

Melanoma: scoperti nuovi biomarcatori che predicono l'efficacia delle terapie

Nuovi studi confermano che si possono selezionare i trattamenti in base alle caratteristiche non solo del tumore, ma anche del microambiente e del sistema immunitario. Questo significa poter dare subito ai pazienti la terapia più efficace, evitando loro trattamenti inutili e con pesanti effetti collaterali (Fonte: <https://www.corriere.it/> 18 giugno 2025)



Dal microambiente tumorale possono arrivare informazioni preziose che consentono di sapere in anticipo quali pazienti con [melanoma](#) possono o meno beneficiare dei trattamenti immunoterapici. A spingere un passo in più avanti l'«immunoncologia di precisione» sono due studi presentati da **Paolo Ascierto**, presidente della **Fondazione Melanoma** e direttore dell'Unità di **Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative** dell'Istituto Pascale di Napoli, al coCongresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (Asco), da poco conclusosi a Chicago. Entrambi i lavori sono stati condotti nell'ambito dello studio clinico SECOMBIT, progettato per **valutare l'efficacia di diverse sequenze terapeutiche nei pazienti con melanoma metastatico BRAF mutato**, un tipo di melanoma caratterizzato da una mutazione genetica che spinge le cellule tumorali a crescere.

«Nello studio vengono messe alla prova diverse sequenze di farmaci inibitori di BRAF, che "spengono" il gene iperattivato, e di immunoterapici, cioè farmaci che tolgono il "freno" che impedisce alle cellule immunitarie di colpire il tumore - spiega Ascierto -. Si tratta di combinazioni che hanno rivoluzionato il trattamento del melanoma con mutazione BRAF, offrendo elevati tassi di risposta e benefici clinici prolungati anche in pazienti con metastasi. Tuttavia, **non tutti i pazienti rispondono a queste combinazioni e stiamo imparando a capire il perché**».

La mappa delle «relazioni pericolose»

Nel primo studio i ricercatori si sono concentrati sulla cosiddetta **biologia spaziale**, una metodica che punta a esaminare la localizzazione e le interazioni di diversi tipi di cellule nel microambiente tumorale. «Attraverso analisi avanzate condotte su 42 biopsie pretrattamento, abbiamo identificato 15 tipi di cellule, tra cui 10 diverse popolazioni di cellule immunitarie, oltre a 10 marcatori di stato cellulare - dice Ascierto -. Abbiamo così studiato ben 1.941 caratteristiche spaziali, da cui abbiamo selezionato le principali associate a una **migliore risposta ai trattamenti**, quindi a una **maggiore sopravvivenza** e a un maggiore beneficio clinico prolungato».

In particolare, da questa complessa mappa i ricercatori hanno dimostrato che **quando le cellule tumorali interagiscono con il microambiente**, seguendo specifiche coordinate spaziali, si registrano tassi di risposta al trattamento combinato peggiori. Mentre quando si presenta una maggiore interazione tra cellule tumorali e specifiche cellule del sistema immunitario, anche in questo caso entro coordinate precise, la risposta ai trattamenti è migliore.

«Il nostro lavoro sottolinea l'importanza della biologia spaziale nella personalizzazione dei trattamenti - commenta l'esperto -. Questo approccio offre una strada promettente per il progresso della medicina personalizzata, in particolare nel melanoma, e per il miglioramento degli esiti clinici sia nell'immunoterapia che nel trattamento mirato».

Il biomarcatore nel sangue

Nel secondo studio l'attenzione dei ricercatori si è concentrata su un noto biomarcatore dei tumori ematologici: la **timidina chinasi 1 (TK1)**. Si tratta di un enzima che svolge un **ruolo fondamentale nella sintesi e nella riparazione del DNA**, il cui aumento della concentrazione nel sangue può indicare un'attività di proliferazione cellulare più elevata, come avviene nei tumori.

«In questo nuovo studio, il primo condotto su TK1 nel melanoma metastatico, abbiamo analizzato **81 pazienti**: 40 con livelli elevati di TK e 41 con livelli bassi dello stesso enzima - spiega Ascierto -. I risultati hanno mostrato una marcata differenza nella prognosi tra i due gruppi». Nel dettaglio: la mediana di sopravvivenza a 5 anni è risultata più bassa nei pazienti che presentavano livelli elevati di TK: 19 mesi mentre nei pazienti con livelli bassi di TK non è stata ancora raggiunta. «Sorprensamente, la differenza di sopravvivenza tra i gruppi TK-alto e TK-basso non è stata statisticamente significativa (47% verso 44%) tra i pazienti a cui è stato applicato un "approccio sandwich", cioè **trattati prima con gli inibitori BRAF, poi con l'immunoterapia e subito dopo ancora con gli inibitori di BRAF** - commenta l'oncologo -. È evidente che questa strategia terapeutica funziona indipendentemente dai livelli di TK».

Per quanto riguarda la sopravvivenza globale a 5 anni i ricercatori hanno rilevato una differenza marcata tra i pazienti con TK alto e TK basso: 20% contro il 60% nel gruppo di pazienti che hanno iniziato prima la terapia target. La differenza è risultata altrettanto marcata (38% TK alta verso 78%) tra i pazienti a cui sono stati somministrati prima gli immunoterapici e poi gli inibitori di BRAF.

Presente, ma meno netta la differenza tra i pazienti con livelli sierici di TK alti e bassi in chi è stato trattato con l'approccio sandwich (46% verso 75%).

“Siamo entrati nell’era dell’immunoncologia di precisione - conclude Ascierto -. I risultati degli studi confermano che si possono selezionare i trattamenti in base alle caratteristiche non solo del tumore, ma del microambiente e del sistema immunitario. Questo significa **poter dare subito ai pazienti la terapia più efficace**, evitando loro **trattamenti inutili** e con **pesanti effetti collaterali**».