

Convegno Nazionale “Immunoterapia in Oncologia: attualità e prospettive”, Milano 11 dicembre 2015

Altre forme di immunoterapia convenzionale

Ruggero Ridolfi

L'immunoterapia dei tumori ha lo scopo di stimolare una risposta immune antitumorale in grado di distruggere il tumore o di controllarne la crescita, superando l'immunosoppressione indotta dal tumore stesso. Trattamenti di questo tipo, in uso da tempo con Interleuchina-2 (IL-2) ed alfa-interferon (IFN- α) sono stati associati talora a Terapie Cellulari. Presso l'Oncologia dell'AUSL Forlì prima e successivamente presso l'IRST-IRCCS di Meldola (FC) sono state eseguite Terapie Cellulari con Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL) in associazione ad alte dosi di IL-2 (HDIL-2) in infusione continua, in pazienti affetti da melanoma o carcinoma renale (RCC). Dopo tale esperienza durata circa un decennio (1992-2002) il Gruppo di lavoro si è dedicato alla Vaccinoterapia basata sull'uso delle Cellule Dendritiche (DC) Autologhe. Il razionale per la vaccinazione con DC sta nella possibilità di raccogliere i loro precursori mediante leucaferesi e di poterli differenziare in vitro fino a farli divenire DC funzionali. Le DC vengono "pulsate" in vitro gli antigeni tumorali (lisato od omogenato) ottenuti in precedenza mediante exeresi chirurgica di una o più lesioni metastatiche. Sono aggiunti antigeni adiuvanti, come l'emocianina di *Megathura crenulata* Keyole Lymphet Hemocyanin (KLH) con lo scopo di aumentare il potere immunogeno. Le DC sono quindi maturate in vitro tramite l'esposizione a un cocktail di citochine (IL-1 P, PGE2, IL-6, TNF- α) per 24-48 ore e somministrate al paziente, per via intradermica. Esse migrano, così, ai linfonodi regionali per esercitare il "priming" (cioè l'insegnamento a riconoscere gli antigeni presentati) sui linfociti-T "vergini". Viene poi somministrata IL-2 alla dose di 3.000.000 IU/day per via sottocutanea dopo 48 ore da ogni vaccinazione e ripetuta per 5 giorni consecutivi. Le prime 4 vaccinazioni vengono eseguite ogni 15 giorni, poi le somministrazioni proseguono con cadenza mensile. I protocolli di vaccinazione con DC Autologhe hanno permesso di migliorare notevolmente le conoscenze riguardo l'interazione tra tumore e sistema immunitario ed i dati delle numerose esperienze riportate in letteratura concordano nel segnalare: A) assenza di effetti collaterali importanti e B) l'avvenuta stimolazione immunitaria correla favorevolmente con la Sopravvivenza Globale (OS) dei pazienti. In una revisione della casistica di 12 anni

di esperienza monoistituzionale dell'IRST-IRCCS di Meldola (FC) sono riportati i dati di safety e di efficacia riguardanti 82 pazienti avanzati (71 melanoma e 11 RCC) trattati dal 2001 a tutto il 2012, per un totale di 749 vaccini. Eventi avversi sono stati osservati in 39/82 (47%) pazienti, senza che mai sia stato interrotto il trattamento. La maggior parte degli effetti (G 1-2) ha riguardato reazioni cutanee locali (12%) o febbre dopo la somministrazione di IL-2 sc (14,6%). Sono stati osservati due Eventi Avversi G4: erano entrambi casi di embolismo polmonare subsegmentario non direttamente legati al trattamento. È stato osservato anche un caso di miosite autoimmune G3. Le risposte osservate su 71/82 pazienti valutabili (pazienti che avessero ricevuto almeno 4 somministrazioni di vaccine) sono state: CR 2 (2.8%), PR 2 (2.8%), SD 31 (43.6%), PD 36 (50.8%), per un "overall clinical benefit" del 49.2%. La Sopravvivenza Globale (OS) Mediana totale è stata di 12.01 mesi, mentre l'OS per i pazienti immunoresponsivi (DTH diventato positivo) è stata di 22.76 mesi versus 8.06 mesi dei pazienti rimasti con DTH negativo ($p=0.0036$). Mediana di follow-up = 71 mesi. In IRST è attivo un ulteriore studio clinico di fase II basato sull'uso di HDIL-2 ev in sinergia con un boost di Radioterapia a scopo immunomodulante, per pazienti affetti da melanoma (MM) o carcinoma renale (RCC) in fase avanzata. La terapia consiste in 3 giorni di un boost di radioterapia (6-12 Gy) su di una lesione metastatica prima del 1° e 3° ciclo di terapia con HDIL-2 alla dose di 18MIU/m²/die per 72 ore, ogni 3 settimane per un massimo di 6 cicli. L'end point primario è la risposta immune valutata su markers biologici: PBMCs valutati per tyrosinasi, gp100, Mart-1, 5T4, CAIX/0250, EGFR, survivina, MAGEA3 e NYESO1 in ELISPOT assay con IFN γ ; viene considerata positiva l'aumento di almeno il 10% di "antigen-specific spot-forming cells" (SFC) per almeno un antigene dopo il trattamento. End point secondario è la risposta immune. Da Settembre 2012 a Gennaio 2015 sono stati arruolati 10 pazienti (5 RCC e 5 MM). Età mediana 44 anni (range 35-72). Sei (2 MM e 4 RCC) dei 7 pazienti valutabili per risposta immunologica hanno mostrato risposta tumore-antigenica specifica. In 9 pazienti si sono osservate 1 CR (24+ mesi), 1 PR (3+ mesi), 1 SD (6 mesi) e 6 PD. La dose mediana giornaliera di IL-2 erogata è stata di 35.8 MIU. Le maggiori tossicità secondo CTCAE 4.0 sono state di grado 1-2. Non è mai stata ridotta la dose, né è mai stata interrotta la infusione di IL-2. Al momento sono attivati in IRST anche i seguenti protocolli di studio: 1) ABSIDE a randomized "proof-of-principle" phase II study di vaccinazione con DC combinata con Radioterapia immunomodulante e/o alfa-IFN preleucaferesi in pazienti MM. 2) ACDC

ADIUVANTE- Studio randomizzato di fase II: Vaccinazione con DC complementare in pazienti operati di melanoma stadio III (metacrono) e IV completamente resecato. Sono invece in fase di sottomissione ad AIFA per l'autorizzazione i seguenti protocolli: 1) COREVAX-I studio di fase II: Vaccinazione con DC dopo resezione completa di carcinoma colo-rettale stadio IV. 2) RENALVAX-2 studio di fase II: Vaccinazione con DC in combinazione con HDIL-2 e radioterapia immunomodulante in RCC avanzato.