

L'immunoterapia sta ottenendo ottimi risultati nel trattamento del cancro ovarico. Gli attuali studi probabilmente cambieranno le sorti di questa malattia. Vediamo a che punto è arrivata la ricerca clinica

FOCUS /

IMMUNOTERAPIA

a cura di CARLO SBIROLI

La grande promessa contro

Questo 2018 ha portato maggior ottimismo nel trattamento del cancro ovarico. Siamo vivendo un momento di grande speranza per nuove strategie di cura dei tumori basate principalmente sul sistema immunitario.

“Quello che stiamo vivendo è l'avverarsi di un sogno” dice Alberto Mantovani, immunologo e direttore scientifico dell'Istituto Clinico Humanitas di Milano. “Un sogno cominciato con i padri fondatori dell'immunologia, a partire da Paul Ehrlich che agli inizi del secolo scorso aveva immaginato di usare le armi del sistema immunitario contro il cancro. Un sogno non realizzato per quasi un secolo”. Si deve giungere, infatti, agli inizi degli anni Novanta del secolo scorso per i primi trial clinici nello studio dell'immunoterapia dei tumori, grazie agli anticorpi monoclonali. Studi che, col passare degli anni, diventarono terapie consolidate per diverse forme di cancro, come quelli della mammella, del colon-retto, delle leucemie e linfomi.

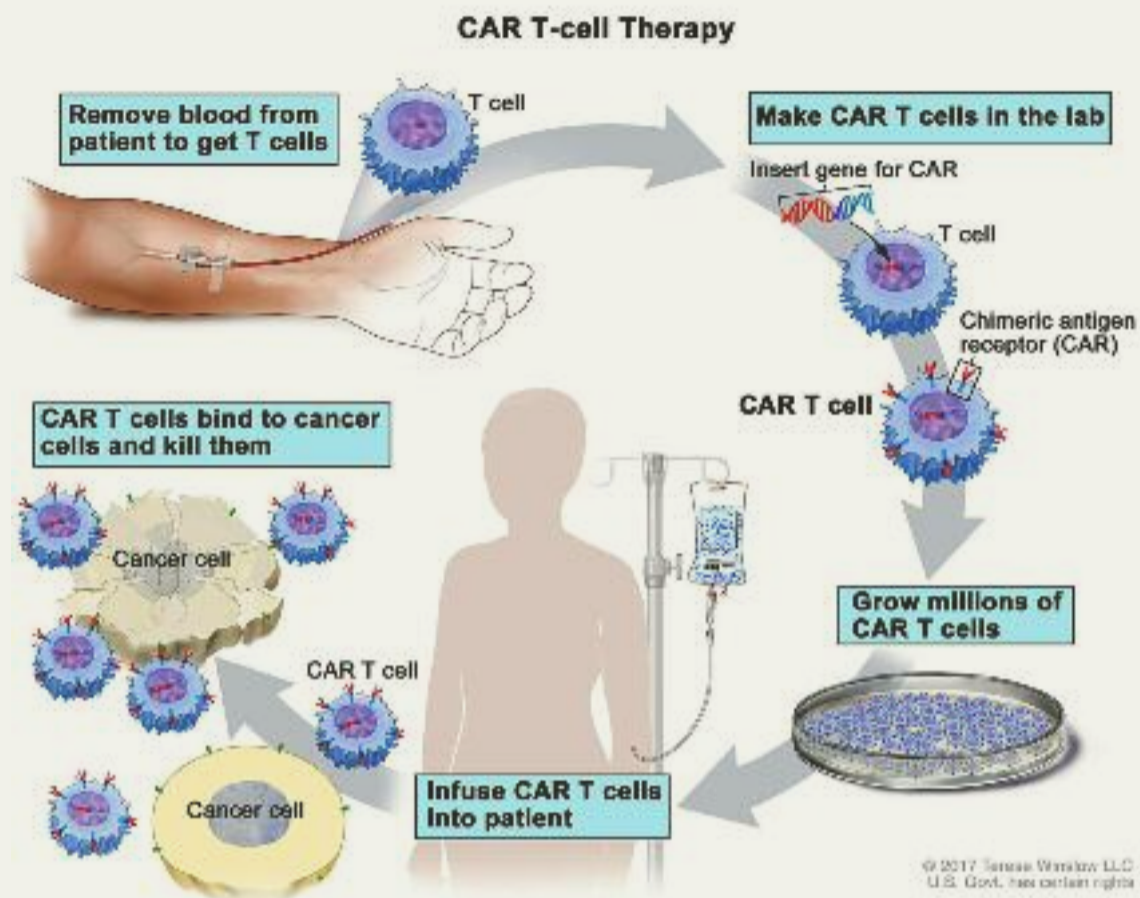
Nei primi anni del 2000 si registrò poi un notevole incremento della ricerca in questo settore, perché le case farmaceutiche, fino a quel momento poco interessate all'argomento, cominciarono a investire. Seguirono anni di intensa attività di ri-

cerca, compiuta attraverso strade diverse, ma che portò ben presto a risultati importanti, tanto che nel 2013 l'Associazione Americana per il Progresso della Scienza (Aaas) e gli editori della prestigiosa rivista *Science* decisero di porre l'immunoterapia in cima alla lista delle scoperte fondamentali, proprio in virtù dei notevoli successi raggiunti in alcuni trial clinici. In quella occasione Tim Appenzeller, caporedattore di *Science*, scrisse: “siamo alla soglia di una nuova era come accadde a partire dagli anni Sessanta con la scoperta dei primi farmaci con attività antitumorale e gli esordi della chemioterapia. Prima di allora per decenni la medicina era rimasta impotente e l'unico tentativo di cura era rappresentato dalla chirurgia, che però da sola non si era mostrata capace di curare definitivamente la gran parte dei malati”.

Il cancro ovarico è un tumore che è giunto abbastanza tardi alla ricerca clinica immunoterapica. I primi risultati stanno suscitando grandi en-

**FIGURA 1. TERAPIA CAR-T**

(Terese Winslow LLC, National Cancer Institute 2017)



“

Ogni anno in Italia vengono diagnosticati circa 5.000 nuovi casi di questa malattia: la fascia di età più colpita è compresa tra 60 e i 74 anni. Per la maggior parte (9 su 10) si tratta di tumori epiteliali che recidivano nell'80 per cento dei casi.

NOBEL MEDICINA 2018**Allison e Honjo per le ricerche su immunoterapia anticancro**

IL PREMIO NOBEL per la fisiologia e la medicina quest'anno è andato a due pionieri delle ricerche sull'immunoterapia: **James P. Allison** e **Tasuku Honjo**. Il primo, immunologo all'Anderson Cancer Center dell'Università del Texas (Usa) ha scoperto una proteina (la CTLA-4, alla base del primo immunoterapico arrivato sul mercato, l'ipilimumab) che funziona come un 'freno' per il sistema immunitario ed ha avuto l'intuizione geniale che rimuovere questo freno avrebbe significato lasciar libero il sistema immunitario di scatenarsi contro le cellule tumorali. Un concetto tradotto poi in una terapia che viene attualmente utilizzata per trattare varie forme tumorali. Le prime ricerche su CTLA-4 sono degli anni '90; lo studio clinico che ha dimostrato la grande efficacia di ipilimumab sul melanoma è del 2010. Tasuku Honjo dell'Università di Kyoto, ha invece scoperto una proteina (PD-1), presente sulla superficie delle cellule T, che si è rivelata anch'essa funzionare come una sorta di freno, ma con un diverso meccanismo d'azione. Anche in questo caso, una scoperta epocale che è stata rapidamente tradotta in terapie anti-tumorali di successo. Lo studio clinico che ne ha dimostrato la grande efficacia su tumori in fase metastatica è del 2012. Sono scoperte fondamentali nella lotta contro il cancro che, grazie al lavoro di questi due ricercatori può avvalersi di nuovi potentissimi farmaci che sfruttano le difese immunitarie dello stesso paziente.

il cancro ovarico

tusiasmi, anche se la maggior parte dei trial clinici sono ancora in fase iniziale di test (fase I e II). Tanto che in attesa di solidi dati, l'ultima edizione dell'Asco del giugno dello scorso anno a Chicago ha parlato poco di immunoterapia nel cancro ovarico. Ha preferito discutere ancora e soprattutto di "combinazione" di farmaci, cioè di un mix di approcci e di molecole diverse. Il tumore ovarico ha sempre mostrato notevoli difficoltà terapeutiche. Un cancro che, fra le altre cose, non è un'unica neoplasia. Sotto questo nome, infatti, ricadono malattie eterogenee per istologia, morfologia, genetica e che comprendono anche i tumori delle tube, del peritoneo e dell'endometrio.

Nel 2014, l'Organizzazione Mondiale della Sanità e l'International Federation of Gynecology and Obstetrics (Figo) pubblicarono una nuova classificazione dei tumori dell'ovaio, divisa in due gradi: basso e alto. "È importante che i medici riconoscano questa distinzione, perché i due

tipi rispondono in maniera diversa alla chemioterapia", ha ricordato Elise C. **Kohn** del National Cancer Institute di Bethesda nel Maryland, durante una sessione educativa dell'ASCO: "Quelli di alto grado rappresentano circa il 70% dei casi e rispondono bene alla chemioterapia. Per quelli a basso grado e per tutti gli altri sottotipi, invece, non sono ancora stati validati trattamenti specifici".

I numeri del cancro ovarico sono scoraggianti, soprattutto in termini di guarigioni. È una neoplasia gravata da un'alta mortalità. Ogni anno in Italia vengono diagnosticati circa 5.000 nuovi casi di questa malattia: la fascia di età più colpita è compresa tra 60 e i 74 anni. Per la maggior parte (9 su 10) si tratta di tumori epiteliali che recidivano nell'80 per cento dei casi.

Attualmente il trattamento di prima linea del carcinoma ovarico si basa sulla rimozione chirurgica della massa tumorale (debulking), seguita da chemioterapia che fondamentalmente combina

FIGURA 2. IMMUNE CHECKPOINT PD-1

(Terese Winslow LLC, National Cancer Institute 2015, Modificato)

- 1 La proteina PD-1 si lega a PD-L1 impedendo la morte della cellula tumorale
- 2 La presenza di un farmaco Anti-PD-L1 sblocca l'attività antitumorale del checkpoint

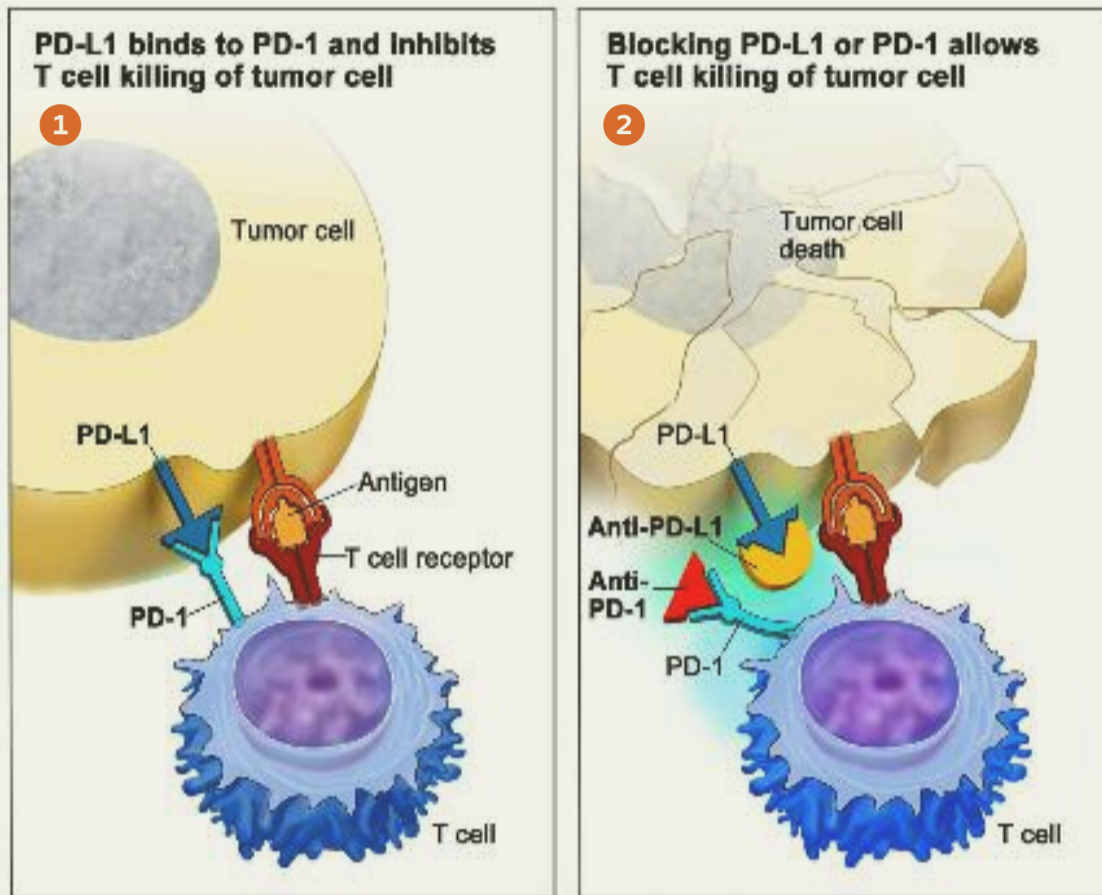
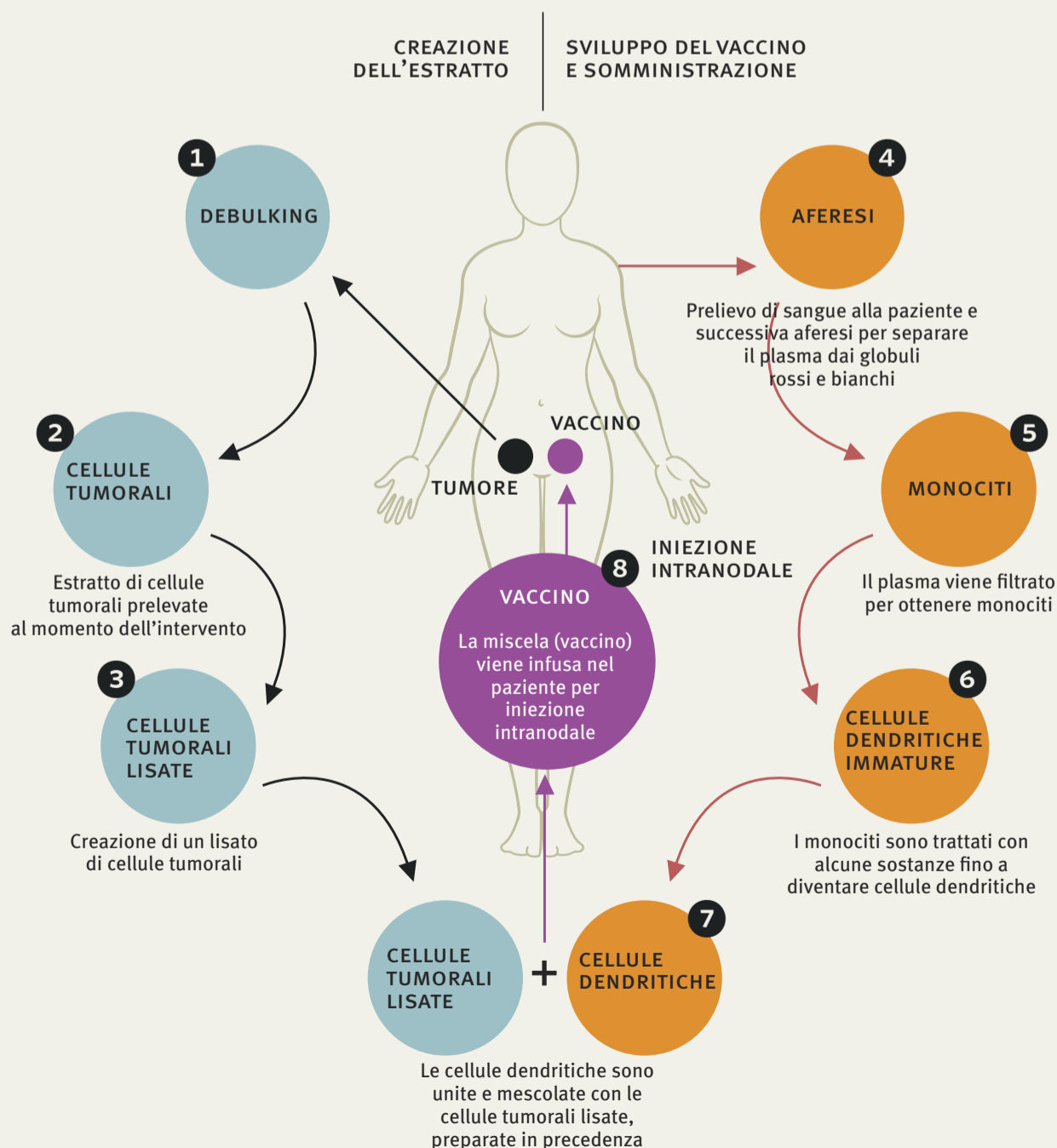


FIGURA 3. SCHEMA PER LA CREAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO TERAPEUTICO PER IL CANCRO OVARICO

(da Tanyi e coll. 2018, modificato)



“

I vaccini terapeutici sono progettati per trattare i tumori accertati e possono essere utilizzati nell'induzione della risposta immunitaria tumorale dei pazienti attraverso l'introduzione di antigeni tumorali.

un trattamento a base di platino (di solito carboplatino) e un texano (solitamente paclitaxel). Nonostante questa massiccia aggressività la prognosi complessiva resta infausta e la recidiva presoché inevitabile. Di qui la necessità di testare sempre nuovi trattamenti, che negli ultimi anni sono stati indirizzati prevalentemente verso l'immunoterapia nel tentativo di guidare le cellule T a distruggere in modo selettivo le cellule tumorali ovariche. È stato visto però che trovare un bersaglio adatto per il trattamento del cancro ovarico non è facile. In questi ultimi anni **l'immunoterapia sta mostrando tutta le sue potenzialità nella cura del tumore ovarico**. Le ricerche si sono focalizzate soprattutto sugli inibitori del checkpoint immunitario e i vaccini terapeutici. **Mostrano invece qualche difficoltà gli studi sulla cosiddetta CAR-T** (Chimeric Antigen Receptor T), che fino a qualche anno fa era stata prospettata come “la nuova frontiera delle terapie anticancro” anche nei tumori solidi, come il cancro ovarico. In sintesi, questa metodica isola le cellule T del paziente, le modifica geneticamente rendendole reattive contro il tumore (Figura 1). La terapia CAR-T ha mostrato invece buoni risultati nel trattamento di alcune malattie del sangue. Tanto che nell'agosto scorso la Commissione Europea per il Farmaco ha dato parere favorevole all'ammissione in commercio dei primi due farmaci prodotti con questa tecnologia per la leucemia linfoblastica acuta a cellule B, per il linfoma diffuso a grandi cellule B e per due forme aggressive di linfoma non Hodgkin. **Sui tumori solidi invece la CAR-T non ha esibito risultati soddisfacenti**, e in particolare sul cancro ovarico. Inoltre, vi sono anche difficoltà tecniche in questo tipo di ricerca, tanto da far dire a David Geffen della Scuola di Medicina dell'Università di California a Los Angeles: “la procedura che porta a questi super-linfociti richiede tempo e può essere portata avanti solo in centri ad altissima specializzazione: bisognerà attendere ancora prima che diventi disponibile, ma gli studi proseguono”. **Inibitori di checkpoint/modulatori immunitari**: è uno dei trattamenti immunoterapici più promettenti e più studiati per il carcinoma ovarico. Una review attenta e precisa sull'argomento è stata pubblicata dal **team di Benedetti Panici** (*J Immunol Res* 2015) a cui rinviamo il lettore per una



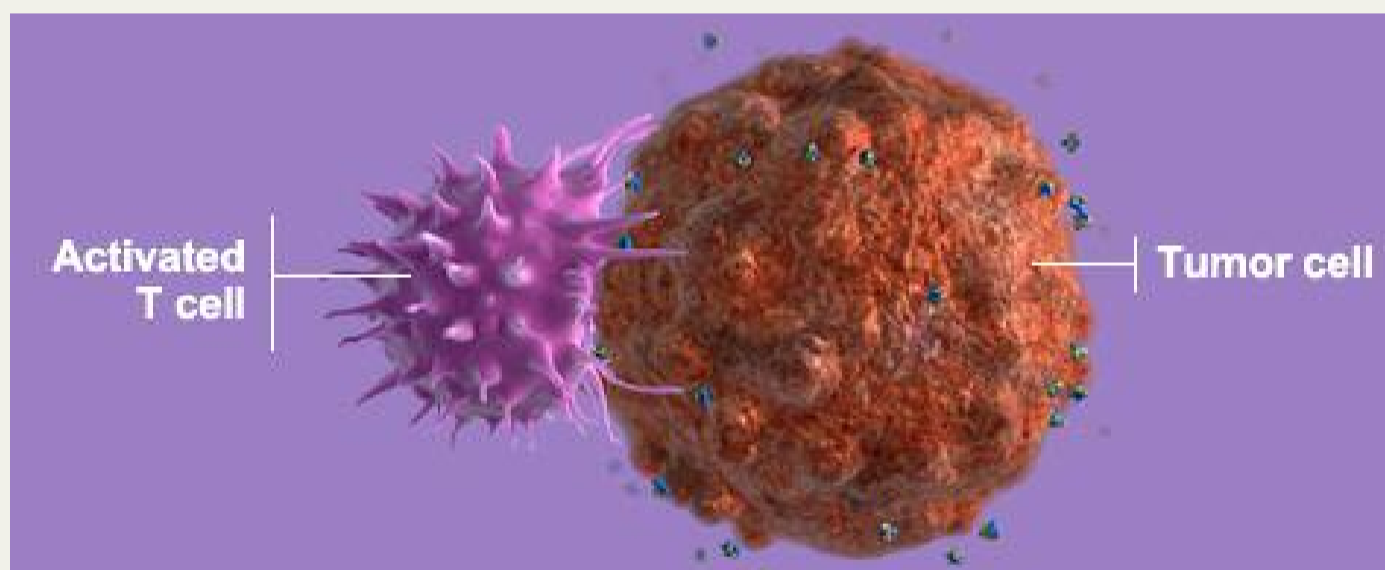
“

Ormai si guarda con molta fiducia all'immunoterapia come strada maestra nella terapia del cancro ovarico. E si è convinti che ben presto bisognerà resettare, e di un bel po', l'attuale trattamento estremamente aggressivo con chemioterapici.

più attenta precisazione delle diverse linee di evidenza. In questi ultimi anni molte ricerche cliniche hanno sperimentato nuovi tipi di farmaci capaci di sbloccare gli snodi (cosiddetti checkpoint) che impediscono al sistema immunitario di agire in modo diretto ed efficace contro le cellule del cancro. Come si sa il sistema immunitario, per evitare una inappropriata e negativa autoimmunità delle cellule T, attiva una proteina (regolatore negativo dell'immunità delle cellule T) presente sulla superficie delle cellule T - PD-1 - che interagisce con il corrispondente ligando - PD-L1 - presente sulla superficie della cellula cancerosa (Figura 2). La formazione di questo legame inibisce l'attività immunitaria della cellula T rendendola incapace di attaccare e distruggere la cellula cancerosa.

In altri termini, il complesso PD-1/PD-L1 costituisce un vero e proprio "meccanismo adattivo" di resistenza immunitaria delle cellule tumorali in risposta all'attività antitumorale immune endogena. Al contrario, quando interviene un farmaco capace di bloccare l'attività delle proteine del checkpoint, allora "i freni del sistema immunitario vengono rilasciati e le cellule T sono in grado di agire meglio sulle cellule tumorali". **Questi farmaci costituiscono una grande promessa nel trattamento di alcuni tumori.** Farmaci come Pembrolizumab (Keytruda) e Nivolumab (Opdivo), inibitori di PD-1, o Atezolizumab (Tecentriq), Avelumab (Bavencio), inibitori di PD1-L1, hanno dimostrato di essere utili in diversi tipi di cancro.

Il CTLA-4 è un'altra proteina presente sulla superficie delle cellule T. Anche questa funziona come immunomodulatore, in grado di tenere sotto controllo il sistema immunitario. In particolare, quando la cellula T è attivata attraverso il proprio recettore (TCR) si verifica la sua soppressione. Ipolimumab (Yervoy) e Tremelimumab sono rispettivamente anticorpi monoclonali umani IgG1 e IgG2 che agiscono sul CTLA-4 e gli impediscono di funzionare. Conseguentemente aumentano la risposta immunitaria contro le cellule tumorali. **Sempre nell'ambito degli inibitori del checkpoint il gruppo di Cavallaro**, direttore dell'Unità di ricerca in Ginecologia Oncologica dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, ha pubblicato di recente (aprile 2018) su *Stem Cell Report*



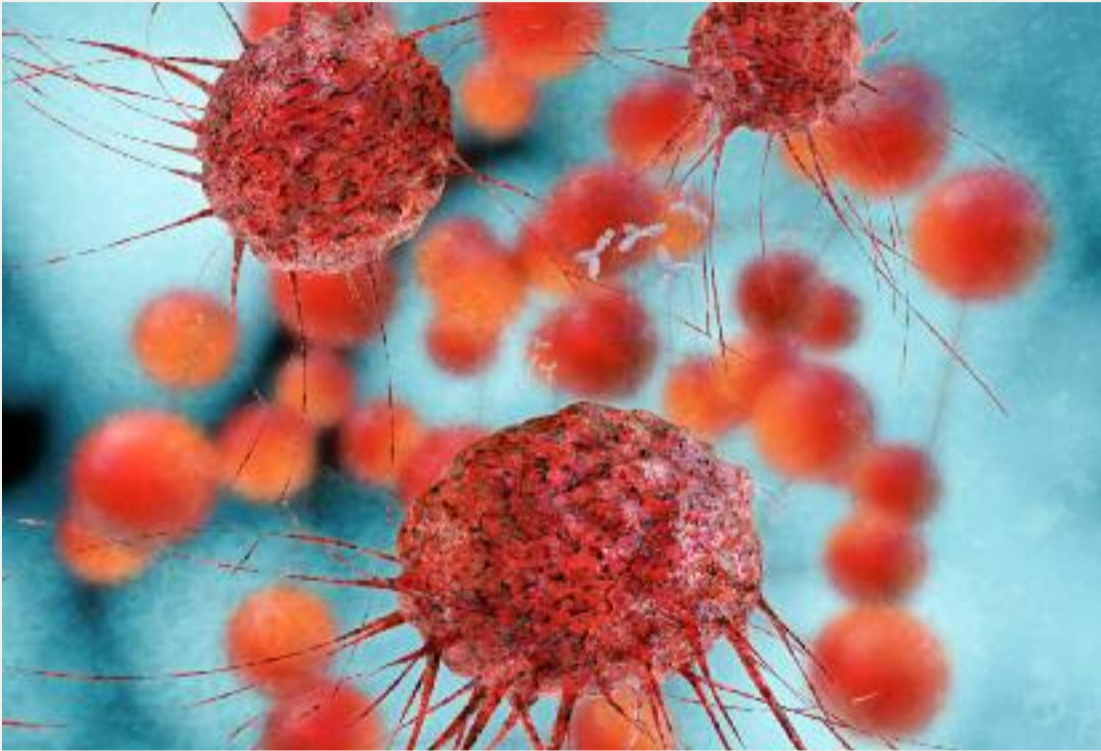
uno studio in cui riporta i dati che si riferiscono al **CD73**: una nuova molecola capace di bloccare l'attività immunitaria del checkpoint. Spiega Cavallaro: "CD73 è un freno al sistema immunitario. Noi abbiamo scoperto che esso è espresso sulle cosiddette cellule staminali del tumore ovarico (OCIC - Ovarian Cancer-Initiating Cell)". La ricerca appare importante perché queste cellule in certi momenti potrebbero non svilupparsi secondo una linea regolare verso una cellula normale ovarica. E in questo modo diventare invece il motore non solo della tumorigenesi, ma anche della diffusione peritoneale, della recidiva del tumore dopo citoreduzione primaria ed essere alla base della chemioresistenza alla malattia ricorrente.

Tutto questo si verificherebbe per la presenza di una proteina - CD73 - sulla superficie di cellule staminali mesenchimali. Questo marcatore agisce, come si è già visto per il PD-1 e il CTL-4, come regolatore negativo delle cellule T. Ne consegue che bloccare CD73 potrebbe significare attivare non solo la risposta immunitaria, ma anche interferire con la vita di queste particolarissime cellule. Aggiunge Cavallaro: "tutto ciò induce a sperare che ci possa essere un effetto anche più potente rispetto a quelli degli anti-checkpoint". Sono già in studio anticorpi specifici di tumori ovarici che sembrano poter inibire sia l'attecchimento delle cellule di carcinoma ovarico, sia l'ul-



Copertina del numero di aprile 2018 di *Science Translational Medicine*

La battaglia interna. Questa immagine sta a significare la lotta dell'organismo contro il cancro. Coglie un momento di stallo tra belligeranti: da una parte le cellule tumorali, raccolte nel centro del disegno, dall'altra le cellule immunitarie che si avvicinano per la battaglia finale.



teriore espansione di tumore già formati. Attualmente sono in corso diversi studi sulla messa a punto di anticorpi capaci di agire sul CD73. Questa ricerca sta offrendo risultati promettenti nel campo del cancro ovarico e lascia ben sperare di aprire in questo modo la strada a nuove strategie mirate alla eradicazione del tumore ovarico.

I vaccini terapeutici sono progettati per trattare i tumori accertati e possono essere utilizzati nell'induzione della risposta immunitaria tumorale dei pazienti attraverso l'introduzione di antigeni tumorali.

Nell'aprile scorso è stato pubblicato su *Science Translational Medicine* (Tanyi et al, 2018) una ricerca clinica su un nuovo vaccino terapeutico testato su pazienti recidivanti di cancro ovarico. Questi studi hanno riscosso subito un notevole interesse per due motivi: anzitutto per i risultati ottenuti e, in secondo luogo, perché si tratta di un vaccino autologo.

La ricerca è stata condotta da un team internazionale guidato da Lana Kandalaft, i suoi colleghi della Perelman School of Medicine dell'Università di Pennsylvania a Philadelphia insieme a ricercatori dell'Università di Losanna in Svizzera. Questi hanno condotto uno studio pilota su 25 pazienti con carcinoma ovarico recidivante avanzato impiegando un **vaccino "personalizzato"** (autologo) per ciascuna paziente e che utilizza cellule del tumore (prelevate al momento dell'intervento) e cellule dendritiche prelevate dal sangue della stessa paziente (**Figura 3**).

Un primo gruppo di 5 pazienti ha ricevuto solo vaccino. Ad un secondo gruppo di 10 pazienti è stato somministrato vaccino più bevacizumab (Avastatin, 10 mg/Kg) per via endovenosa. E infine un terzo gruppo di 10 pazienti ha ricevuto vaccino e bevacizumab più ciclofosfamida a basso dosaggio (Cytosan, 200mg/m²) endovena 24 ore prima di ogni vaccinazione. Tali somministrazioni sono andate avanti fino all'esaurimento del vaccino o alla progressione della malattia.

Il follow-up è stato di 2 anni. Durante questo periodo ciascuno delle 25 pazienti ha ricevuto in media 16 vaccinazioni: in totale sono state somministrate 392 dosi. Nessuno delle pazienti vaccinate ha mostrato effetti collaterali gravi. La sopravvivenza globale a 2 anni è risultata più alta tra le pazienti che hanno ricevuto il vaccino e due

chemioterapici. E più precisamente, il 78% delle pazienti a cui sono stati somministrati farmaci chemioterapici più vaccino è sopravvissuto 2 anni (periodo del follow-up), rispetto al 44% dei controlli istituzionali storici e della letteratura. Va infine segnalato che una paziente in cui era stato somministrato solo vaccino ha presentato remissione di malattia per cinque anni dopo lo studio. Prima della vaccinazione il cancro si era presentato due volte dopo chemioterapia.

"Questi risultati, ha commentato Kandalaft, hanno dimostrato che in un prossimo futuro il vaccino autologo di cellule dendritiche potrà essere inserito in strategie terapeutiche standard. E se studi clinici più ampi, randomizzati e controllati con placebo, confermassero risultati simili a quelli ottenuti con questo studio, allora nuove strategie terapeutiche potrebbero essere programmate e realizzate con la possibilità di ottenere **ottimi risultati**".



LANA KANDALAFT alla guida di un team internazionale di ricercatori della Perelman School of Medicine dell'Università di Pennsylvania e dell'Università di Losanna in Svizzera

Considerazioni conclusive

ANZITUTTO VA DETTO che questa review frettolosa e superficiale sull'immunoterapia nel cancro ovarico ha lo scopo di stimolare il lettore (come avviene con temi diversi su ogni numero di *Gynecoago*) ad approfondire meglio questo importante settore dell'oncologia ginecologia. Non ha certo la pretesa di "aver detto tutto". I target di immunoterapia descritti sono quelli più comunemente studiati in immunoterapia oncologica in generale, non sono specifici del cancro ovarico. Ve ne sono molti altri che risultano cruciali nei pathways di immune escape, uno fra tutti quello che coinvolge i TLRs (es. TLR4/MyD88, per rimanere nell'ambito dei pathways più conosciuti). Inoltre, per quanto riguarda più specificatamente il cancro ovarico, si registra un sempre crescente interesse verso l'immuno-epigenetica. In particolare, si sta cercando di individuare dei target per terapie epigenetiche, capaci di potenziare gli agenti immunoterapici, in quanto agirebbero nello stimolare "l'immunità antitumorale". Si parla, inoltre, anche nell'ambito del cancro ovarico, di "immunomica" in relazione, in particolare, all' "immune-checkpoint blockade", nel predire l'eventuale resistenza ad agenti chemioterapici, in combinazione con studi di genomica, proteomica e metabolomica; per poi arrivare ai tentativi di identificazione mediante immunogenomica di un "immunoscore" nel HGSC, come fattore prognostico sulla risposta alla chemioterapia. Da tutto questo appare evidente che siamo in una fase avanzata della ricerca nel settore dell'immunoterapia del cancro. Ormai si guarda con molta fiducia all'immunoterapia come strada maestra nella terapia del cancro ovarico. E si è convinti che ben presto bisognerà resettare, e di un bel po', l'attuale trattamento estremamente aggressivo con chemioterapici.

PER SAPERNE DI PIÙ

- Aerts JGJV, de Goeje PL, Cornelissen R, Kaijen-Lambers MEH, Bezemer K, van der Leest CH, Mahaweni NM, Kunert A, Eskens FALM, Waasdorp C, Braakman E, van der Holt B, Vulto AG, Hendriks RW, Hegmans JPJJ, Hoogsteden HC. Autologous Dendritic Cells Pulsed with Allogeneic Tumor Cell Lysate in Mesothelioma: From Mouse to Human. *Clin Cancer Res* 2018 Feb 15; 24(4): 766-776
- Clifford C, Vitkin N, Nersesian S, Reid-Schachter, Francis JA, Koti M: Multi-omics in high-grade serous ovarian cancer: Biomarkers from genome to the immunome. *Am J Reprod Immunol* 2018 Aug;80(2):e12975
- Drakes ML, Mehrotra S, Aldulescu M, Potkul RK, Liu Y, Grisoli A, Joyce C, O'Brien TE, Stack MS, Stiff PJ. Stratification of ovarian tumor pathology by expression of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand-1 (PD-L1) in ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2018 May 30;11(1):43
- De Felice F, Marchetti C, Palaia I, Musio D, Muzii L, Tombolini V, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Panic PB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26236750 Panic PL. Immunotherapy of Ovarian Cancer. The Role of Checkpoint Inhibitors. *J Immunol Res*. 2015; 2015:191832
- Guo Y, Lei K, Tang L. Neoantigen Vaccine Delivery for Personalized Anticancer Immunotherapy. *Front Immunol* 2018 Jul 2;9:1499
- Hao D, Liu J, Chen M, Li J, Wang L, Li X, Zhao Q, Di LJ: Immunogenomic Analyses of Advanced Serous Ovarian Cancer Reveal Immune Score is a Strong Prognostic Factor and an Indicator of Chemosensitivity. *Clin Cancer Res* 2018 Aug 1;24(15):3560-3571
- Holtan SG, MD, Creedon DJ, Haluska P, Markovic SN: Cancer and pregnancy: parallels in growth, invasion, and immune modulation and implications for cancer therapeutic agents. *Mayo Clin Proc* 2009 Nov; 84(11): 985-1000
- Latha TS, Panati K, Gowd DS, Reddy MC, Lomada D : Ovarian cancer biology and Immunotherapy. *Int Rev Immunol* 2014 Oct; 33(5):420:40
- Lupia M, Angiolini F, Bertalot G, Freddi S., Sachsenmeier KF, Chosci E, Kutrib-Zajac B, Confalonieri S, Smolenski RT, Giovannoni R, Colombo N, Bianchi F, Cavallaro U. CD73 Regulates Stemness and Epithelial-Mesenchymal Transition in Ovarian Cancer-Initiating Cells. *Stem Cell Reports* 2018 aprile 10; 10(4):1412-1425
- McCaw TR, Randall TD, Arend RC: Overcoming immune suppression with epigenetic modification in ovarian cancer. 2018; 000:1-8 (article in press)
- Owens GL, Sheard VE, Kalaitidou M, Blount D, Lad Y, Cheadle EJ, Edmondson RJ, Kooner G, Gilham DE, Harrop R. Preclinical Assessment of CAR T-Cell Therapy Targeting the Tumor Antigen 5T4 in Ovarian Cancer. *J Immunother* 2018 Apr;41(3):130-140
- Tanyi JL, Bobisse S, Ophir E, Tuyaerts S, Roberti A, Genolet R, Baumgartner P, Stevenson BJ, Iseli C, Dangaj D, Czerniecki B, Semlietof A, Racle J, Michel A, Xenarios I, Chiang C, Monos DS, Torigian DA, Nisenbaum HL, Michielin O, June CH, Levine BL, Powell DJ Jr, Gfeller D, Mick R, Dafni U, Zoete V, Harari A, Coukos G, Kandalaft LE. Personalized cancer vaccine effectively mobilizes antitumor T cell immunity in ovarian cancer. *Sci Transl Med* 2018 Apr 11;10(436)
- Uppendahl LD, Dahl CM, Miller JS, Felices M, Geller MA. Natural Killer Cell-Based Immunotherapy in Gynecologic Malignancy: A Review. *Front Immunol* 2018 Jan 5;8:1825
- Wang L, Xu T, Cui M. Are ovarian cancer stem cells the target for innovative immunotherapy? *Onco Targets Ther* 2018 May 8;11:2615-2626
- Zsiros E, Tanyi J, Balint K, Kandalaft LE. Immunotherapy for ovaria cancer: recent advances and perspective. *Curr Opin Ocol* 2014 Sep; 26(6): 492-500