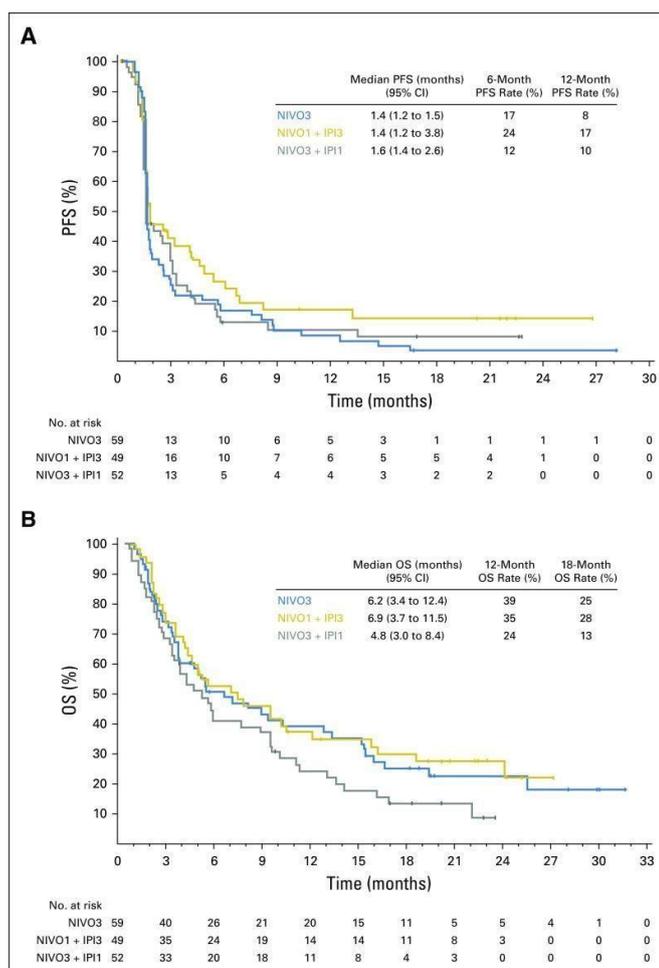


Figura 9: Curve di Kaplan-Meier di (A) sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore e (B) sopravvivenza globale (OS) in tutti i pazienti arruolati per gruppo di trattamento: nivolumab 3 mg/kg (NIVO3), nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (NIVO1 + IPI3) e NIVO3 più ipilimumab 1 mg/kg (NIVO3 + IPI1). I trattini indicano osservazioni censurate. (Janjigian YY et al., 2018)

Tra le popolazioni speciali, non è possibile somministrare nivolumab a pazienti pediatrici e adolescenti (con età inferiore ai 18 anni) per i quali sicurezza ed efficacia non sono state stabilite, mentre per quanto riguarda anziani (età ≥ 65 anni) e pazienti con compromissione epatica o renale non è previsto nessun aggiustamento della dose. Per quanto riguarda le donne in gravidanza non ci sono dati relativi all'utilizzo di nivolumab

in tal senso, è noto però che IgG4 umana è in grado di attraversare la barriera placentale, motivo per il quale è possibile pensare che nivolumab potrebbe essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo; per quanto riguarda il periodo dell'allattamento non ci sono dati relativi alla escrezione del nivolumab dalla madre al neonato attraverso il latte materno, motivo per il quale, poiché molti medicinali compresi alcuni anticorpi possono essere escreti attraverso tale via, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con nivolumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. (RCP del prodotto OPDIVO- <https://www.ema.europa.eu>)

La terapia con nivolumab da solo o in associazione può provocare una serie di effetti avversi immuno-correlati di diversa intensità e gravità; nel caso di qualsiasi reazione avversa severa immuno-correlata ricorrente ed in caso di qualsiasi reazione avversa immuno-correlata pericolosa per la vita il trattamento deve essere interrotto permanentemente. Tra gli effetti avversi immuno-correlati principali abbiamo la Polmonite immuno-correlata, si tratta di Polmonite o malattia polmonare interstiziale severa, compresi casi con esito fatale, i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di polmonite, dispnea ed ipossia e devono essere escluse eziologie infettive ed eziologie correlate alla patologia; possono poi presentare Colite immuno-correlata, i pazienti devono infatti essere monitorati per diarrea e sintomi addizionali di colite, quali dolore addominale e muco o sangue nelle feci, per la diarrea devono essere escluse eziologie infettive e di altra natura, pertanto devono essere eseguiti test di laboratorio appropriati ed ulteriori esami. La colite immuno-correlata refrattaria può comparire conseguentemente alla terapia con corticosteroidi, nel caso in cui questa fosse confermata deve essere presa in considerazione l'aggiunta, alla terapia con corticosteroidi, di un agente immunosoppressivo alternativo o la sostituzione della terapia corticosteroidea; possono poi manifestarsi Epatite immuno-correlata, i pazienti devono essere infatti monitorati per segni e sintomi di epatite quali aumento delle transaminasi e della bilirubina totale. Devono essere escluse eziologie infettive ed eziologie correlate alla patologia; si prosegue con Nefrite e disfunzione renale immuno-correlata, gran parte dei pazienti presenta aumenti asintomatici della creatinina sierica. Devono essere escluse eziologie correlate alla patologia; continuando con Endocrinopatie

immuno-correlate che comprendono anche ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, ipofisite, diabete mellito e chetoacidosi diabetica, i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di endocrinopatie e per iperglicemia e modifiche nella funzione tiroidea, possono presentarsi con stanchezza, cefalea, alterazioni dello stato mentale, dolore addominale, insolite abitudini intestinali e ipotensione o con sintomi aspecifici; possono manifestare anche reazioni avverse cutanee immuno-correlate comprese eruzioni cutanee severe. A queste principali reazioni avverse immuno-correlate se ne aggiungono altre che sono state evidenziate in meno dell'1% dei pazienti trattati come pancreatite, uveite, demielinizzazione, neuropatia autoimmune (incluse paresi facciale e del nervo abducente), sindrome di Guillain-Barré, miastenia gravis, sindrome miastenica, meningite asettica, encefalite, gastrite, sarcoidosi, duodenite, miosite, miocardite e rhabdomiolisi, sulla base di quanto appena detto è stato osservato che i disturbi neuromuscolari sono la complicanza neurologica più comune riportata nei pazienti trattati con inibitori del PD-1, inoltre è stato osservato che l'iperkalemia si verifica frequentemente nei pazienti con miastenia grave associata all'inibitore del PD-1, indicando miopatie o miocardite coesistenti. Inoltre, la terapia con steroidi ad alte dosi, utilizzati per la gestione dei disordini immuno-mediati non neuromuscolari innescati dalla terapia anti-PD-1, può portare a esiti sfavorevoli in alcuni pazienti con complicanze neuromuscolari associate all'inibitore del PD-1. (Kao JC, et al.,2018) (RCP del prodotto OPDIVO- <https://www.ema.europa.eu>)

AVELUMAB

Avelumab è un anticorpo monoclonale umano del tipo immunoglobulina G1 (IgG1) diretto contro il ligando del recettore di morte cellulare programmata (programmed cell death, PD) PD-L1. Avelumab si lega a PD-L1 (espresso dalle cellule tumorali e/o sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore) e ne impedisce l'interazione con i recettori PD-1 e B7.1 (situati sui linfociti T e sulle cellule che presentano l'antigene). In tal modo avelumab impedisce l'effetto soppressivo di PD-L1 sulle cellule T CD8+ citotossiche e ripristina la risposta antitumorale delle cellule T. Inoltre, avelumab induce la lisi diretta delle cellule tumorali mediata dalle cellule natural killer (NK) attraverso la citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Comunemente noto con il nome commerciale di Bevencio, si tratta di un medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale, è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (Merkel Cell Carcinoma, MCC) metastatico, è inoltre indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino, ed infine in associazione con axitinib è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato. Lo schema terapeutico prevede una dose raccomandata in monoterapia di 800 mg somministrati per via endovenosa nell'arco di 60 minuti ogni 2 settimane, rimane tale anche quando viene somministrato in associazione con axitinib (5mg due volte al giorno per via orale a distanza di circa 12 ore) (RCP del prodotto BEVENCIO- <https://www.ema.europa.eu>)

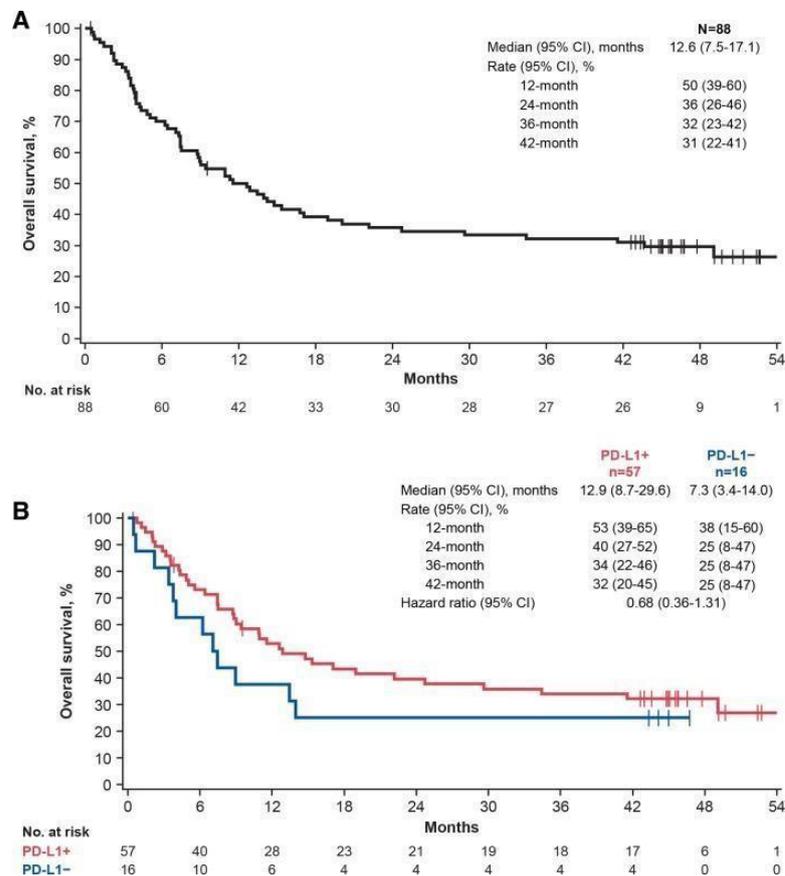


Figura 10: Studio condotto su pazienti con mMCC e progressione della malattia dopo una precedente chemioterapia: (A) Sopravvivenza globale con avelumab dopo ≥ 44 mesi di follow-up. (B) Tutti i pazienti divisi in sottogruppi definiti dallo stato PD-L1. PD-L1, ligando della morte programmata 1. (D'Angelo SP, et al. 2020)

Tra le popolazioni speciali, non è possibile somministrare avelumab a pazienti pediatrici e adolescenti (con età inferiore ai 18 anni) per i quali sicurezza ed efficacia non sono state stabilite, mentre per quanto riguarda anziani (età ≥ 65 anni) e pazienti con compromissione epatica o renale non è previsto nessun aggiustamento della dose. Per quanto riguarda l'effetto del farmaco sulle donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato i dati relativi all'effetto del farmaco in tali circostanze, motivo per il quale le donne in età fertile in terapia con avelumab sono avvisate di evitare gravidanze attraverso l'uso di mezzi contraccettivi; c'è da sottolineare infatti che in modelli murini di gravidanza, il blocco della trasmissione dei segnali tramite PD-L1 ha determinato la perdita della tolleranza al feto e un aumento delle perdite fetali, Questi risultati indicano che esiste un rischio potenziale, basato sul meccanismo d'azione, che la

somministrazione di avelumab durante la gravidanza possa arrecare danni al feto, compreso un aumento della percentuale di aborti o nati morti. Per quanto riguarda l'allattamento non ci sono dati relativi all'escrezione del farmaco attraverso tale via, considerando inoltre che avelumab è una molecola proteica con un peso molecolare di circa 147.000 Da, è probabile che la quantità nel latte sia molto bassa ed è improbabile che l'assorbimento venga distrutto nel tratto gastrointestinale del bambino. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, avelumab deve essere usato con cautela durante l'allattamento, specialmente durante l'allattamento di un neonato o di un neonato pretermine. Nonostante ciò, il produttore raccomanda alle madri di non allattare al seno durante il trattamento e per almeno un mese dopo l'ultima dose di avelumab (Drugs and Lactation Database (LactMed) et al. 2020) Infine, per quanto riguarda l'effetto del farmaco sulla fertilità sia maschile che femminile non è noto, benché non siano stati condotti studi per valutare l'effetto di avelumab sulla fertilità, nella scimmia non sono stati osservati effetti evidenti sugli organi riproduttivi femminili negli studi di tossicità a dosi ripetute della durata di 1 mese e 3 mesi. (RCP del prodotto BEVENCIO-<https://www.ema.europa.eu>)

La terapia antitumorale con avelumab può dare diverse reazioni avverse di tipo immuno-correlato tra cui, le più comuni evidenziate sono state affaticamento (30,0%), nausea (23,6%), diarrea (18,5%), stipsi (18,1%), riduzione dell'appetito (17,6%), reazioni correlate all'infusione (15,9%), vomito (15,6%) e riduzione di peso (14,5%). Le reazioni avverse più comuni di grado ≥ 3 sono state anemia (5,6%), ipertensione (3,9%), iponatremia (3,6%), dispnea (3,5%) e dolore addominale (2,6%). Diversi sono gli studi che si trovano ampiamente discussi nella scheda con le caratteristiche del prodotto disponibile sul sito dell'EMA, che hanno evidenziato, polmoniti, epatiti, coliti, pancreatiti, nefriti, miocarditi, endocrinopatie che hanno portato a fenomeni di ipertiroidismo ed ipotiroidismo, insufficienza surrenalica e forme di Diabete mellito di tipo I comparso dopo circa 4 mesi di terapia con avelumab, si tratta di tutte reazioni avverse immuno-correlate associate sia alla somministrazione del solo avelumab sia all'associazione con axitinib.

CEMIPLIMAB

Cemiplimab è un anticorpo monoclonale interamente umano appartenente alla classe delle immunoglobuline G4 (IgG4), che si lega al recettore PD-1 (Programmed Cell Death-1, PD-1) bloccandone l'interazione con i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2. Il coinvolgimento di PD-1 con i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e possono essere espressi dalle cellule tumorali e/o altre cellule nel microambiente tumorale, determina l'inibizione della funzione delle cellule T, come la proliferazione, la secrezione di citochine e l'attività citotossica. Cemiplimab potenzia le risposte delle cellule T, comprese le risposte antitumorali, attraverso il blocco del legame di PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2.

Comunemente noto con il nome commerciale di Libtayo, , si tratta di un medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale, è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico o localmente avanzato (mCSCC o laCSCC) che non sono candidati ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa; in monoterapia in pazienti adulti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico (laBCC o mBCC) la cui malattia è progredita; in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC), con espressione di PD-L1 (in $\geq 50\%$ delle cellule tumorali) senza aberrazioni EGFR, ALK o ROS1, che presentano NSCLC localmente avanzato e non sono candidati per la chemioradioterapia definitiva, oppure NSCLC metastatico; nello specifico secondo uno stadio multicentrico di fase III condotto in aperto su pazienti idonei reclutati in 138 cliniche di 24 paesi (di età ≥ 18 anni con carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule confermato istologicamente o citologicamente), i quali sono stati assegnati in modo casuale (1:1) a cemiplimab 350 mg ogni 3 settimane o a chemioterapia con farmaci a base di platino, i pazienti sono stati seguiti dal 27 giugno 2017 al 27 febbraio 2020, quello che si è potuto osservare è che cemiplimab in monoterapia ha migliorato significativamente la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia in pazienti con carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule con PD-L1 di almeno il 50%, fornendo una potenziale nuova opzione di trattamento per questa popolazione di pazienti (Sezer A, et al., 2021) Sulla base di quanto appena detto, per il trattamento con

cemiplimab, in monoterapia, i pazienti devono essere selezionati sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 usando un test validato. La dose raccomandata è 350 mg di cemiplimab ogni 3 settimane (Q3W), somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti. Il trattamento può essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Inoltre, sulla base di quanto riportato nella scheda che raccoglie le caratteristiche del prodotto non è raccomandata la riduzione della dose, in base alla sicurezza e tollerabilità individuale, potrebbe essere necessario ritardare o interrompere la somministrazione del suddetto farmaco.

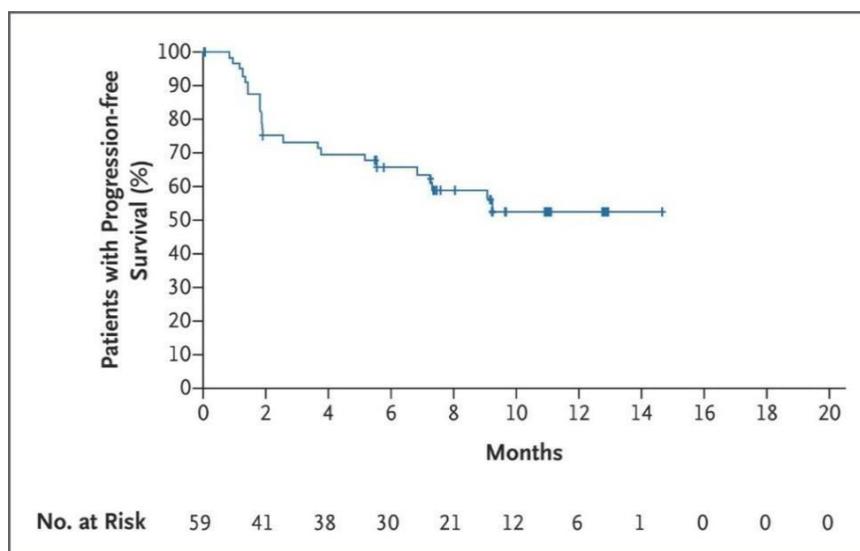


Figura 11: Curva di Kaplan-Meier per la probabilità di sopravvivenza libera da progressione tra pazienti con carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico. La probabilità stimata di sopravvivenza libera da progressione dal basale a 12 mesi è stata del 53% (95% CI, da 37 a 66) (Migden MR et al., 2018)

Tra le popolazioni speciali, non è possibile somministrare cemiplimab a pazienti pediatrici e adolescenti (con età inferiore ai 18 anni) per i quali sicurezza ed efficacia non sono state stabilite, mentre per quanto riguarda i pazienti anziani non è raccomandabile la variazione del dosaggio l'esposizione a cemiplimab è simile in tutti i gruppi di pazienti per età, nei pazienti con età superiore o uguale a 75 anni trattati in monoterapia con il suddetto farmaco i dati sono limitati. Quanto appena detto vale anche per i pazienti con compromissione renale ed epatica anche per i quali non è raccomandabile la variazione del dosaggio, nei casi di insufficienza renale ed epatica severe i dati sono limitati per cui

non è possibile formulare raccomandazioni posologiche. Per quanto riguarda l'effetto del farmaco nelle donne in età fertile, a queste è consigliato l'utilizzo di contraccettivi efficaci durante il trattamento con cemiplimab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di cemiplimab, mentre per le donne in gravidanza non sono disponibili dati sull'effetto prodotto dal farmaco sul feto, gli studi sugli animali hanno dimostrato che l'inibizione del pathway di PD-1/PD-L1 può portare a un aumento del rischio di rigetto immuno-mediato del feto in via di sviluppo con conseguente morte fetale; a sostegno di quanto appena detto è noto che l'immunoglobulina IgG4 è in grado di attraversare la barriera placentaria, ed essendo cemiplimab una IgG4 non è possibile escludere l'azione di quest'ultimo sull' sviluppo del feto con esiti anche spiegevoli. La stessa cosa vale anche per l'allattamento, non ci sono evidenze relative al passaggio di cemiplimab al neonato attraverso il latte materno ma anche in questo caso, ciò che è noto è che gli anticorpi vengono escreti attraverso il latte materno e cemiplimab è un anticorpo; quindi, se la donna sceglie di essere trattata con cemiplimab, deve non allattare durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose. Per concludere non ci sono dati relativi all'effetto del farmaco sulla fertilità in uno studio di 3 mesi di valutazione della fertilità con dosi ripetute condotto su scimmie cynomolgus sessualmente mature, non sono stati riscontrati effetti né sui parametri di valutazione della fertilità né sugli organi riproduttivi maschili e femminili. (RCP del prodotto LIBTAYO- <https://www.ema.europa.eu>)

La terapia con cemiplimab può dare diverse tipologie di reazioni avverse immuno-correlate severe e fatali, tali reazioni immuno-mediate possono interessare qualsiasi organo, si possono manifestare in qualsiasi momento durante il trattamento con cemiplimab, anche dopo l'interruzione del trattamento. Risulta fondamentale in questo senso il monitoraggio dei segni e sintomi di reazioni avverse immuno-mediate, devono essere gestite apportando modifiche alla posologia di cemiplimab, con una terapia ormonale sostitutiva (se clinicamente indicata) e con i corticosteroidi. In caso di reazioni avverse immuno-mediate sospette, i pazienti devono essere valutati per confermare ed escludere altre cause, incluse le infezioni. A seconda della gravità della reazione avversa, cemiplimab deve essere sospeso o interrotto definitivamente. Le reazioni avverse immuno-mediate più frequenti sono le polmoniti, coliti e diarrea, epatiti, nefriti, endocrinopatie che comprendono disturbi della tiroide quali ipotiroidismo,

ipertiroidismo, tiroidite, ed ancora, disturbi dell'ipofisi, insufficienza surrenalica, diabete mellito di tipo I e reazioni cutanee di diversa intensità e gravità

ANTIBIOTICI

Gli antibiotici sono farmaci di origine naturale o sintetica, in grado di rallentare o fermare la crescita batterica; possono agire come batteriostatici o come battericidi; nel primo caso vanno ad agire su funzioni non vitali della cellula batterica rallentandone lo sviluppo, più nello specifico vanno ad impedirne la replicazione senza ucciderla, interferendo con la produzione delle proteine batteriche, con la replicazione del DNA batterico oppure disturbando diversi aspetti del metabolismo della cellula batterica; l'eliminazione di quest'ultima avviene ad opera del sistema immunitario e non per mezzo del farmaco. Nel secondo caso, si tratta di sostanze che agiscono su funzioni vitali del batterio uccidendolo. Sulla base di quanto detto quindi, l'antibiotico ideale dovrebbe uccidere o inibire la crescita di agenti nocivi in un ospite, indipendentemente dal sito di infezione senza influenzare i microbi intestinali benefici (flora intestinale) o causare tossicità all'ospite. Purtroppo, non esistono tali antibiotici. Esistono molti agenti antibatterici Gram-positivi efficaci e agenti ad ampio spettro che forniscono il trattamento di alcuni batteri Gram-negativi ma non un trattamento olistico di tutti i batteri. Tuttavia, l'efficacia di tutti gli agenti antibatterici viene rapidamente erosa a causa della resistenza. (Singh SB et al.,2017)

La resistenza agli antimicrobici è il fenomeno per il quale un microrganismo risulta resistente all'attività di un farmaco antimicrobico, per il quale originariamente il batterio risultava sensibile. Le cause alla base della diffusione di infezioni causate da batteri resistenti sono molteplici, ma un ruolo importante lo gioca l'uso inappropriato di antibiotici e altri antimicrobici negli esseri umani, negli animali e nelle colture, così come la diffusione di residui di questi farmaci nel suolo, nelle coltivazioni e nell'acqua. Negli ultimi anni l'utilizzo eccessivo e spesso improprio di antibiotici ha portato al manifestarsi di situazioni di resistenza a questi farmaci, destando crescente preoccupazione a livello europeo e mondiale, poiché a causa dell'insorgenza di ceppi batterici resistenti alla terapia antibiotica, farmaci in passato considerati di prima scelta per il trattamento di alcune infezioni, attualmente non sono più efficaci. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'antimicrobico resistenza (AMR) rappresenta, oggi, una delle maggiori minacce per la salute pubblica, a causa dell'impatto epidemiologico ed

economico del fenomeno. (Recepimento dell'Intesa della Conferenza Stato-Regioni sulla proroga di un anno del documento recante "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR) 2017-2020" (Rep. Atti n. 32/CSR del 25/03/2021).

Un aspetto fondamentale riguarda soprattutto l'azione antibiotica nei confronti del microbioma intestinale umano, è costituito da batteri, archei, funghi, alghe e piccoli protisti e la maggior parte delle diverse specie si trova nel tratto gastrointestinale distale. Il microbiota intestinale è essenziale nella maturazione delle risposte immunitarie dell'ospite, fornendo protezione contro la crescita eccessiva degli organismi, fornendo fabbisogno energetico, influenzando la proliferazione e la vascolarizzazione delle cellule ospiti, regolando la funzione endocrina dell'intestino, la segnalazione neurologica, la biosintesi delle vitamine, modificando farmaci specifici e rimuovendo alcune tossine. (Patel P, et al.,2021)

La terapia antibiotica impone però cambiamenti profondi e prolungati alla diversità dell'ecosistema microbico dell'ospite, influenzando la composizione fino al 30% delle specie batteriche nel microbioma intestinale, portando di conseguenza alla perdita di funzioni microbiche che sono protettive per l'ospite. Tali cambiamenti nelle comunità microbiche intestinali sono rapidi e pervasivi, si verificano entro pochi giorni dalla prima dose di antibiotico e persistono fino a diversi mesi dopo il completamento della terapia (Pinato DJ, et al., 2019)

Recentemente, è stato identificato che il microbioma intestinale gioca un ruolo nell'efficacia dell'immunoterapia; questo perché quest'ultima manipola il sistema immunitario dell'ospite e utilizza i meccanismi del sistema immunitario del corpo per colpire in maniera selettiva le cellule tumorali. Un ruolo importante in tal senso ce l'hanno gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) che controllano il sistema immunitario dell'ospite trasmettendo segnali immunosoppressivi alle cellule immunocompetenti (l'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (CTLA-4), la proteina di morte cellulare programmata / ligando di morte programmata 1 (PD-1 / PD-L1) e il ligando di morte cellulare programmata 1 2 (PD-L2)). Il tasso di risposta di un paziente all'immunoterapia (ICI) dipende dalla competenza immunitaria, dalla diversità, dalla variazione della specificità dell'antigene, dall'espressione dell'antigene e dalla recente identificazione del ruolo del microbiota intestinale. Il microbioma svolge un ruolo nello sviluppo

dell'infiammazione, nell'integrità dell'immunità mucosa e nella protezione contro gli agenti patogeni. Gli effetti collaterali dell'ICI includono grave diarrea e colite, che suggerisce il ruolo del microbioma intestinale e la sua influenza sullo scopo terapeutico e sulla tossicità. (Patel P, et al., 2021)

A favore dell'esistenza di una possibile correlazione tra microbioma intestinale ed efficacia degli ICI, sono stati condotti diversi studi; nello specifico in una revisione retrospettiva a sito singolo condotta su 291 pazienti con carcinoma avanzato trattati con ICI, che hanno utilizzato antibiotici sia a ciclo singolo che multiplo (prolungato) dalle 2 settimane prima fino alle 6 settimane successive al trattamento ICI, si è osservato che l'uso di antibiotici è un predittore negativo indipendente di PFS e OS nei pazienti con cancro avanzato trattati con ICI.

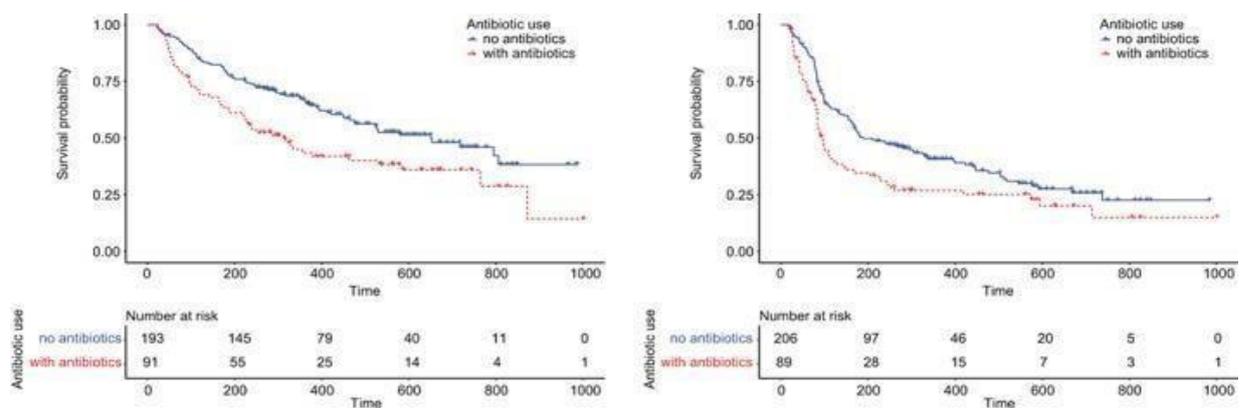


Figura 12: Risultati di sopravvivenza per i pazienti in base alla loro esposizione agli antibiotici. (Tinsley N, et al., 2020)

Le stime di sopravvivenza, elaborate tramite le curve di Kaplan-Meier, sono state eseguite per i pazienti che erano stati trattati con inibitori del checkpoint immunitario con e senza antibiotici. I pazienti trattati con antibiotici durante il trattamento con inibitori del checkpoint immunitario hanno dimostrato una sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana di 3,1 mesi e una sopravvivenza globale mediana (OS) di 10,4 mesi, significativamente inferiore rispetto a quelli senza antibiotici ($p = 0,003$ e $0,002$,

rispettivamente). Quest'ultimo ha dimostrato una PFS mediana di 6,3 mesi e una OS mediana di 21,7 mesi. (Tinsley N, et al., 2020)

Un altro dato importante risulta da una meta-regressione utilizzata per determinare l'impatto dei tempi di esposizione agli antibiotici sull'OS. I tumori maligni principali erano polmone (59%), carcinoma a cellule renali (RCC) o carcinoma uroteliale (16,3%) e melanoma (18,7%). L'OS è stata prolungata in quelli senza esposizione agli antibiotici, inoltre il dato curioso è che l'uso di antibiotici nei 42 giorni precedenti l'inizio dell'ICI sembra essere il più dannoso per il risultato. (Wilson BE et al.) Importante sembrerebbe essere anche la scelta della categoria di antibiotici assunta dai pazienti in terapia con ICI; infatti, uno studio di coorte multivariato condotto su 60 pazienti con cancro avanzato trattati con inibitori del checkpoint immunitario (ICI) di cui 17 hanno ricevuto antibiotici sistemici (sia ad ampio spettro sia a spettro ristretto) entro 2 settimane prima e/o dopo la prima dose di ICI; dall'analisi si evince che l'età ($p = 0,035$) e gli antibiotici ($p = 0,038$) sono gli unici fattori che influenzano la sopravvivenza globale (OS), ma si nota anche che sull'esito del trattamento con ICI l'esito peggiore, l'hanno dato gli antibiotici ad ampio spettro rispetto a quelli a spettro ristretto (Ahmed J, et al., 2018)

SCOPO

Il presente studio osservazionale si propone di analizzare in maniera retrospettiva l'efficacia e la tossicità di alcuni farmaci anti PD-1 impiegati presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova, nella pratica clinica. In particolare, verranno analizzati gli effetti sugli esiti di trattamento delle eventuali interruzioni precoci di trattamento per motivazioni diverse dalla progressione/decesso e della eventuale contemporanea assunzione di altri farmaci, con particolare attenzione per gli antibiotici.

Obiettivi principali:

- Mortalità generale (Overall Survival)
- Mortalità per sottogruppi
- Rilevazione della risposta alla malattia
- Durata del trattamento

Obiettivi secondari:

- Analisi degli eventi avversi osservati
- Analisi degli effetti sugli esiti di trattamento di antibiotici assunti a domicilio (rilevabili dalla cartella clinica e/o dalle erogazioni della farmaceutica convenzionata delle principali AULSS di residenza)

MATERIALI E METODI

Il presente progetto si propone come studio osservazionale retrospettivo post-marketing eseguito presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova ha l'obiettivo di valutare nella pratica clinica gli esiti clinici in termini di efficacia e sicurezza dell'utilizzo di nivolumab, cemiplimab ed avelumab e le possibili interazioni tra questi e gli antibiotici che sono stati assunti dai pazienti analizzati a partire dai due mesi prima e dopo la somministrazione dei sopra menzionati ICI.

Risorse utilizzate

I dati estratti sono stati ottenuti principalmente mediante la cartella clinica informatizzata (sistema gestionale Oncosys-Galileo), il registro AIFA e database amministrativi. Il database generato conterrà i dati dei singoli pazienti e di ciascun trattamento. Verranno raccolte le informazioni cliniche dei pazienti come età, sesso, residenza, dati antropometrici, Performance status/ECOG, mutazioni, presenza di metastasi, valore LDH, farmaci concomitanti, esiti di trattamento, stato in vita, tossicità, ecc. I dati di utilizzo e consumo dei farmaci sono invece stati estratti mediante il sistema informatizzato Qlik, lettore di database utilizzato per estrarre dati.

La conduzione dello studio è avvenuta in accordo con i principi della Buona Pratica Clinica ("Good Clinical Practice"), con la Dichiarazione di Helsinki nonché secondo quanto richiesto dalle autorità regolatorie e dalle principali normative. I pazienti sono stati adeguatamente informati nel corso delle visite di follow-up previste dalla pratica clinica ed è stato previsto sia il modulo per il consenso informato che un foglio informativo. I Dati sono stati ricavati in maniera anonimizzata attribuendo un codice ad ogni paziente. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso alla raccolta dei dati e all'utilizzo per fini scientifici degli stessi. I dati ricavati dalle singole cartelle cliniche sono stati estratti in modo retrospettivo e tenendo in considerazione le diverse norme che ne regolano l'accesso. Sono stati inseriti in un database specifico e per garantire l'anonimizzazione dei dati e il diritto alla privacy di ciascun partecipante allo studio, a ciascun paziente è stato assegnato un codice identificativo specifico.

Il periodo di arruolamento retrospettivo dei pazienti è compreso tra 01/01/2020 e il 31/12/2021, mentre il periodo di osservazione/raccolta dati si protrarrà fino al 31/08/2022. I dati inerenti ai farmaci concomitanti (in particolar modo steroidi, antibiotici) saranno ricavati dalla cartella clinica Oncosys e dai dati di prescrizione ricevuti dal Servizio Farmaceutici Territoriali dell'ULSS 2.

Nivolumab

I pazienti arruolati sono stati trattati in monoterapia con nivolumab per melanoma avanzato non resecabile o metastatico, con diagnosi di melanoma primitivo della cute, melanoma primitivo delle mucose, melanoma a primitività oculare secondo i criteri di eleggibilità del registro AIFA e quasi sempre con tipo istologico compreso tra i seguenti: melanoma a diffusione superficiale, melanoma nodulare, lentigo maligna melanoma, melanoma acrale-lentiginoso, melanoma desmoplastico, melanoma nevoide. La mutazione BRAF e lo status di PD-L1 venivano eseguiti a giudizio medico, non essendo requisiti richieste da AIFA per la prescrizione degli anti PD1 nel melanoma. Anche per il nivolumab l'ECOG doveva essere inferiore a 3, non vi dovevano essere metastasi cerebrali attive e i pazienti dovevano essere privi di malattia autoimmune (ad esclusione di: vitiligine, diabete mellito di tipo I, ipotiroidismo secondario a condizione autoimmune che richiede terapia ormonale sostitutiva, psoriasi che non richiede trattamento). Non dovevano essere in trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di steroide equivalente a ≤ 10 mg/die di prednisone).

Un'altra categoria di pazienti arruolati sono stati trattati in monoterapia con nivolumab per Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti, con tipo istologico compreso tra i seguenti: adenocarcinoma, carcinoma squamocellulare, carcinoma adenosquamoso, carcinoma a grandi cellule o carcinoma NOS (not otherwised specified). Lo status di PD-L1 veniva eseguito secondo giudizio medico, non essendo requisiti richieste da AIFA per la prescrizione degli anti PD1 nel melanoma (diverso è il caso delle associazioni che però non sono state considerate nell'analisi). Anche in questo caso l'ECOG doveva essere inferiore a 3. Il paziente inoltre doveva essere in una linea di

trattamento diversa dalla prima ma senza essersi precedentemente sottoposto a terapia anti-PD1 o anti-PD-L1. I pazienti dovevano essere privi di malattia autoimmune (ad esclusione di: vitiligine, diabete mellito di tipo I, ipotiroidismo secondario a condizione autoimmune che richiede terapia ormonale sostitutiva, psoriasi che non richiede trattamento). Non dovevano essere in trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di steroide equivalente a ≤ 10 mg/die di prednisone), steroidi inalatori o terapia adrenergica sostitutiva infine non dovevano avere anamnesi positiva per Malattia Polmonare Interstiziale

L'ultima categoria di pazienti arruolati è stata trattata in monoterapia con nivolumab per Carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti, con tipo istologico di carcinoma a cellule renali con almeno una componente a cellule chiare e carcinoma a cellule renali non a cellule chiare; nello specifico i pazienti in studio avevano il primo tipo istologico. Lo status di PD-L1 veniva eseguito secondo giudizio medico, non essendo requisiti richieste da AIFA per la prescrizione degli anti PD1 nel melanoma. Anche in questo caso l'ECOG doveva essere inferiore a 3 e i pazienti dovevano essere privi di malattia autoimmune (ad esclusione di: vitiligine, diabete mellito di tipo I, ipotiroidismo secondario a condizione autoimmune che richiede terapia ormonale sostitutiva, psoriasi che non richiede trattamento). Non dovevano essere in trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di steroide equivalente a ≤ 10 mg/die di prednisone), steroidi inalatori o terapia adrenergica sostitutiva.

Cemiplimab

I pazienti arruolati sono stati trattati con cemiplimab in monoterapia per carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico o localmente avanzato che non sono risultati candidabili ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa con tipo istologico compreso tra i seguenti: cheratoacantoma, linfoepiteliale, verrucoide, pseudoghiandolare, adenosquamoso, desmoplastico, a cellule fusate, mixoide, carcinosarcoma, malattia di bowen invasiva, basaloide, carcinoma verrucoso. I pazienti dovevano avere ECOG inferiore a 3 e dovevano essere privi di malattia autoimmune che richiede trattamento con farmaci immunosoppressori. Non dovevano essere in non

dovevano essere in terapia sistemica con steroidi o altri immunosoppressori ad eccezione di somministrazione di breve durata di steroidi sistemici o terapia corticosteroidea sostitutiva per insufficienza surrenalica $\leq 10\text{mg}$ al giorno o equivalenti di prednisone.

Avelumab

I pazienti arruolati sono stati trattati con avelumab in monoterapia per carcinoma a cellule di Merkel metastatico negli adulti, secondo i criteri di eleggibilità del registro AIFA, infatti, i pazienti devono trovarsi allo stadio IV della malattia (stadio di metastasi non di localmente avanzato). I pazienti potevano presentare metastasi cerebrali ma senza lesioni attive, potevano trovarsi in qualsiasi linea di trattamento ma dovevano non aver ricevuto precedente terapia con anti-PD1 o anti-PD-L1. Lo status di PD-L1 veniva eseguito secondo giudizio medico, non essendo requisiti richieste da AIFA per la prescrizione degli anti PD1. I pazienti dovevano avere ECOG inferiore a 3 e dovevano essere privi di malattia autoimmune (ad esclusione di: vitiligine), malattia che richiede immunosoppressione terapeutica o infezione attiva da HIV, epatite B o C ed infine non dovevano essere in terapia sistemica con steroidi o altri immunosoppressori ad eccezione di somministrazione di breve durata di steroidi sistemici o terapia corticosteroidea sostitutiva per insufficienza surrenalica $\leq 10\text{mg}$ al giorno o equivalenti di prednisone.

Criteri di Inclusione ed Esclusione

Pazienti trattati con anti PD-1 (nivolumab, cemiplimab e avelumab) presso l'IOV per il melanoma avanzato, carcinoma renale a cellule chiare e carcinoma polmonare non a piccole cellule e che hanno iniziato il trattamento nel periodo compreso tra il 01/01/2020 e il 31/12/2021. Sono stati esclusi dall'analisi tutti i pazienti che hanno assunto i farmaci coinvolti nell'analisi nel periodo precedente a quello considerato in condizioni sperimentali

Analisi dell'efficacia

I pazienti trattati con anti PD-1 (nivolumab, cemiplimab e avelumab) per il melanoma avanzato hanno iniziato il trattamento nel periodo compreso tra lo 01/01/2020 e il 31/12/2021. Per nivolumab nel trattamento in prima linea del NSCLC e nel trattamento del carcinoma a cellule renali la data di inizio trattamento è stata, anche in questo caso, dallo 01/01/2020 al 31/12/2021. La data di fine osservazione è stata invece fissata al 31/08/2022

L'analisi statistica è stata effettuata prevedendo l'esecuzione di analisi descrittive (frequenze, percentuali e medie), per le caratteristiche demografiche e cliniche basali dei pazienti estratti dalle cartelle cliniche. Le analisi di Kaplan – Meier sono state impiegate per la stima della sopravvivenza libera da morte. Nell'analisi per sottogruppi le curve ottenute sono state confrontate con il log-rank test per la significatività statistica. Il livello di significatività (p) è stato scelto pari a 0,05. Per le analisi oltre i fogli di Office è stato impiegato il programma R (<https://cran.r-project.org/>)

Analisi della tossicità

Tutti gli eventi avversi sono stati descritti e catalogati (in base al grado di severità, ove disponibile) utilizzando la terminologia descrittiva internazionale Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.

Database per la registrazione dei dati

Allo scopo di raccogliere tutti i dati necessari alla conduzione dello studio, è stato creato un database Excel di raccolta di tutti i valori estratti dalle singole cartelle cliniche e dalle risorse utilizzate per lo svolgimento del progetto.

I dati raccolti sono stati:

- Patologia
- Stadio della malattia
- Codice identificativo paziente
- Sesso
- Età
- ULSS di appartenenza
- Altezza (considerata quella alla prima somministrazione)
- Peso (considerato quello alla prima somministrazione)
- Farmaco assunto
- Linea di trattamento
- Setting della malattia
- ECOG 1° ciclo
- Stato PDL1
- Data inizio trattamento
- Data ultima somministrazione
- N° cicli effettuati
- Pausa terapeutica
- Motivazione della pausa terapeutica
- Durata pausa terapeutica
- Terapie assunte prima dell'ICI
- Terapie assunte dopo l'ICI
- Data del decesso
- Status ad ultimo controllo
- Eventuale TAC relativa al fine trattamento
- Farmaci concomitanti

- Antibiotico
- Principio Attivo dell'antibiotico
- N° di erogazioni di antibiotico
- Origine del dato
- Tossicità globale
- Tossicità cutanea
- Tossicità endocrinologica
- Tossicità gastroenterica
- Descrizione tossicità
- Presenza di Metastasi
- Collocazione della metastasi

Modulo del consenso informato

(Note: 1 copia per il partecipante, 1 copia per il/la responsabile della sperimentazione)

Titolo della sperimentazione:

Codice Protocollo:

Promotore della sperimentazione:

Sperimentatore Principale:

Io sottoscritto/a _____

nato/a _____

_ il ___/___/_____

DICHIARO

- di aver ricevuto dallo Sperimentatore Responsabile esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta di partecipazione alla ricerca in oggetto, secondo quanto riportato nella sezione informativa, facente parte di questo consenso, della quale mi è stata consegnata una copia in data _____
- che mi sono stati chiaramente spiegati ed ho compreso la natura, le finalità, le procedure, i benefici attesi, i rischi e gli inconvenienti possibili e le modalità di trattamento alternativo rispetto alla sperimentazione clinica proposta;
- di aver avuto l'opportunità di porre qualsivoglia domanda allo sperimentatore dello studio e di aver avuto risposte soddisfacenti;
- di aver avuto il tempo sufficiente per riflettere sulle informazioni ricevute
- di avere avuto il tempo sufficiente per discuterne con terzi;
- di essere stato informato che il protocollo della sperimentazione e tutti i moduli utilizzati hanno avuto il parere favorevole del Comitato Etico competente;
- di essere consapevole che la ricerca potrà essere interrotta in ogni momento, per decisione del responsabile della ricerca;
- che per la migliore tutela della mia salute sono consapevole dell'importanza (e della mia responsabilità) di informare il medico di medicina generale della sperimentazione alla quale accetto di partecipare.
- di essere stato informato che i risultati dello saranno resi noti alla comunità scientifica, tutelando la mia identità secondo la normativa vigente sulla privacy;
- di essere consapevole che qualsiasi scelta espressa in questo modulo di consenso potrà essere revocata in qualsiasi momento e senza alcuna giustificazione;
- di aver ricevuto una copia del presente modulo di consenso.

Dichiaro

che il Paziente ha acconsentito spontaneamente alla sua partecipazione alla sperimentazione

Dichiaro inoltre di:

- aver fornito al Paziente esaurienti spiegazioni in merito alle finalità della sperimentazione, alle procedure, ai possibili rischi e benefici e alle sue possibili alternative;
- aver verificato che il Paziente abbia sufficientemente compreso le informazioni fornitegli
- aver lasciato al Paziente il tempo necessario e la possibilità di fare domande in merito alla sperimentazione
- di aver illustrato chiaramente la possibilità di ritirarsi in qualsiasi momento dalla sperimentazione o di modificare le scelte fatte
- non aver esercitato alcuna coercizione od influenza indebita nella richiesta del presente consenso
- avere fornito al paziente informazioni su come i risultati della sperimentazione gli/le saranno resi noti

Luogo e data

Nome Cognome (stampatello) del medico che ha fornito le informazioni e che ha raccolto il consenso

Firma (e timbro)

Il presente modulo è parte integrante e deve essere conservato insieme al modulo informativo per il consenso informato

RISULTATI e DISCUSSIONE

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

I pazienti coinvolti nello studio sono stati complessivamente 294, di cui 233 hanno ricevuto il trattamento con nivolumab, 44 hanno ricevuto il trattamento con cemiplimab mentre i rimanenti 17 pazienti hanno ricevuto il trattamento con avelumab.

Dei pazienti che hanno ricevuto come trattamento il nivolumab 31 erano affetti da NSCLC, 29 erano affetti da Carcinoma a cellule renali, 146 erano affetti da Melanoma avanzato, i rimanenti 7 pazienti erano affetti da forme tumorali diverse da quelle appena nominate (Carcinoma squamoso dell'esofago, della faringe e Tumore maligno alla Laringe). Per quanto riguarda i pazienti che hanno ricevuto come trattamento il cemiplimab erano tutti affetti da Carcinoma cutaneo a cellule squamose mentre i pazienti che hanno ricevuto come trattamento avelumab erano affetti da Carcinoma a cellule di Merkel

Tra i 294 pazienti totali coinvolti nell'analisi 98 erano di sesso femminile (33.3%) mentre 196 erano di sesso maschile (66.7%); l'età media era di 69,4 anni con un'età minima di 20 anni e una massima di 96 anni. Per quanto riguarda il peso, la media è stata di 76.5Kg con un peso minimo registrato di 35 Kg ed un peso massimo di 129kg.

L'ECOG- performance status, che rappresenta lo stato di validità generale di un paziente e quindi ne indica le condizioni generali, è stato considerato al primo ciclo di somministrazione ed era di 0 per 168 pazienti (57%), di 1 per 104 pazienti (35%) e di 2 per 22 pazienti (8%)

I pazienti coinvolti nello studio provenivano da diverse ULSS nello specifico dei 294 pazienti coinvolti nell'analisi 3 appartenevano alla ULSS 1, 42 appartenevano alla ULSS 2, 36 appartenevano alla ULSS 3, 7 appartenevano alla ULSS 4, 10 appartenevano alla ULSS 5, 150 appartenevano alla ULSS 6, 18 appartenevano alla ULSS 7, 14 appartenevano alla ULSS 8, 3 appartenevano alla ULSS 9 ed infine i restanti 11 pazienti provenivano da Regioni diverse dalla Regione Veneto

La sopravvivenza globale è stata effettuata su tutti i 294 pazienti trattati, in quanto per tutti è stato possibile risalire alla data di mortalità, in caso di decesso, ed è stata valutata dopo 12 mesi di trattamento, i risultati così ottenuti sono stati del 63,3% (IC95%: 57,9%-69,2%); tale dato è stato ottenuto grazie alla collaborazione dell'UOC Controllo di gestione.

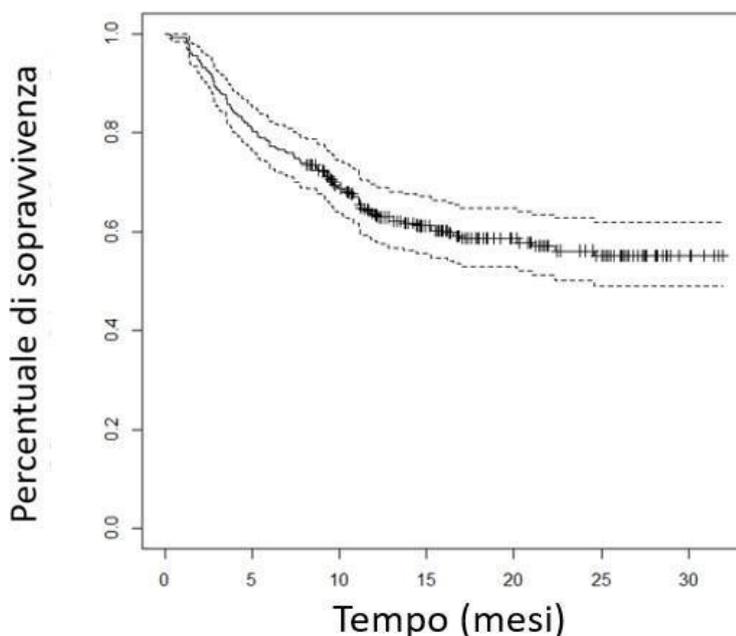


Figura 13: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale

Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, è stato possibile calcolare che per i pazienti in trattamento con nivolumab (233), la sopravvivenza globale è stata del 63,5% (IC95%: 57,5%-70,1%) dopo 12 mesi di trattamento; il valore calcolato è molto simile a quello ottenuto calcolando la sopravvivenza totale considerando tutti e tre i farmaci. Tali valori non hanno di per sé un grande significato clinico in quanto i pazienti compresi hanno ricevuto il trattamento per indicazioni differenti, ma permette di avere un'evidenza della sopravvivenza dei pazienti trattati con tale farmaco nelle condizioni dello studio, utile anche per valutare le analisi seguenti.

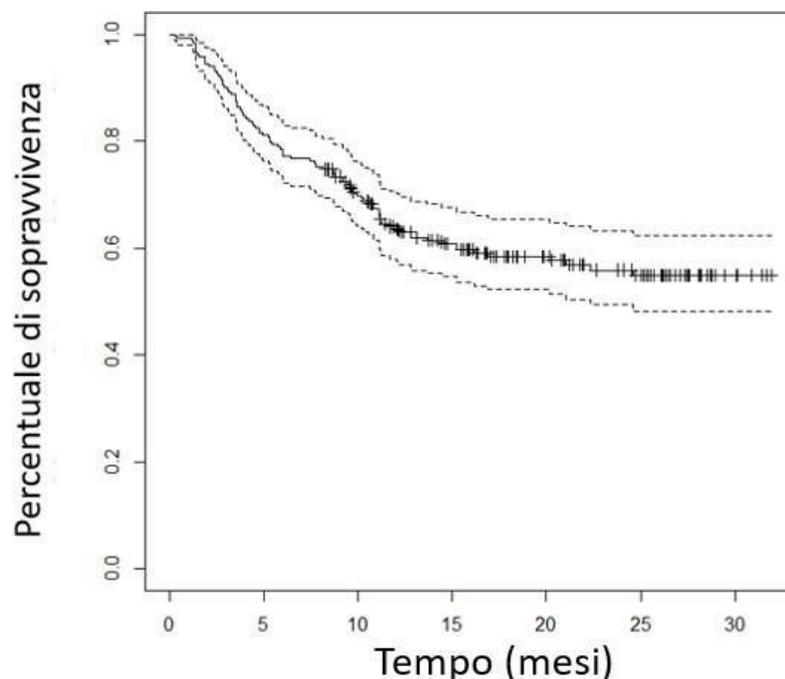


Figura 14: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale dei pazienti trattati con nivolumab

Mentre per i pazienti in trattamento con avelumab (17), la sopravvivenza totale è stata di 76,5% dopo 6 mesi di trattamento 14 pazienti su 17 erano ancora vivi, ma non è stato possibile valutarla dopo 12 mesi di trattamento a causa della scarsa numerosità del campione; infatti, la durata massima di trattamento è stata di 7 mesi. A differenza della sopravvivenza globale calcolata per il nivolumab, in questo caso i dati hanno significato clinico perché i pazienti coinvolti nell'analisi in trattamento con avelumab avevano tutti la stessa indicazione ossia Carcinoma a cellule di Merkel un tipo raro e aggressivo di tumore neuroendocrino della pelle, che fino a prima della scoperta di avelumab era associato a una prognosi infausta.

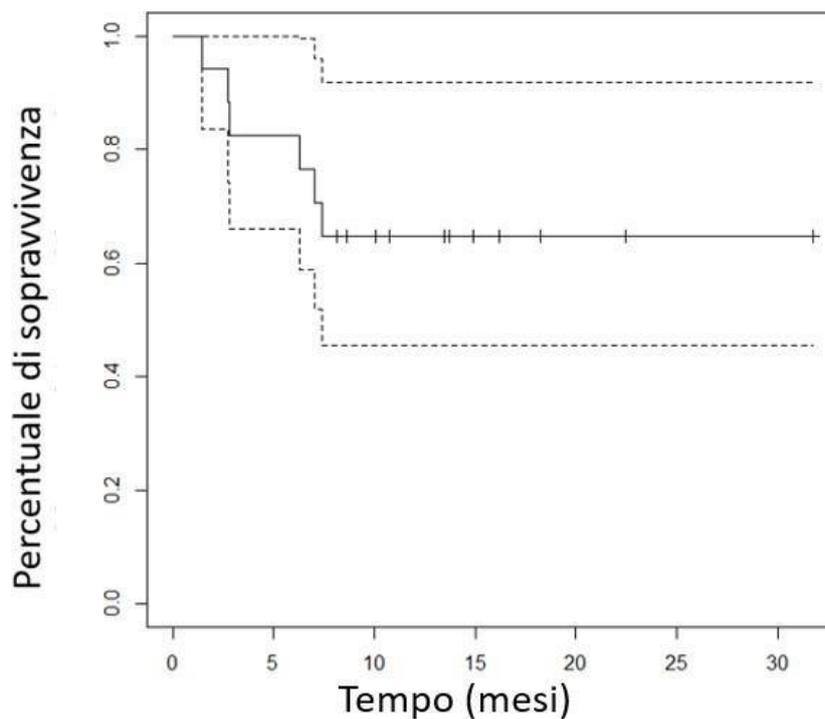


Figura 15: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale dei pazienti trattati con avelumab

La sopravvivenza globale calcolata per i pazienti trattati con cemiplimab (44) è stata del 62,7% (IC95%: 49,6-79,2%) dopo 12 mesi di trattamento. In questo caso, come per avelumab i dati di sopravvivenza globale possono essere considerati clinicamente rilevanti in quanto i pazienti in trattamento con cemiplimab coinvolti nell'analisi avevano tutti la stessa indicazione, ossia Carcinoma cutaneo a cellule squamose (CSCC) che è il secondo tumore della pelle più comune al mondo e, nonostante la visualizzazione relativamente facile del tumore in clinica, un numero considerevole di pazienti con SCC viene diagnosticato in stadi avanzati con invasione locale e lesioni metastatiche a distanza. Attualmente oltre a cemiplimab è disponibile un altro farmaco immunoterapico per il SCC cutaneo: pembrolizumab (questa indicazione non è ancora autorizzata in Italia). Tuttavia, il tasso di successo di questi inibitori del checkpoint secondo quanto riportato da diversi studi rimane attualmente intorno al 50%, il che significa che la metà dei pazienti con SCC avanzato non riceve alcun beneficio da questo trattamento (Amôr NG, et al. 2021)

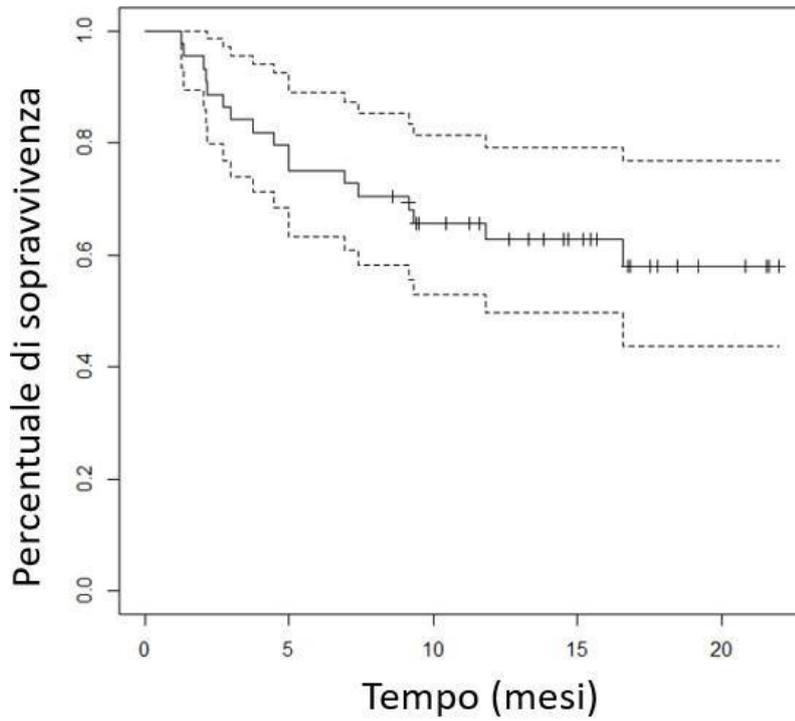


Figura 16: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale dei pazienti trattati con cemiplimab

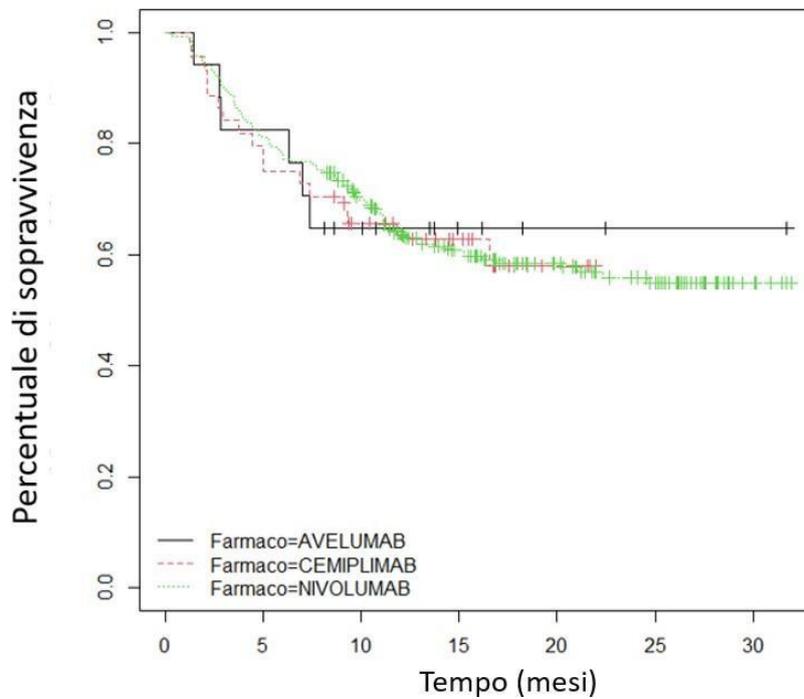


Figura 17: Rappresentazione delle curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza relative ai 3 farmaci considerati nell'analisi

Per quanto riguarda i dati relativi alla sopravvivenza globale dei pazienti in trattamento con nivolumab è stata calcolata la sopravvivenza dei pazienti sulla base delle diverse patologie in diagnosi. Nel grafico sottostante è possibile osservare la curva di sopravvivenza dei pazienti in terapia con nivolumab affetti da Melanoma avanzato, la sopravvivenza osservata dopo 12 mesi di trattamento è stata del 73,3% (IC95%: 66,4-81,0%)

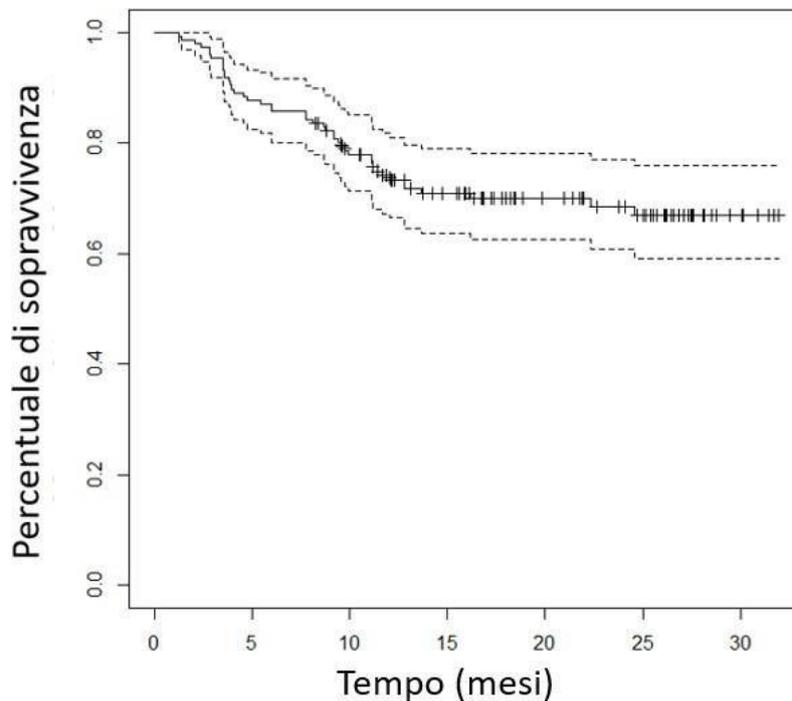


Figura 18: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab con diagnosi di Melanoma avanzato

Di seguito si riporta il grafico (fig.19) relativo alla curva di sopravvivenza dei pazienti in terapia con nivolumab con diagnosi di Tumore al polmone non a piccole cellule; la sopravvivenza è stata del 75,1% (IC95%; 117,1-43,3%)

Mentre la sopravvivenza nel caso dei pazienti con Carcinoma a cellule renali in terapia con nivolumab (fig.20) è stata del 75,9% (IC95%: 61,8-93,2%) dopo 5 mesi di trattamento, non si è potuto valutare la sopravvivenza a 12 mesi a causa nella scarsa numerosità del campione.

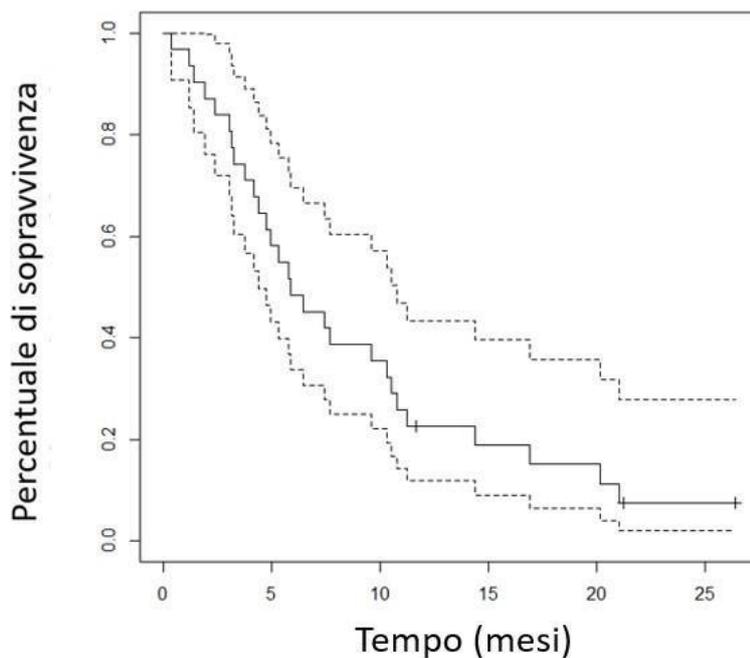


Figura 19: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab con diagnosi di Tumore al polmone non a piccole cellule

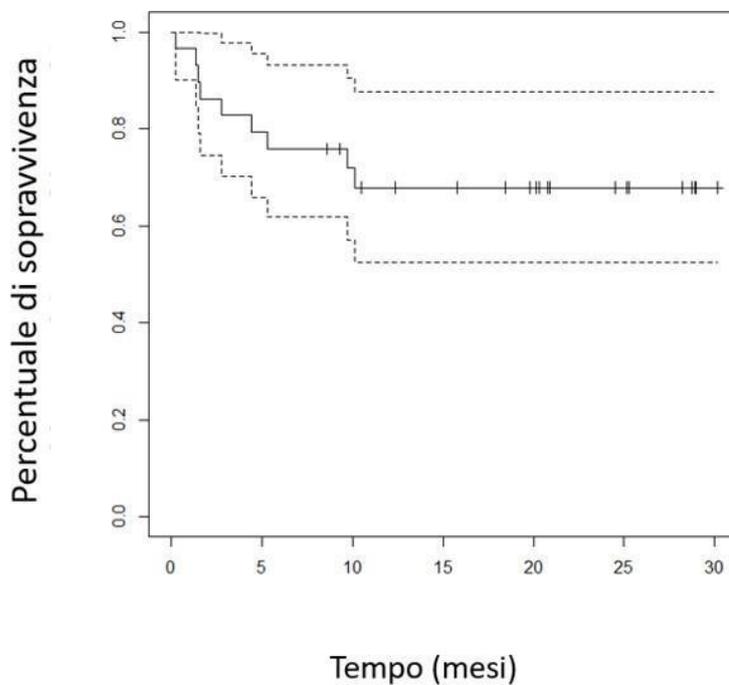


Figura 20: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab con diagnosi di Carcinoma a cellule renali avanzato

Successivamente è stato valutato l'eventuale effetto delle caratteristiche dei pazienti sulla sopravvivenza. In particolare, i pazienti sono stati suddivisi in sottogruppi a seconda del sesso, dell'età, del peso corporeo, dello stadio di malattia, della linea di trattamento e dell'ECOG (stato di vitalità dei pazienti).

Procedendo con l'analisi è stata valutata la sopravvivenza dei pazienti sulla base del farmaco assunto in funzione del sesso di appartenenza. Per quanto riguarda i pazienti in terapia con nivolumab (233 di cui 79 di sesso femminile e 154 di sesso maschile), si è potuto osservare che la sopravvivenza dopo 12 mesi di trattamento è stata del 60% (IC95%: 50-72%) per il sesso femminile e del 64.5% (IC95%: 57.2-72.7%), i due valori sono molto simili tra loro, ed anche se le due curve sembrano distanti il valore di p è 0.07 e questo sta ad indicare che la differenza osservata non è statisticamente rilevante; quindi si può affermare che il diverso sesso di appartenenza non determina una diversa risposta alla terapia.

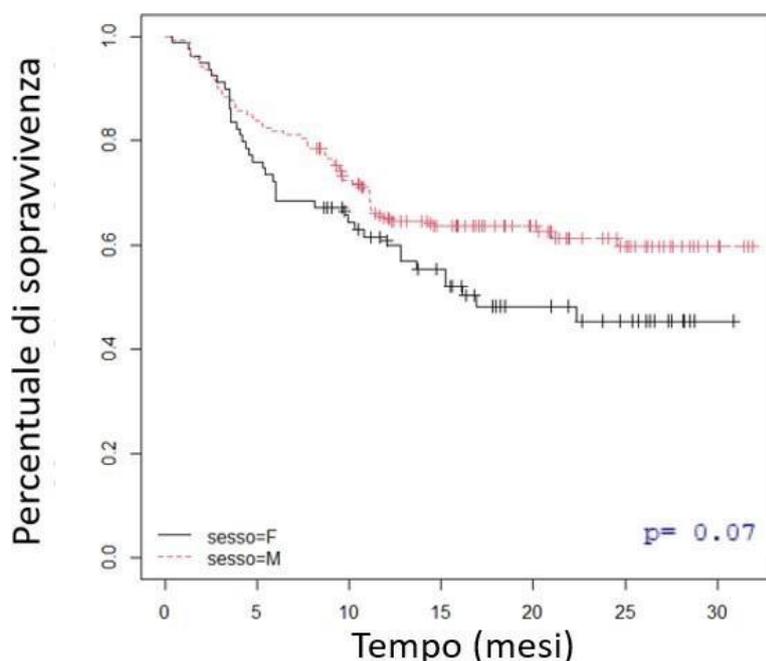


Figura 21: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab sulla base del diverso sesso di appartenenza

Continuando, è stata fatta la stessa valutazione suddividendo in due sottogruppi sulla base del diverso sesso di appartenenza anche i pazienti in terapia con cemiplimab; in questo caso la sopravvivenza è stata valutata dopo 7 mesi di trattamento in quanto non erano disponibili i dati relativi a 12 mesi di trattamento, per la scarsa numerosità del campione. Nel caso del cemiplimab i pazienti di sesso maschile erano 32 mentre quelli di sesso femminile erano 12, la sopravvivenza in questo caso è stata del 58,3% (IC95%:36.2-94,1%) per il sesso femminile e del 75% (IC95%: 61,4-91,6%) per il sesso maschile (gli intervalli di confidenza molto ampi sono dovuti al ridotto numero di pazienti nei due sottogruppi). C'è da sottolineare però che tale differenza non è da considerarsi significativa vista l'eterogeneità in termini di numerosità tra i due campioni; infatti, calcolando il valore p otteniamo 0.6 che sta ad indicare che la differenza è dovuta al caso e non risulta quindi statisticamente rilevante.

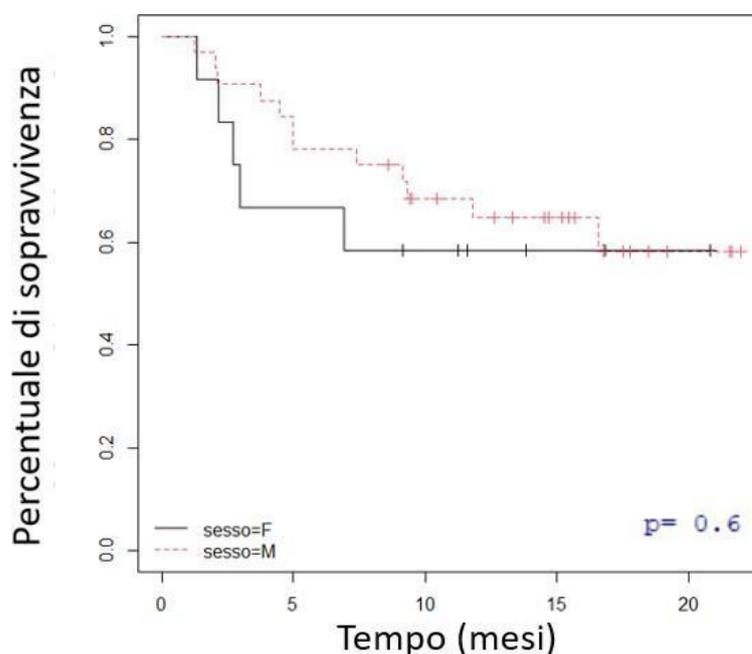


Figura 22: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con cemiplimab sulla base del diverso sesso di appartenenza

L'analisi prosegue considerando la diversa risposta alla terapia in funzione alla diversa età dei pazienti coinvolti nello studio. I pazienti sono stati suddivisi in sottogruppi sulla base dell'appartenenza ai diversi intervalli d'età, inoltre l'analisi è stata, anche in questo caso, condotta in base al diverso ICI assunto dai pazienti.

Nel caso dei pazienti in terapia con cemiplimab, la suddivisione nei due sottogruppi è stata fatta prendendo 80 anni come età di riferimento, quindi la curva A rappresenta i pazienti con età inferiore o uguale ad 80 anni (18), mentre la curva B rappresenta i pazienti con età superiore ad 80 anni (26). La sopravvivenza è stata valutata dopo 9 mesi di trattamento ed è risultata del 71,8% (IC95%: 53,6-96,2%) per i pazienti con età inferiore o uguale a 80 anni, mentre è stata del 61,3% (IC95%: 45,1-83,3%) per i pazienti con età maggiore ad 80 anni.

Il valore di p è risultato 0.6 quindi la differenza che si può notare graficamente non è statisticamente rilevante

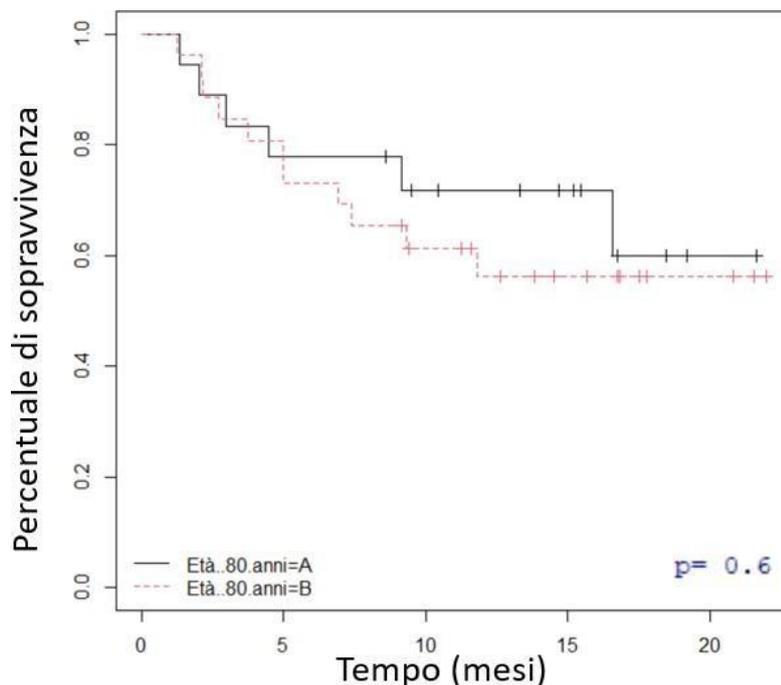


Figura 23: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con cemiplimab sulla base all'Età (≤ 80 anni \rightarrow A; > 80 anni \rightarrow B)

La stessa valutazione è stata fatta anche per i pazienti in terapia con nivolumab, anche in questo caso sono stati suddivisi in due sottogruppi sulla base dell'età, nello specifico è stato creato un gruppo (A) di 126 pazienti con età inferiore a 70 anni e un gruppo (B) di 107 pazienti con età maggiore e uguale a 70 anni.

Dopo 12 mesi di trattamento con nivolumab si è potuto notare che la sopravvivenza è stata del 67,9% (IC95%: 60-76,8%) per quanto riguarda i pazienti con età inferiore a 70 anni, mentre è stata del 57,3 (IC95%: 48.6-67.7%) con un valore di p calcolato di 0.06, al limite della significatività statistica.

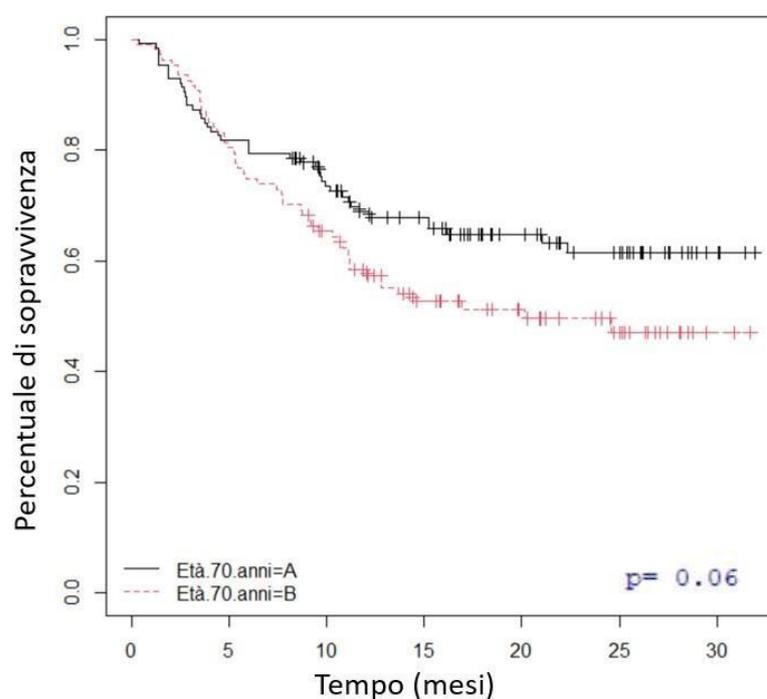


Figura 24: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab sulla base all'Età (<70 anni→ A; ≥70 anni→ B)

L'analisi effettuata sui dati relativi ai pazienti in terapia con Avelumab, come si può notare dal grafico (fig.25), non ha dato risultati confrontabili a causa della scarsa numerosità del campione analizzato (si riportano anche i dati ottenuti dall'analisi) e questo è dimostrato anche dal valore di p calcolato che è risultato 0.7.

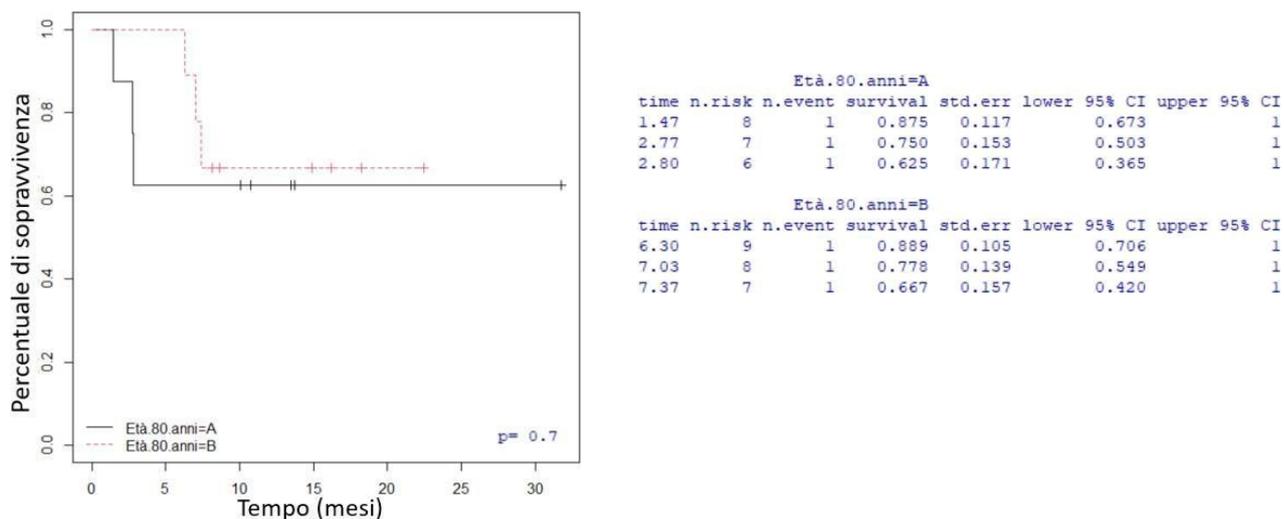


Figura 25: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con avelumab sulla base all'Età (≤ 80 anni \rightarrow A; > 70 anni \rightarrow B)

I pazienti sono stati poi valutati in base al peso registrato al momento della prima somministrazione dell'ICI, anche in questo caso sono stati suddivisi in sottogruppi sulla base del peso e considerati separatamente in base alla terapia che veniva loro somministrata.

Nel caso del Avelumab anche in questo caso non è stato possibile confrontare le curve ottenute a cause della scarsa numerosità del campione; risultati interessanti invece si sono ottenuti considerando i pazienti in terapia con Nivolumab, i quali sono stati suddivisi in due sottogruppi, pazienti con peso inferiore uguale a 75Kg (137) e i pazienti con peso superiore a 75Kg (96). Nel caso dei pazienti con peso inferiore o uguale a 75Kg la sopravvivenza dopo 12 mesi di trattamento è stata del 56.9% (IC95%:51,7-68,6%), mentre per i pazienti con peso superiore a 75kg la sopravvivenza dopo 12 mesi di trattamento è stata del 68% (IC95%: 59,1-78,1%), considerando il valore di p che è

risultato 0.03 si può affermare che la differenza tra le due curve è statisticamente significativa e che la diversità di peso tra i pazienti potrebbe influenzare la risposta alla terapia, a favore dei pazienti con un peso maggiore.

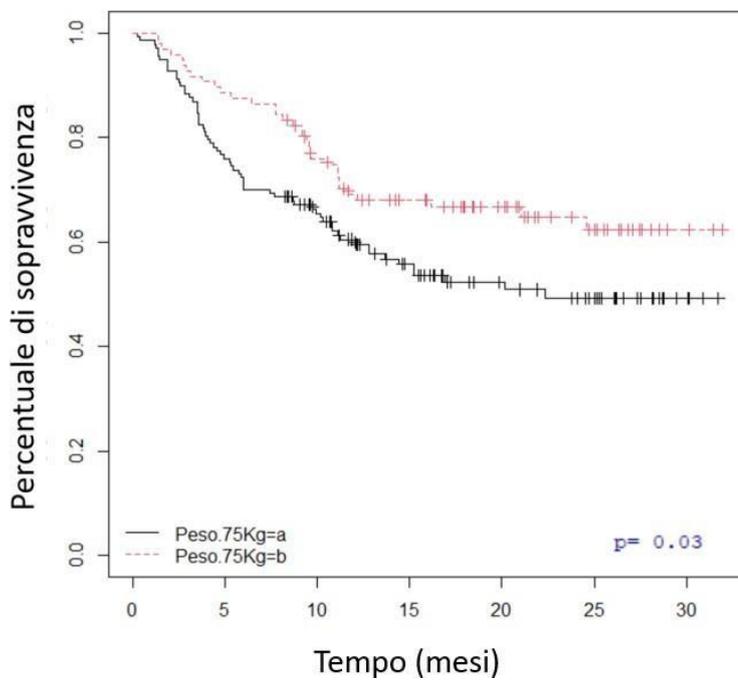


Figura 26: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab sulla base del peso alla prima somministrazione ($a \leq 75\text{kg}$; $b > 75\text{kg}$)

La stessa analisi, è stata effettuata sui pazienti in terapia con cemiplimab, però, come si può notare dalla fig. 27, anche se le due curve risultano graficamente separate, il valore di p è 0.1 quindi statisticamente non significativo; la percentuale di sopravvivenza calcolata dopo 5 mesi di trattamento è stata 65.2% (IC95: 48,4-87,9%) per i pazienti con peso minore o uguale a 70Kg e del 85,7% (IC95%: 72,0-100%) per quelli di peso superiore ai 70kg. Sarebbe interessante la rivalutazione del parametro in questione considerando un campione di pazienti maggiore.

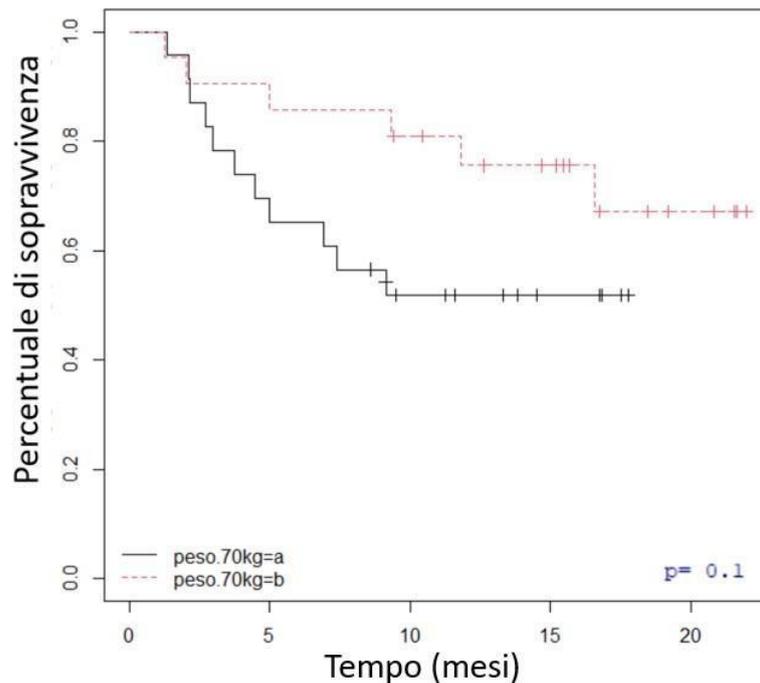


Figura 27: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con cemiplimab sulla base del peso alla prima somministrazione ($a \leq 70\text{kg}$; $b >70\text{kg}$)

Un altro parametro che è stato considerato nell'analisi e che rientra anche nei criteri di eleggibilità previsti dai registri AIFA, al fine di poter somministrare la terapia con ICI ai pazienti, è lo stadio della malattia. Nello specifico i pazienti sono stati suddivisi in base all'ICI assunto e di nuovo suddivisi in sottogruppi sulla base del diverso stadio della malattia. Nel caso dei dell'avelumab il 100% dei pazienti coinvolti nell'analisi aveva carcinoma a cellule di Merkel al IV stadio. Per quanto riguarda invece, i pazienti in terapia con Nivolumab sono stati suddivisi in 2 sottogruppi (stadio IIIc, IV), per ragioni di numerosità del campione, non sono stati suddivisi sulla base della diversa patologia. La sopravvivenza dopo 12 mesi di trattamento è stata del 84,8% (IC95%:76,1-94,5%) per i pazienti con stadio di malattia IIIc e del 54,9% (IC95%: 47,7-63,0%) per quelli con stadio di malattia IV, con un valore p calcolato pari allo 0,00002. Da risultati è possibile affermare qualcosa di facilmente intuibile, ossia che i pazienti allo stadio IV di patologia (stadio più avanzato) hanno avuto a parità di periodo di trattamento, una sopravvivenza inferiore

rispetto ai pazienti con malattia allo stadio IIIc, a confermare quanto appena detto c'è il valore di p grazie al quale è possibile affermare che la differenza osservata tra le due curve risulta statisticamente rilevante.

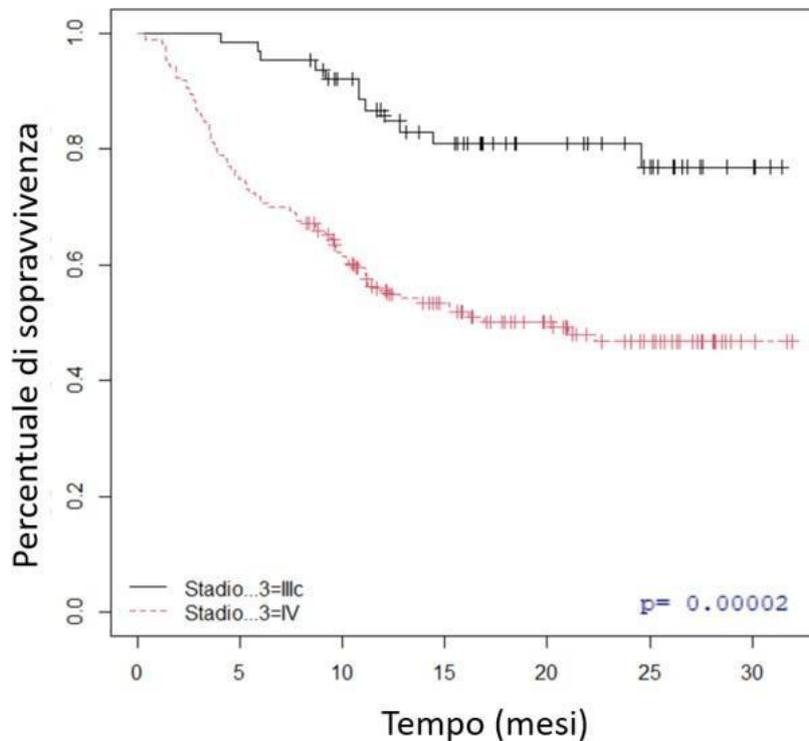


Figura 28: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab sulla base del diverso stadio di malattia (stadio IIIc/stadio IV)

I pazienti sono stati poi suddivisi in sottogruppi sulla base del valore di ECOG riscontrato alla visita di inizio terapia. In particolare, i pazienti che erano asintomatici ad inizio trattamento (ECOG 0) sopravvivevano più a lungo rispetto a coloro che erano sintomatici. Tale evidenza è stata osservata sia nei pazienti in terapia con nivolumab sia nei pazienti in terapia con cemiplimab, nuovamente per avelumab la scarsa numerosità del campione ha portato a risultati non chiari. Questa condizione, seppur apparentemente ovvia, può essere molto utile nella selezione ad inizio trattamento dei pazienti che possono più prevedibilmente beneficiare del trattamento.

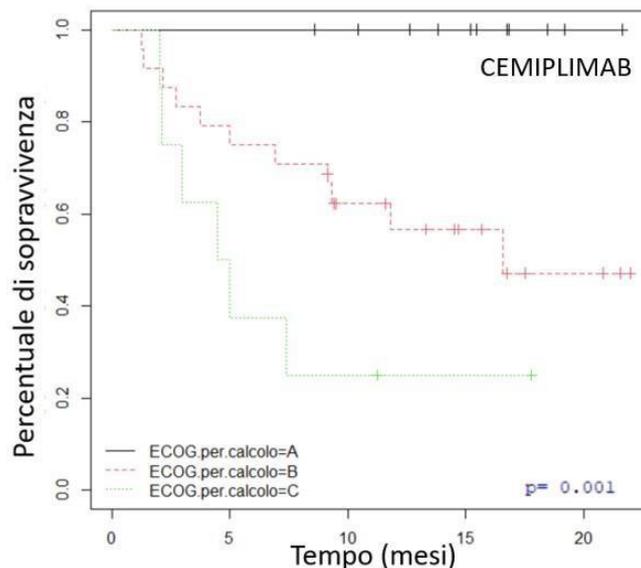
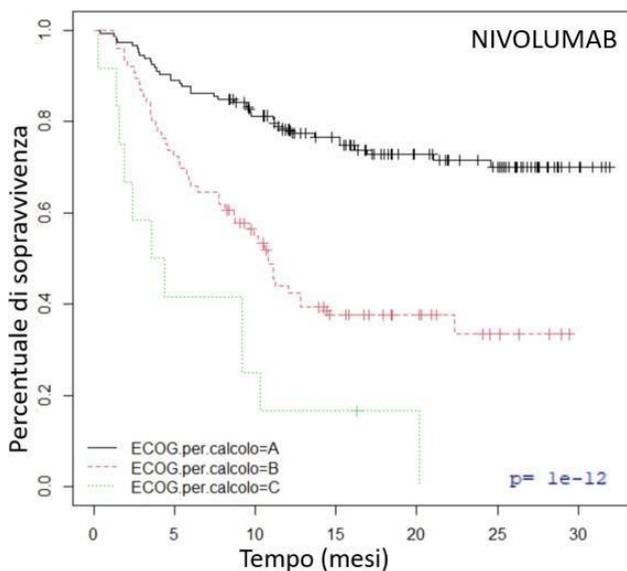


Figura 29: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab (SX) e cemiplimab (DX) sulla base del diverso ECOG valutato alla prima somministrazione

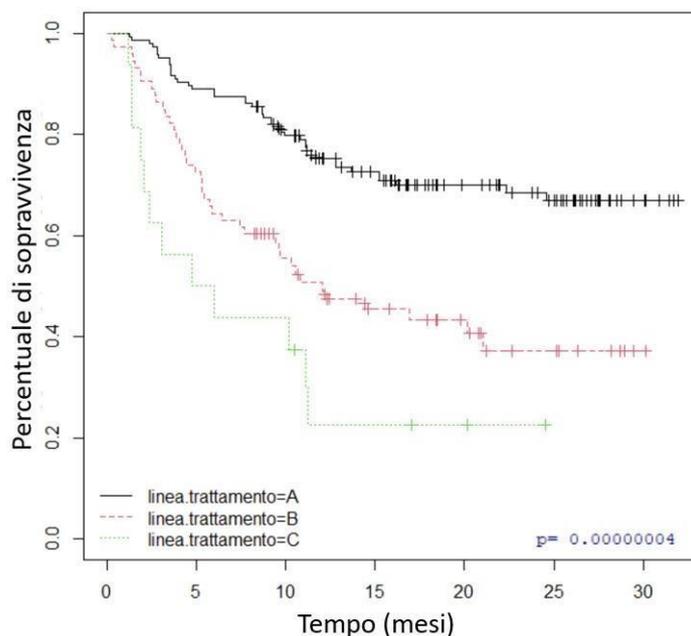


Figura 30: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab sulla base della diversa linea di trattamento

Un altro aspetto importante che riguarda i pazienti che ricevono inibitori del checkpoint immunitario (ICI) è la durata ottimale della terapia che è una nuova ma cruciale questione, questo perché i dati a disposizione non sono sufficienti. Secondo lo studio Pokorny R, et al.2021 la maggior parte della popolazione coinvolta nel loro studio di coorte con melanoma metastatico, dopo 1 anno di terapia anti-PD-1 è rimasta priva di progressione nel follow-up a lungo termine ed anche il rischio di progressione della malattia nei pazienti con malattia residua è risultato basso.

Nel caso in questione è stato possibile valutare l'effetto dopo 12 mesi di terapia solo per il nivolumab in quanto per cemiplimab ed avelumab i 12 mesi di terapia non sono stati raggiunti dai pazienti, probabilmente a causa della scarsa numerosità del campione e del ristretto periodo di osservazione. Nel caso del nivolumab, i pochi pazienti che sono andati in pausa terapeutica, non sembrano aver rischiato in termini di efficacia; infatti, la sopravvivenza percentuale è stata del 96,3% (IC95: 89,4-100%) con p pari a 0.00004, per quanto riguarda i pazienti che non sono andati in contro a pausa terapeutica la sopravvivenza dopo 12 mesi di trattamento è stata del 58,5% (IC95%: 52,0-65,8%)

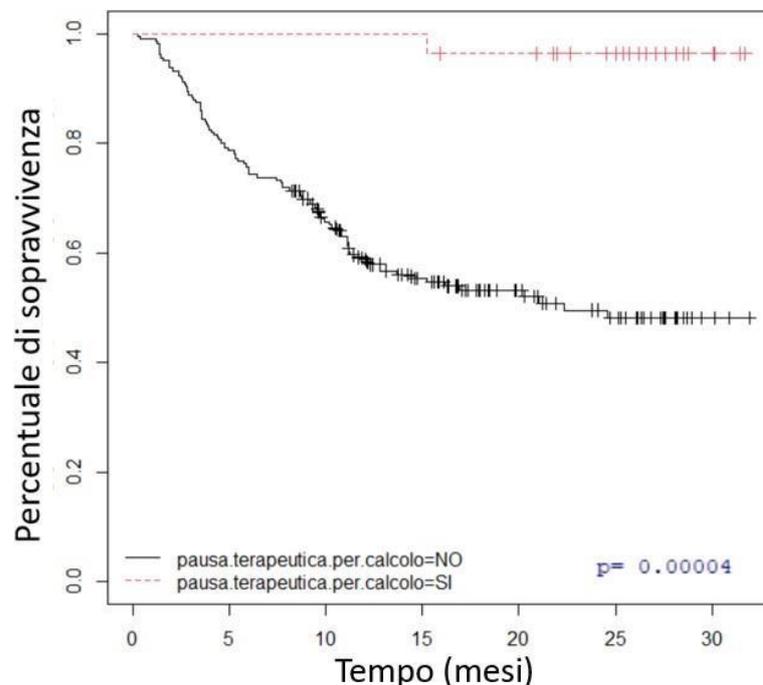


Figura 31: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab sulla base della pausa terapeutica

Un altro aspetto correlato alla terapia con ICI riguarda le tossicità soprattutto quelle immuno-correlate; le principali tossicità riscontrate nei pazienti analizzati sono state di tipo cutaneo, endocrinologico, gastrointestinale.

Sono state raccolte tutte le tossicità rilevate in cartella e suddivise per tipologia, graduando le tossicità non già graduate nei casi in cui è stato possibile, secondo criteri comuni di tossicità ed eventi avversi (CTCAE versione 5.0) in base a quanto riportato in cartella clinica.

Si è deciso poi di valutare, se in qualche modo la manifestazione delle tossicità potesse essere correlata alla sopravvivenza.

Interessanti sono i risultati ottenuto suddividendo i pazienti in terapia con nivolumab sulla base delle diverse tossicità (cutanea, endocrinologica e gastroenterica). Nello specifico i dati più rilevanti sono stati ottenuti dall'analisi riguardante la tossicità cutanea, che si è manifestata soprattutto sotto forma di rash cutaneo di diversa intensità, nella maggior parte dei casi risoltosi solo dopo assunzione di farmaci cortisonici e dalla tossicità endocrinologica che si è manifestata principalmente attraverso alterazione delle funzioni della tiroide (ipotiroidismo/ipertiroidismo)

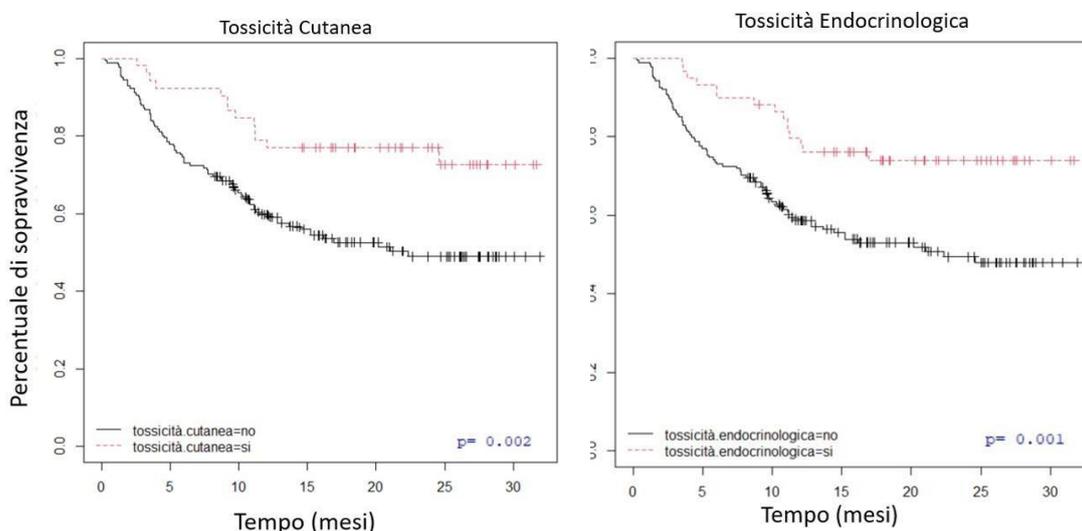


Figura 32: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab sulla base della diversa tossicità cutanea ed endocrinologica

In entrambi i grafici (fig.32) il valore di p (0.002 e 0.001) rende la differenza tra le curve statisticamente significativa. In questo caso, d'accordo con quanto riportato in letteratura, la sopravvivenza risulta maggiore nei pazienti che hanno manifestato eventi avversi immuno-correlati (irAEs); com'è possibile osservare nella tabella sottostante (fig.33) la sopravvivenza dopo 12 mesi di trattamento per i pazienti in terapia con nivolumab, sia per quanto riguarda le reazioni avverse cutanee sia per le reazioni avverse endocrinologiche, è stata maggiore nei pazienti che hanno manifestato le tossicità (irAEs)

TOSSICITA' CUTANEA		TOSSICITA' ENDOCRINOLOGICA	
TOX SI	76,9% (IC95%: 66,3%-89,3%)	TOX SI	76,0% (IC95%: 65,8%-87,8%)
TOX NO	59,0% (IC95%: 52,0%-66,8%)	TOX NO	57,1% (IC95%: 50,0%-65,3%)

Figura 33: la tabella riporta le % di sopravvivenza (con i relativi intervalli di confidenza) dopo 12 mesi di trattamento nei pazienti in terapia con nivolumab sulla base delle diverse tossicità, cutanea ed endocrinologia

Per gli altri due farmaci (cemiplimab e avelumab) le curve ottenute non sono risultate significative a causa della scarsa numerosità dei campioni e del ridotto periodo di analisi.

ANTIBIOTICI:

Il meccanismo d'azione dei farmaci anti PD-1 è strettamente correlato con il sistema immunitario. Tutti quei fattori, che interagiscono e modulano la risposta immunitaria, possono quindi essere potenzialmente controproducenti per l'effetto clinico di questi farmaci. Infatti, diversi studi hanno evidenziato, come l'esposizione agli antibiotici sia associata a esiti clinici peggiori nei pazienti che ricevono inibitori del checkpoint immunitario (ICI). Un esempio è lo studio di coorte retrospettivo condotto su adulti con diagnosi di cancro ai polmoni o melanoma dal 2003 al 2016 che avevano ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici tra 6 mesi prima e 6 mesi dopo la diagnosi del cancro. Da tale studio emerge che gli antibiotici possano avere un effetto negativo sugli esiti dell'immunoterapia. (Gonugunta AS, et al. 2022)

Anche nella presente analisi, è stata valutata l'associazione tra l'uso di antibiotici e la sopravvivenza. Nello specifico, i dati relativi all'uso degli antibiotici sono stati raccolti attraverso la cartella clinica informatizzata (sistema gestionale Oncosys-Galileo), il registro AIFA, i database amministrativi e, per quanto riguarda i dati relativi ai pazienti che provenivano dalla ULSS 2 (42), i dati sono stati richiesti (in maniera anonimizzata) al servizio territoriale dell'ULSS2. Nello specifico l'esposizione agli antibiotici è stata valutata considerando le prescrizioni e relative spedizioni di antibiotici tra 4 mesi prima e 4 mesi dopo la data di prima somministrazione degli inibitori del checkpoint immunitario (ICI).

L'analisi è stata dapprima effettuata considerando la totalità dei pazienti coinvolti nello studio considerando come "antibiotico non assunto" i pazienti per i quali il dato non era disponibile.

I dati raccolti riguardavano la totalità delle classi di antibiotici utilizzabili in terapia, anche se al termine della raccolta dati, è risultato come maggiormente prescritto (45% delle prescrizioni di antibiotici) l'associazione amoxicillina ed inibitore di β -lattamasi (acido clavulanico).

Dalla rielaborazione dei dati raccolti si è ottenuta una sopravvivenza globale, calcolata sulla totalità dei pazienti coinvolti nell'analisi senza distinzione fra il farmaco (ICI) assunto dopo 12 mesi di terapia, del 45% (IC95%: 34,0%-59,5%) per i pazienti che hanno assunto antibiotici e del 67,7% (IC95%: 61,8%-74,2%) per i pazienti che non hanno assunto antibiotici nel periodo considerato dall'analisi. Dai risultati ottenuti risulta chiara l'influenza della terapia antibiotica sui pazienti in terapia con ICI. Inoltre, andando a valutare il risultato graficamente, (fig.34) è possibile osservare che vi è netta separazione tra le 2 curve; infatti, calcolando il valore p otteniamo 0.0002 quindi i risultati possono essere considerati statisticamente significativi.

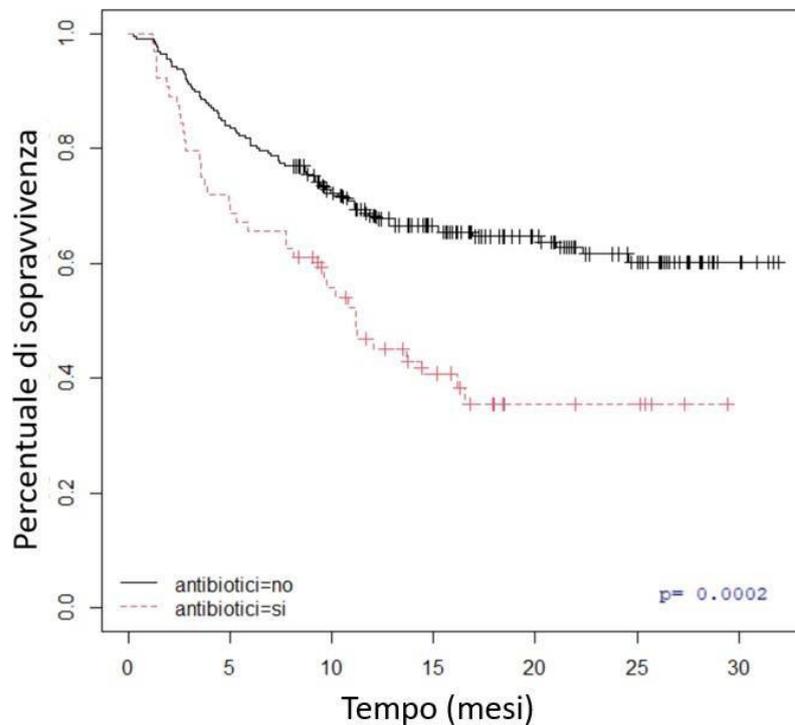


Figura 34: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con inibitori del checkpoint immunitario (ICI) in funzione all'assunzione di antibiotici nel periodo di somministrazione del farmaco (tra 4 mesi prima e 4 mesi dopo la data di prima somministrazione)

Sulla base dei risultati ottenuti valutando la sopravvivenza globale, l'analisi procede con la valutazione dell'impatto della terapia antibiotica sulla base del diverso farmaco assunto, anche in questo caso i risultati ottenuti rielaborando i dati relativi ai pazienti in terapia con avelumab non sono valutabili a causa della scarsa numerosità del campione. Per quanto riguarda invece i pazienti in terapia con nivolumab, i risultati ottenuti sono a favore di quanto precedentemente osservato nell'analisi globale; infatti, la sopravvivenza calcolata dopo 12 mesi di trattamento è stata del 44,6% (IC95%:32,2%-61,7%) per i pazienti che hanno assunto antibiotici tra 4 mesi prima e 4 mesi dopo la data di prima somministrazione nel periodo considerato, mentre è stata del 67,6% (IC95%:61,0%-74,8%) per i pazienti che non hanno assunto antibiotici nel periodo considerata dall'analisi. Anche in questo caso com'è possibile osservare nella fig.35 le curve risultano nettamente separate e il valore di p è 0,002 quindi anche in questo caso i risultati sono statisticamente significativi.

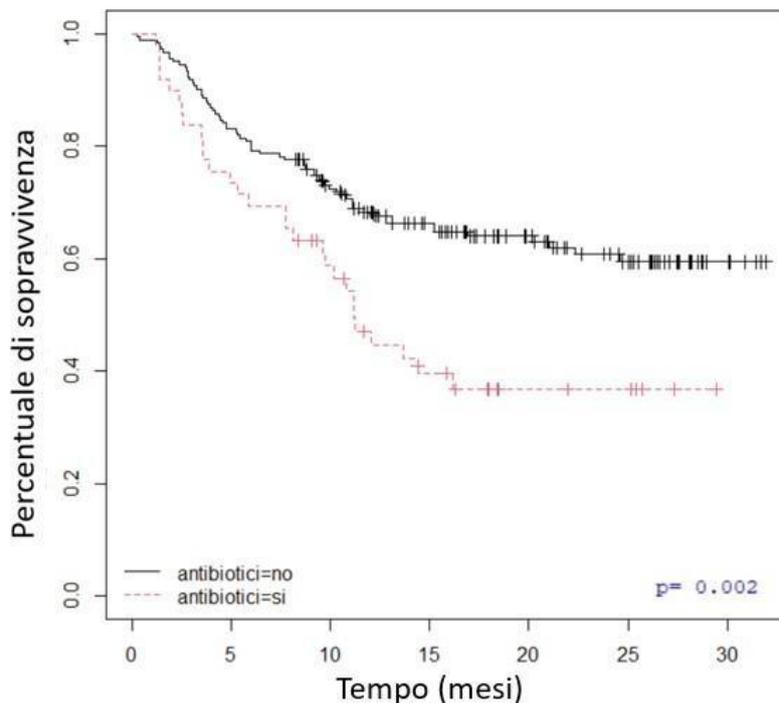


Figura 35: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab in funzione all'assunzione di antibiotici nel periodo di somministrazione del farmaco (tra 4 mesi prima e 4 mesi dopo la data di prima somministrazione)

La stessa analisi è stata fatta anche per i pazienti in terapia con cemiplimab, in questo caso la sopravvivenza è stata valutata dopo 5 mesi di trattamento ed è stata del 54,5% (IC95%: 31,8%-93,6%) per i pazienti che hanno assunto antibiotici tra 4 mesi prima e 4 mesi dopo la data di prima somministrazione nel periodo considerato e del 81,8% (IC95%: 69,7%-96,1%) per i pazienti che non hanno assunto antibiotici nel periodo considerato dall'analisi (intervalli di confidenza ampi dovuto alla scarsa numerosità del campione) con un valore p pari a 0,04

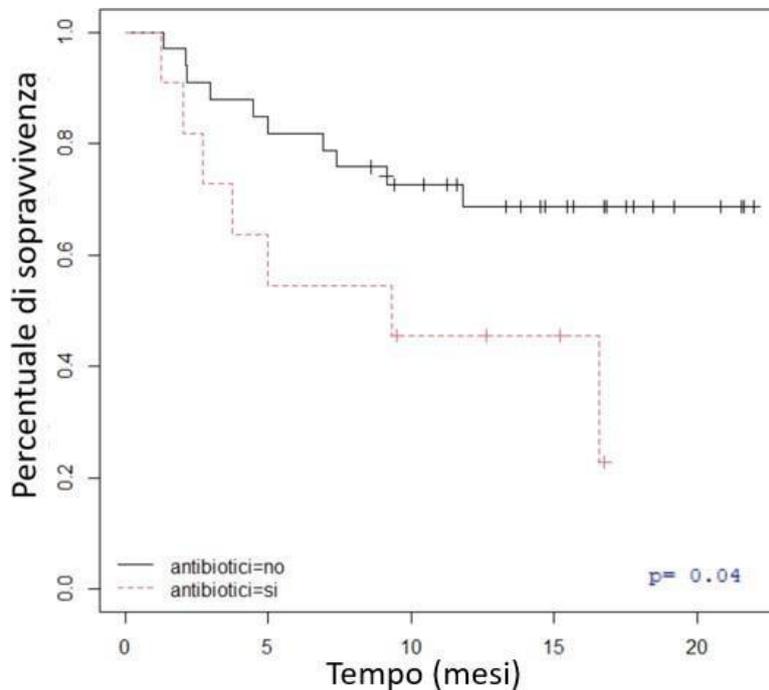


Figura 36: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con cemiplimab in funzione all'assunzione di antibiotici nel periodo di somministrazione del farmaco (tra 4 mesi prima e 4 mesi dopo la data di prima somministrazione)

Proseguendo con l'analisi, è stato valutato l'effetto della terapia antibiotica nei pazienti in terapia con nivolumab ma considerando le diverse forme tumorali di cui sono affetti i pazienti coinvolti nell'analisi. In questo caso i dati relativi alla sopravvivenza non hanno evidenziato nessuna influenza da parte della terapia antibiotica; infatti, com'è possibile osservare nei grafici (fig.37), sia nel caso dei pazienti trattati con nivolumab affetti da melanoma maligno avanzato, (sx) sia nei pazienti trattati con nivolumab affetti da NSCLC (dx) le curve non sono tra loro separate. Considerando inoltre i valori di p nel primo caso è 0.9 e nel secondo caso 0.8, quindi non vi è nessuna differenza statisticamente rilevante tra i pazienti in terapia con nivolumab che hanno assunto antibiotici tra 4 mesi prima e 4 mesi dopo la somministrazione dell'ICI in termini di sopravvivenza sulla base della diversa condizione patologica. Infatti secondo alcuni studi l'influenza non è data dalla forma tumorale ma dal diverso grado di espressione del PDL-1, nello specifico secondo uno studio retrospettivo condotto nel 2021 basato sull'analisi delle cartelle cliniche di pazienti con NSCLC che hanno ricevuto ICI in monoterapia (anticorpo anti-PD-1 o anti-PD-L1) presso nove istituti da dicembre 2015 a maggio 2018 considerando l'esposizione antibiotica da 2 mesi precedenti o un mese dopo l'inizio del trattamento con ICI, i risultati indicano che l'impatto dell'uso di antibiotici sull'efficacia degli ICI, differiva in base all'espressione di PD-L1 nei pazienti con NSCLC avanzato. Un impatto negativo legato all'uso di antibiotici è stato riscontrato nei pazienti con NSCLC ed espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, ma non in quelli con espressione di PD-L1 $< 50\%$. (Ochi N, et al. 2021)

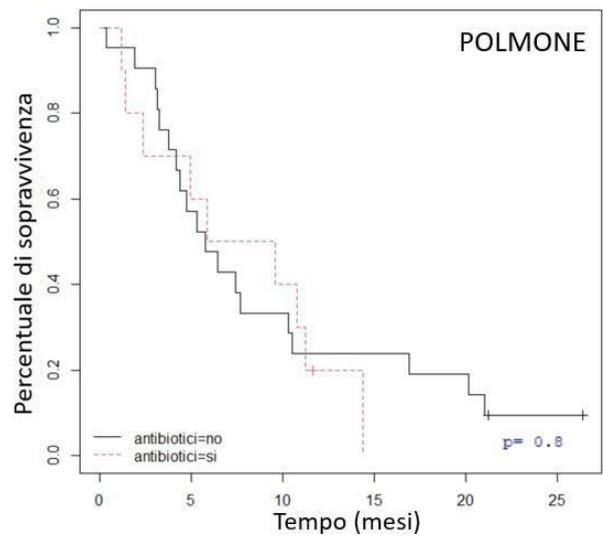
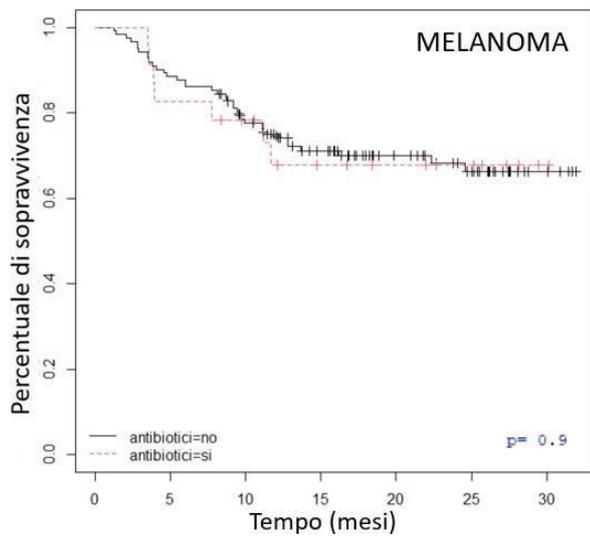


Figura 37: Rappresentazione della curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti trattati con nivolumab in funzione all'assunzione di antibiotici nel periodo di somministrazione del farmaco (tra 4 mesi prima e 4 mesi dopo la data di prima somministrazione) sulla base della diversa condizione patologica (SX → Melanoma Maligno della cute avanzato; DX → Tumore al polmone non a piccole cellule)

CONCLUSIONI

L'efficacia e la tossicità degli ICIs in oncologia (e in particolar modo nel melanoma, nel NSCLC e nel Carcinoma a cellule renali) sono state abbondantemente analizzate negli ultimi anni da molti studi clinici. Sono stati condotti sia trial clinici randomizzati sia analisi *real world*, queste ultime in genere retrospettive. Sempre negli ultimi anni una particolare attenzione è stata data al ruolo che svolge il microbioma intestinale nella risposta immunitaria e soprattutto, come questo possa influenzare l'attività di questi farmaci che agiscono legandosi al recettore programmed death-1(PD-1) bloccando così l'interazione con i ligandi PD-L1 ed il PD-L2. Le cellule tumorali, infatti, possono esprimere sulla loro superficie tali proteine (PD-L1 e PD-L2) che legandosi al recettore presente sulla superficie delle cellule T, induce il blocco della risposta immunitaria contro la cellula tumorale stessa. Nivolumab, cemiplimab ed avelumab, sono solo 3 dei diversi inibitori del checkpoint immunitario (ICI) che negli ultimi anni sono stati autorizzati per il trattamento di diverse forme tumorali.

Il presente lavoro si è proposto di analizzare l'attività nella reale pratica clinica di questi inibitori del checkpoint immunitario (ICI) e la loro possibile interazione con gli antibiotici assunti dai pazienti in terapia con gli ICI presso l'Istituto Oncologico Veneto, dal periodo che va dallo 01/01/2020 al 31/12/2021.

L'obiettivo, da un lato era valutare l'azione degli ICI e dall'altro prestare particolare attenzione a come rispondevano in termini di % di sopravvivenza, i pazienti dopo 12 mesi di trattamento (quando è stato possibile), alla terapia con gli ICI quando vi era concomitante assunzione di antibiotici.

I pazienti selezionati, sono quelli trattati secondo quanto previsto dai criteri di eleggibilità previsti dai registri AIFA dei diversi farmaci, ma c'è da sottolineare che si tratta di una popolazione selezionata in negativo, perché la maggior parte dei pazienti inizialmente estratti dai database amministrativi dello IOV, avevano ricevuto terapie con lo stesso farmaco in condizioni sperimentali negli anni precedenti al periodo selezionato, per questo non considerabili nell'analisi. La conseguenza è stata, una riduzione consistente della coorte analizzata, motivo per il quale la maggior parte dei risultati ottenuti sui pazienti in terapia con avelumab non erano interpretabili, proprio a causa della scarsa

numerosità del campione e del periodo di tempo di osservazione probabilmente troppo limitato.

La maggior parte dei risultati ottenuti è in linea con quanto riportato in letteratura. Soprattutto i risultati ottenuti in merito alle tossicità manifestate dai pazienti in terapia con ICIs e alla valutazione dell'interazione tra ICIs e antibiotici.

Nel primo caso, risulta infatti importante sottolineare che, anche se gli ICIs hanno dimostrato dare importanti benefici clinici, sono associati ad effetti collaterali autoimmuni che differiscono da quelli comunemente riconducibili alla chemioterapia tradizionale come nausea, vomito, mucosite o alopecia. Le cellule T attivate durante le terapie con ICIs possono portare alla distruzione tramite meccanismi autoimmunitari di tessuti sani in organi diversi. Queste tossicità, denominate eventi avversi immuno-correlati (irAE), possono portare a ritardi nel trattamento e addirittura interruzioni dello stesso, se non gestito in modo appropriato. Possono essere soprattutto di tipo cutaneo, gastrointestinale, ma anche endocrino, polmonare, cardiaco, o neurologico. (Khoja L et al., 2017). Nella presente analisi, le evidenze statisticamente rilevanti, riguardavano nello specifico la tossicità cutanea e quella endocrinologica; i dati non sono risultati sufficienti per valutare anche la tossicità gastroenterica. I risultati ottenuti sono in linea con quanto riportato in letteratura, infatti, la sopravvivenza risulta maggiore nei pazienti che hanno manifestato eventi avversi immuni-correlati (irAE). Risulta quindi fondamentale il riconoscimento tempestivo di queste manifestazioni (irAE), accompagnato dal monitoraggio, e dall'educazione del paziente o di chi lo assiste, soprattutto in merito alla comunicazione con il medico che dovrebbe avvenire nel più breve tempo possibile, in modo da poter gestire tali reazioni avverse nella maniera corretta, determinando così una maggior adesione del paziente al trattamento. È quindi fondamentale sottolineare, come un'attenta gestione delle tossicità correlate al trattamento con ICIs, possa portare ad ottenere il massimo beneficio clinico da queste terapie. (Indini A et al., 2019)

Per quanto riguarda la valutazione della possibile interazione degli antibiotici con gli ICIs, i dati ottenuti sono in linea con quanto riportato in letteratura, pur con le limitazioni legate al numero di pazienti e al tempo di osservazione limitato; infatti, è stato possibile osservare come vi sia una differenza statisticamente rilevante tra i pazienti in terapia con ICIs che fanno uso concomitante di antibiotici. Un ruolo importante in tutto questo

sembra svolgerlo il microbioma intestinale, il quale partecipa in prima linea nella risposta immunitaria, fornendo protezione contro la crescita eccessiva di organismi, fornendo il fabbisogno energetico, influenzando la proliferazione e la vascolarizzazione delle cellule ospiti, regolando la funzione endocrina dell'intestino, la segnalazione neurologica, la biosintesi delle vitamine, inducendo modifiche specifiche ai farmaci e la rimozione di alcune tossine. (Patel P, et al.2021)

A causa di questa stretta relazione tra microbioma intestinale e risposta immunitaria, da diversi anni il microbioma ha guadagnato maggiore attenzione per il suo potenziale ruolo nell'immunoterapia. Da qui nasce l'ipotesi, successivamente confermata da diversi studi, su come gli antibiotici possano avere un effetto negativo sul microbioma intestinale e di conseguenza anche sugli esiti della terapia con ICIs. Secondo lo studio Patel P. et al.2021 gli antibiotici aiutano a curare infezioni lievi e gravi, ma allo stesso tempo causano disfunzioni nel microbioma intestinale e questo ha un effetto dannoso cronico sul microbioma stesso, diminuendo la sua diversità. La disfunzione di quest'ultimo, a sua volta, provoca un effetto dannoso sulla risposta immunitaria. Quello che questo studio ha cercato di sottolineare, è che l'efficacia dell'immunoterapia dipende, non solo dalla ricchezza del microbioma ma anche dalla diversità dei microorganismi che lo costituiscono, influenzando così la risposta dei pazienti agli ICIs. In linea con quanto finora detto anche dalla revisione Aghamajidi A, et al. 2022, emergono dati relativi ad una maggiore diversità di specie batteriche specifiche e dei loro metaboliti, collegati a migliori risultati clinici e a un potenziale miglioramento dell'immunità antitumorale. Inoltre, viene evidenziato come la composizione microbica intratumorale influisca fortemente sulla citotossicità mediata dalle cellule T e sulla sorveglianza immunitaria antitumorale, aggiungendo maggiore complessità all'asse cancro-microbioma-immunità.

Grazie all'aumento degli studi preclinici e clinici sul microbioma intestinale, si è inoltre visto che questo può avere oltre ad effetti anti-tumorigeni anche effetti pro-tumorigeni, si è notato infatti che l'infiammazione indotta dal microbiota contribuisce probabilmente alla crescita del tumore e allo sviluppo del cancro. I metaboliti derivati dal microbiota possono anche essere convertiti in agenti cancerogeni correlati a mutazioni genetiche e danni al DNA in organi come il colon. (Aghamajidi A, et al. 2022).

Alcuni studi hanno cercato di valutare quali fossero le modalità di somministrazione degli antibiotici maggiormente legate all'interazione con gli ICIs, nello specifico in uno studio di coorte condotto su pazienti con diagnosi di singolo tumore primario tra il 2013 e il 2016, che aveva come obiettivo quello di valutare le associazioni tra la sopravvivenza del cancro e l'esposizione agli antibiotici prima della terapia antitumorale sistemica (ICIs). L'esposizione agli antibiotici nella coorte in studio è stata entro i 180 giorni prima della somministrazione della terapia con ICIs. Dall'analisi risulta che l'esposizione agli antibiotici entro 180 giorni prima del trattamento con ICIs è associata a una sopravvivenza più scarsa. (Morrell S, et al.2022)

Sulla base di quanto finora detto, è importante non dimenticare che la terapia antibiotica ha prodotto indiscutibili progressi nella gestione dei pazienti con cancro, una popolazione con un rischio intrinsecamente più elevato di infezione batterica a causa di tumori maligni o immunosoppressione correlata al trattamento; quindi, risulta impossibile la non somministrazione di antibiotici in pazienti oncologici, ma risulta altrettanto fondamentale l'utilizzo di questi in maniera appropriata e con molta cautela per prevenire la resistenza ai farmaci e una risposta inadeguata alle terapie oncologiche come nel caso degli ICIs. Secondo Patel P. et al., la manipolazione del microbioma dovrebbe essere presa in considerazione per la terapia ICIs ed ancora, sarebbe importante ottenere informazioni sufficienti sulla modalità d'azione con cui i batteri potrebbero agire come agenti bioterapeutici. Questo non è solo importante per la prognosi del paziente, ma è di fatto la chiave per uno sviluppo razionale e di successo di terapie modulanti il microbioma che migliorano l'esito del paziente con ICIs. Poiché l'uso di antibiotici è stato convalidato come un fattore importante e dinamico che influenza l'esito dell'immunoterapia, gli sforzi concertati dovrebbero essere finalizzati a caratterizzare le caratteristiche tassonomiche candidate nel microbiota intestinale che sono associate a risultati peggiori da ICIs nel contesto dell'esposizione precedente e concomitante agli antibiotici e valutarle in combinazione con la concomitante prescrizione di inibitori della pompa protonica, corticosteroidi e vaccini, che sono stati tutti postulati per influenzare la risposta ICIs. Il riconoscimento di questi cambiamenti dovrebbe facilitare lo sviluppo clinico di diversi approcci bioterapeutici per indurre la riprogrammazione del microbioma, compresi gli interventi dietetici con pre-biotici, la somministrazione terapeutica di uno o più tipi di

microbico fecale, che sono attualmente al centro di intensi sforzi di ricerca clinica (Pinato DJ, et al.2019). Inoltre, l'uso del sequenziamento del microbioma in futuro può essere uno strumento utile per prevedere la risposta ICI a causa della variazione del microbioma nei responder e nei non responder di ICI. (Patel P. et al.2021)

Visti i chiari risultati ottenuti dagli studi condotti sul microbioma intestinale e sull'effetto che questo può avere sugli esiti delle terapie con ICIs, altri studi hanno esaminato il possibile effetto di altri farmaci spesso assunti dai pazienti oncologici, nello specifico, risultati interessanti sono stati dimostrati, come già sopradetto, dagli inibitori di pompa protonica, che proprio come gli antibiotici sembrerebbero influenzare il microbioma intestinale; infatti, secondo uno studio condotto 212 pazienti trattati con ICI anti-PD1 per carcinoma polmonare non a piccole cellule, melanoma, carcinoma delle vie aeree superiori e del tratto digestivo o carcinoma a cellule renali, che hanno ricevuto antibiotici entro 60 giorni prima dell'inizio della terapia con ICI anti-PD1, a loro volta suddivisi in base all'assunzione degli inibitori di pompa protonica (entro 30 giorni prima dell'inizio dell'ICI), ha dato come risultato che l'uso di antibiotici e / o di inibitori di pompa protonica può alterare la risposta all'ICI anti-PD1 e la prognosi dei pazienti oncologici. I meccanismi del microbiota coinvolti nella risposta all'ICI devono essere studiati per ottimizzare la gestione del paziente. (Giordan Q, et al.2021)

Il trattamento con ICI ha completamente trasformato l'immunoterapia del cancro dimostrando, per la prima volta in molti anni di ricerca, un miglioramento della sopravvivenza globale nel melanoma metastatico, uno dei tumori umani più immunogeni, con un numero crescente di pazienti che beneficiano a lungo termine di questi trattamenti. Tuttavia, la funzione dell'immunità sistemica in queste modalità non è completamente nota. I ricercatori devono anche esaminare gli effetti sistemici di varie immunoterapie per acquisire una migliore conoscenza di come il sistema immunitario inizia e mantiene un'efficace risposta antitumorale. Nel loro insieme, è stato svolto molto lavoro e molto altro è necessario per scoprire i meccanismi sottostanti in risposta agli ICI nei pazienti con vari tipi di tumori. Sembra che la terapia combinata con altri ICI, chemioterapia, agenti mirati, radioterapia e terapie a base di cellule T possa migliorare gli esiti di ICI, in particolare nei pazienti che non hanno avuto una risposta favorevole alle terapie basate su ICI. (Shiravand Y, et al.2022)

BIBLIOGRAFIA

Aghamajidi A, Maleki Vareki S. The Effect of the Gut Microbiota on Systemic and Anti-Tumor Immunity and Response to Systemic Therapy against Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 22;14(15):3563. doi: 10.3390/cancers14153563. PMID: 35892821; PMCID: PMC9330582.

Ahmed J, Kumar A, Parikh K, Anwar A, Knoll BM, Puccio C, Chun H, Fanucchi M, Lim SH. Use of broad-spectrum antibiotics impacts outcome in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology*. 2018 Aug 20;7(11): e1507670. doi: 10.1080/2162402X.2018.1507670.

AIOM- Linee guida melanoma 2019; disponibile al sito https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Melanoma.pdf Accesso verificato il 25/11/2022

AIOM- Linee guida melanoma 2020; disponibile al sito https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Melanoma.pdf Accesso verificato il 25/11/2022

AIOM- Linee guida melanoma 2021; disponibile al sito https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/10/LG-127_Melanoma_agg2021.pdf Accesso verificato il 25/11/2022

AIOM- Linee guida polmone 2020; disponibile al sito https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Polmone.pdf Accesso verificato il 25/11/2022

AIOM- Linee guida polmone 2021; disponibile al sito https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG-149_Polmone_agg2021.pdf Accesso verificato il 25/11/2022

AIOM- Linee guida rene 2020; disponibile al sito https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/04/2020_LG_AIOM_Rene.pdf Accesso verificato il 25/11/2022

AIOM- Linee guida rene 2021; disponibile al sito https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2022/08/LG-483-AIOM_Rene-2021.pdf Accesso verificato il 25/11/2022

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2020. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute, Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2019. Last Medical Review: August 14, 2019 Last Revised: January 8, 2020 (<https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html#references>) Accesso verificato il 25/11/2022

Amôr NG, Santos PSDS, Campanelli AP. The Tumor Microenvironment in SCC: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Feb 9;9:636544. doi: 10.3389/fcell.2021.636544. PMID: 33634137; PMCID: PMC7900131.

Berwick M, Buller DB, Cust A, Gallagher R, Lee TK, Meyskens F, Pandey S, Thomas NE, Veierød MB, Ward S. Melanoma Epidemiology and Prevention. *Cancer Treat Res.* 2016;167:17-49. doi: 10.1007/978-3-319-22539-5_2.

Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, Goldman DA, Panageas KS, Hayes SA, Bajwa R, Momtaz P, Callahan MK, Wolchok JD, Postow MA, Chapman PB. Long-Term Outcomes and Responses to Retreatment in Patients With Melanoma Treated With PD-1 Blockade. *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15):1655-1663. doi: 10.1200/JCO.19.01464. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32053428; PMCID: PMC7238490.

Bucsek MJ, Qiao G, MacDonald CR, Giridharan T, Evans L, Niedzwecki B, Liu H, Kokolus KM, Eng JW, Messmer MN, Attwood K, Abrams SI, Hylander BL, Repasky EA. β -Adrenergic Signaling in Mice Housed at Standard Temperatures Suppresses an Effector Phenotype in CD8+ T Cells and Undermines Checkpoint Inhibitor Therapy. *Cancer Res.* 2017 Oct 15;77(20):5639-5651. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0546. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28819022; PMCID: PMC5645237.

Castello A, Rossi S, Toschi L, Lopci E. Impact of Antibiotic Therapy and Metabolic Parameters in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Checkpoint Inhibitors. *J Clin Med.* 2021 Mar 17;10(6):1251. doi: 10.3390/jcm10061251.

Chennamadhavuni A, Abushahin L, Jin N, Presley CJ, Manne A. Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol.* 2022 Apr 26;13:779691. doi: 10.3389/fimmu.2022.779691. PMID: 35558065; PMCID: PMC9086893.

D.G.R. n. 1875 del 22/11/2017. Recepimento del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza PNCAR 2017-2020

Dalvin LA, Damento GM, Yawn BP, Abbott BA, Hodge DO, Pulido JS. Parkinson Disease and Melanoma: Confirming and Reexamining an Association. *Mayo Clin Proc.* 2017 Jul;92(7):1070-1079. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.03.014.

D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, Shih KC, Brownell I, Lebbé C, Lewis KD, Linette GP, Milella M, Georges S, Shah P, Ellers-Lenz B, Bajars M, Güzel G, Nghiem PT. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer.* 2020 May;8(1):e000674. doi: 10.1136/jitc-2020-000674. PMID: 32414862; PMCID: PMC7239697.

Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Avelumab. [Updated 2020 Jul 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500907/> Accesso verificato il 25/11/2022

Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Di Giacomo AM, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan PC, Krepler C, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi A, Robert C, Suci S. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Apr 1;6(4):519-527. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5570. PMID: 31895407; PMCID: PMC6990933.

Elkrief A, Derosa L, Zitvogel L, Kroemer G, Routy B. The intimate relationship between gut microbiota and cancer immunotherapy. *Gut Microbes.* 2019;10(3):424-428. doi: 10.1080/19490976.2018.1527167. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30339501; PMCID: PMC6546322.

Elwood JM. Melanoma and sun exposure. *Semin Oncol.* 1996 Dec;23(6):650-66. PMID: 8970584.

Finkelmeier F, Waidmann O, Trojan J. Nivolumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Dec;18(12):1169-1175. doi: 10.1080/14737140.2018.1535315. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30304963

Giordan Q, Salleron J, Vallance C, Moriana C, Clement-Duchene C. Impatto degli antibiotici e inibitori della pompa protonica sull'efficacia e la tolleranza degli inibitori del checkpoint immunitario anti-PD-1. *Immunol anteriore.* 27 Ottobre 2021;12:716317. DOI: 10.3389/fimmu.2021.716317. PMID: 34777340; PMCID: PMC8578856.

- Gonugunta AS**, Von Itzstein MS, Hsiehchen D, Le T, Rashdan S, Yang H, Selby C, Alvarez C, Gerber DE. Antibiotic Prescriptions in Lung Cancer and Melanoma Populations: Differences With Potential Clinical Implications in the Immunotherapy Era. *Clin Lung Cancer*. 2022 Sep 24:S1525-7304(22)00208-X. doi: 10.1016/j.clc.2022.09.005. Epub ahead of print. PMID: 36253271.
- Hwang JK**, Page BJ, Flynn D, et al. Validation of the Eighth Edition TNM Lung Cancer Staging System. *J Thorac Oncol*. 2020;15(4):649-654. doi:10.1016/j.jtho.2019.11.030
- Indini A**, Di Guardo L, Cimminiello C, Prisciandaro M, Randon G, De Braud F, Del Vecchio M. Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Feb;145(2):511-521. doi: 10.1007/s00432-018-2819-x. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30539281.
- I numeri del cancro in Italia 2020**; Disponibile al sito <https://www.registri-tumori.it/cms/pagine/i-numeri-del-cancro>. Rapporto AIOM-AIRTUM. Accesso verificato il 25/11/2022
- I numeri del cancro in Italia 2021**; Disponibile https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021_NumeriCancro_web.pdf Accesso verificato il 25/11/2022
- Janjigian YY**, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, Ott PA, Peltola K, Jaeger D, Evans J, de Braud F, Chau I, Harbison CT, Dorange C, Tschaika M, Le DT. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 1;36(28):2836-2844. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6212. Epub 2018 Aug 15. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2019 Feb 10;37(5):443. PMID: 30110194; PMCID: PMC6161834.
- Jansen YJL**, Rozeman EA, Mason R. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol*. 2019 Mar 28
- Kaderbhai C**, Richard C, Fumet JD, Aarnink A, Foucher P, Coudert B, Favier L, Lagrange A, Limagne E, Boidot R, Ghiringhelli F. Antibiotic Use Does Not Appear to Influence Response to Nivolumab. *Anticancer Res*. 2017 Jun;37(6):3195-3200. doi: 10.21873/anticancer.11680.
- Kao JC**, Brickshawana A, Liewluck T. Neuromuscular Complications of Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Aug 4;18(10):63. doi: 10.1007/s11910-018-0878-7.

Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Aug;18(8):775-784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246. PMID: 29923435; PMCID: PMC7652033.

Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2377-2385. doi: 10.1093/annonc/mdx286. PMID: 28945858.

Kokolus KM, Zhang Y, Sivik JM, Schmeck C, Zhu J, Repasky EA, Drabick JJ, Schell TD. Beta blocker use correlates with better overall survival in metastatic melanoma patients and improves the efficacy of immunotherapies in mice. *Oncoimmunology.* 2017 Dec 21;7(3):e1405205. doi: 10.1080/2162402X.2017.1405205. PMID: 29399407; PMCID: PMC5790362.

Koppolu V, Rekha Vasigala VK. Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma. *J Cancer Res Ther.* 2018 Oct-Dec;14(6):1167-1175. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1290_16. PMID: 30488824

L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto Nazionale anno 2019. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2019> Accesso verificato il 25/11/2022

Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, Ghiorzo P. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Mar;36(1):77-90. doi: 10.1007/s10555-017-9661-5.

Li WQ, Cho E, Weinstock MA, Li S, Stampfer MJ, Qureshi AA. Cutaneous nevi and risk of melanoma death in women and men: A prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2019 May;80(5):1284-1291. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.058.

Malagoli C, Malavolti M, Agnoli C, Crespi CM, Fiorentini C, Farnetani F, Longo C, Ricci C, Albertini G, Lanzoni A, Veneziano L, Virgili A, Pagliarello C, Santini M, Fanti PA, Dika E, Sieri S, Krogh V, Pellacani G, Vinceti M. Diet Quality and Risk of Melanoma in an Italian Population. *J Nutr.* 2015 Aug;145(8):1800-7. doi: 10.3945/jn.114.209320.

Matthews NH, Li WQ, Qureshi AA, et al. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Dec 21. Chapter 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/> doi: 10.15586/codon.cutaneousmelanoma.2017.ch1

Meccanismo d'azione Nivolumab immagine: <https://slideplayer.it/slide/15849599> Accesso verificato il 25/11/2022

- Migden MR**, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, Chung CH, Hernandez-Aya L, Lim AM, Chang ALS, Rabinowits G, Thai AA, Dunn LA, Hughes BGM, Khushalani NI, Modi B, Schadendorf D, Gao B, Seebach F, Li S, Li J, Mathias M, Booth J, Mohan K, Stankevich E, Babiker HM, Brana I, Gil-Martin M, Homsí J, Johnson ML, Moreno V, Niu J, Owonikoko TK, Papadopoulos KP, Yancopoulos GD, Lowy I, Fury MG. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 26;379(4):341-351. doi: 10.1056/NEJMoa1805131. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29863979.
- Morrell S**, Kohonen-Corish MRJ, Ward RL, Sorrell TC, Roder D, Currow DC. Antibiotic exposure within six months before systemic therapy was associated with lower cancer survival. *J Clin Epidemiol*. 2022 Jul;147:122-131. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.04.003. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35398189.
- Ochi N**, Ichihara E, Takigawa N, Harada D, Inoue K, Shibayama T, Hosokawa S, Kishino D, Harita S, Oda N, Hara N, Hotta K, Maeda Y, Kiura K. The effects of antibiotics on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer differ based on PD-L1 expression. *Eur J Cancer*. 2021 May;149:73-81. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.040. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838391.
- Patel P**, Poudel A, Kafle S, Thapa Magar M, Cancarevic I. Influence of Microbiome and Antibiotics on the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors. *Cureus*. 2021 Aug 2;13(8):e16829. doi: 10.7759/cureus.16829.
- Patard JJ**, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guillé F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2763-71. doi: 10.1200/JCO.2005.07.055. PMID: 15837991.
- Pinato DJ**, Gramenitskaya D, Altmann DM, Boyton RJ, Mullish BH, Marchesi JR, Bower M. Antibiotic therapy and outcome from immune-checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 6;7(1):287. doi: 10.1186/s40425-019-0775-x. PubMed PMID: 31694714; PubMed Central PMCID: PMC6836427.
- Planchard D**, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:863-70./ Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14:377-407
- Pokorny R**, McPherson JP, Haaland B, Grossmann KF, LUCKETT C, Voorhies BN, Sageser DS, Wallentine J, Tolman Z, Hu-Lieskovan S, Swami U. Real-world experience with elective discontinuation of PD-1 inhibitors at 1 year in patients with metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2021 Jan;9(1):e001781. doi: 10.1136/jitc-2020-001781. PMID: 33500258; PMCID: PMC7843310.

Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014 Nov-Dec;28(6):1005-11.

RCP del prodotto BEVENCIO-<https://www.ema.europa.eu> Accesso verificato il 25/11/2022

RCP del prodotto LIBTAYO- <https://www.ema.europa.eu> Accesso verificato il 25/11/2022

RCP del prodotto OPDIVO- <https://www.ema.europa.eu> Accesso verificato il 25/11/2022

Read J, Wadt KA, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet*. 2016 Jan;53(1):1-14. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103150.

Recepimento dell'Intesa della Conferenza Stato-Regioni sulla proroga di un anno del documento recante "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR) 2017-2020" (Rep. Atti n. 32/CSR del 25/03/2021

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-33) (Linee guida Polmone AIOM, 2020)

Read J, Wadt KA, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet*. 2016 Jan;53(1):1-14. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103150.

Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil CM, Lotem M, Larkin JMG, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Petrella TM, Hamid O, Su SC, Krepler C, Ibrahim N, Long GV. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1239-1251. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31345627.

Russi Alberto. Tesi di Laurea Sperimentale in Farmacia. Analisi farmacoepidemiologica di farmaci innovativi per il trattamento del melanoma metastatico avanzato all'Istituto Oncologico Veneto. Dicembre 2014

Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018 Jan;34(1):13-24. doi: 10.1111/phpp.12329.

Sera F, Gandini S, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P and Melchi CF: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 41: 45-60, 2015.

- Sezer A**, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, Turk HM, Cicin I, Bentsion D, Gladkov O, Clingan P, Sriuranpong V, Rizvi N, Gao B, Li S, Lee S, McGuire K, Chen CI, Makharadze T, Paydas S, Nechaeva M, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Gullo G, Lowy I, Rietschel P. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021 Feb 13;397(10274):592-604. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2. PMID: 33581821.
- Shiravand Y**, Khodadadi F, Kashani SMA, Hosseini-Fard SR, Hosseini S, Sadeghirad H, Ladwa R, O'Byrne K, Kulasinghe A. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol*. 2022 Apr 24;29(5):3044-3060. doi: 10.3390/currncol29050247. PMID: 35621637; PMCID: PMC9139602.
- Singh SB**, Young K, Silver LL. What is an "ideal" antibiotic? Discovery challenges and path forward. *Biochem Pharmacol*. 2017 Jun 1;133:63-73. doi: 10.1016/j.bcp.2017.01.003. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28087253.
- Slominski AT**, Brożyna AA, Zmijewski MA, Józwicki W, Jetten AM, Mason RS, Tuckey RC, Elmets CA. Vitamin D signaling and melanoma: role of vitamin D and its receptors in melanoma progression and management. *Lab Invest*. 2017 Jun;97(6):706-724. doi: 10.1038/labinvest.2017.3.
- Tachihara M**, Negoro S, Inoue T. Efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies after discontinuation due to adverse events in non-small cell lung cancer patients (HANSHIN 0316). *BMC Cancer*. 2018 Oct 3;18(1):946.
- Tinsley N**, Zhou C, Tan G, Rack S, Lorigan P, Blackhall F, Krebs M, Carter L, Thistlethwaite F, Graham D, Cook N. Cumulative Antibiotic Use Significantly Decreases Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist*. 2019 Jul 10. pii: theoncologist.2019-0160. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0160. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31292268.
- Wilson BE**, Routy B, Nagrial A, Chin VT. The effect of antibiotics on clinical outcomes in immune-checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Immunol Immunother*. 2019 Dec 21. doi: 10.1007/s00262-019-02453-2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31865400.