

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

Immunoterapia e radioterapia: interazioni

Marta Scorsetti

Con l'introduzione di farmaci quali nivolumab, ipilimumab e pembrolizumab nella pratica clinica si è rinnovato un grande interesse nei confronti della immunoterapia, grazie anche ai promettenti risultati ottenuti in alcuni recenti trials che hanno rivoluzionato in alcuni casi la prognosi dei pazienti [1-3]. Le recenti immunoterapie mirano tutte a liberare il sistema immunitario del paziente, sbloccando alcuni freni che normalmente inibiscono la risposta immunitaria in eccesso e che il tumore sfrutta per evadere la risposta immunitaria stessa. Tale meccanismo di azione non può però prescindere dall'immunogenicità del tumore, cioè le cellule tumorali devono poter essere riconosciute dal sistema immunitario. Solo così, le moderne immunoterapie possono esplicare tutto il loro potenziale. Per tale ragione, la ricerca attuale si sta orientando verso le possibili combinazioni dell'immunoterapia con altre terapie, quali chemioterapie convenzionali, ma anche radioterapia, che possano incrementare tale immunogenicità.

Il danno alle cellule tumorali indotto dalle radiazioni può infatti facilitare il rilascio di antigeni associati al tumore e di proteine HMGB1, che servono da “segnale di allarme” e attraggono le cellule del sistema immunitario nel microambiente tumorale. Le radiazioni rendono inoltre le cellule tumorali più suscettibili all'uccisione immuno-mediata, almeno in parte attraverso l'espressione di molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I e di recettori di morte cellulare (ad es., FAS) [4-5]. È inoltre noto che un sistema immunitario intatto è essenziale perché la radioterapia (RT) eserciti pienamente la propria azione [6].

La conferma preclinica e clinica della capacità della RT di rendere immunogeniche le cellule tumorali si esplica nel cosiddetto “abscopal effect”. In pratica, esso consiste in un effetto ablativo sulla malattia tumorale che avviene a distanza rispetto alla sede irradiata ma all'interno dello stesso organismo. Per quanto ancora in gran parte ignoto, questo effetto ha sicuramente una forte base immunologica e potrebbe perciò trovare una efficace combinazione con le moderne immunoterapie, così da aumentare la sua portata [7].

In base a questo razionale, una combinazione RT-immunoterapia è stata provata prima in fase preclinica e successivamente in fase clinica. Ad oggi è stato pubblicato un trial randomizzato di fase III sulla combinazione RT-ipilimumab nel carcinoma della prostata castrazione resistente. Pur non avendo dimostrato un significativo impatto della combinazione RT-immuno sull'OS, i dati dello studio hanno messo in evidenza una certa attività, meritevole di ulteriori approfondimenti [8].

Molti di più sono gli studi di fase I o II già conclusi o in corso sull'associazione ipilimumab-RT, a testimonianza del grande interesse verso questo tipo di terapia. Riguardo a nivolumab e pembrolizumab, i dati sono ancora in fase preclinica, ma confermano il potenziale dell'interazione RT-immuno e pertanto anche tali associazioni sono meritevoli di ulteriori studi in fase clinica.

- [1] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.
- [2] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517–26.
- [3] Weber JS, D'angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate037): a randomised, controlled, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:375–384.
- [4] Higgins JP, Bernstein MB, Hodge JW. Enhancing immune responses to tumor-associated antigens. *Cancer Biol Ther.* 2009;8:1440–9.
- [5] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med.* 2007;13: 1050–9.
- [6] Kalbasi A, June CH, Haas N, Vapiwala N. Radiation and immunotherapy: a synergistic combination. *J Clin Invest.* 2013;123:2756–63.
- [7] Demaria S, Formenti SC. Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation. *Front Oncol.* 2012 Oct 26;2:153
- [8] Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, Krainer M, Houede N, Santos R, Mahammedi H, Ng S, Maio M, Franke FA, Sundar S, Agarwal N, Bergman AM, Ciuleanu TE, Korbenfeld E, Sengeløv L, Hansen S, Logothetis C, Beer TM, McHenry MB, Gagnier P, Liu D, Gerritsen WR; CA184-043 Investigators. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):700–12.