

Immunoterapia e cancro: verso il 2020

FABIANA GENTILINI¹, ELISABETTA CALABRESE¹, COSIMO PAGA¹

¹Bristol-Myers Squibb Italia.

Pervenuto su invito il 27 agosto 2018.

Riassunto. L'immunoterapia è una strategia terapeutica che, pur essendo stata tentata da alcuni decenni, è emersa con dati importanti negli ultimi 10 anni e che sta realizzando la promessa di prolungare la sopravvivenza dei pazienti affetti da tumori solidi ed ematologici attraverso il ripristino dell'attività del sistema immunitario contro il tumore. Per comprenderne i benefici è necessario interpretare correttamente le risposte mediante i giusti endpoint e conoscere e gestire il profilo di tossicità. Attualmente i farmaci immunoterapici più attivamente studiati nell'immunoterapia del cancro hanno come target il CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) e il PD-1 (programmed cell death protein-1), entrambi recettori inibitori espressi sulla superficie dei linfociti T con il ruolo di regolatori della risposta immunitaria. Nonostante i benefici dimostrati da questi checkpoint inhibitor in vari tipi di tumore, sono ancora molti i pazienti che non rispondono all'immunoterapia. Ecco perché la ricerca è attualmente focalizzata su come superare le resistenze e soprattutto su come individuare la giusta terapia per il giusto paziente sulla base di specifici quadri molecolari e mutazionali.

Parole chiave. Checkpoint immunitari, immunoterapia, immunoterapici, tumori.

Immunotherapy and cancer: towards 2020.

Summary. Immunotherapy is a novel treatment strategy that, even though implemented decades ago, has emerged with important clinical data in the last 10 years and is fulfilling the promise of prolonging survival in several types of cancer by restoring the immune system activity against the tumor. To understand its benefits it is necessary to correctly evaluate the right endpoints and to know and manage the toxicity profile. The two immune-checkpoint receptors that have been most actively studied in the context of clinical cancer immunotherapy are the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) and the programmed cell death protein-1 (PD-1), which are both inhibitory receptors and regulate immune responses at different levels and by different mechanisms. Despite the benefits shown by these checkpoint inhibitors in several types of cancer, there are still many patients who do not respond to immunotherapy. This is why research is focused on overcoming resistance and on how to identify molecular and mutational biomarker to fit the right therapy to the right patient.

Key words. Cancer, checkpoint inhibitors, immune checkpoint, immunotherapy.

L'origine dell'immunoterapia

L'immunoterapia è una nuova strategia terapeutica che è emersa negli ultimi 10 anni e che sta realizzando la promessa di prolungare la sopravvivenza di pazienti affetti da vari tipi di tumori. In realtà, già dalla fine del XIX secolo, con l'utilizzo di un'immunosina batterica per trattare pazienti oncologici, sono nate le prime speculazioni sul ruolo del sistema immunitario nel controllo della crescita tumorale, fino all'elaborazione, nel 1970, della teoria dell'immunosorveglianza¹. Numerose ricerche di laboratorio, a partire dagli anni 2000, hanno poi dimostrato che il sistema immunitario non solo protegge l'ospite dalla formazione dei tumori, ma modifica anche l'immunogenicità del tumore stesso. Questi nuovi dati hanno stimolato un perfezionamento del concetto di immunosorveglianza e hanno portato alla formulazione dell'ipotesi dell'"immunoediting" del cancro, che sottolinea l'interazione continua tra la protezione dell'organismo da parte del sistema immunitario e la pressione delle cellule tumorali per riuscire a prendere il sopravvento². I meccanismi con cui le cellule neoplastiche

evadono il controllo immunitario sono multipli e complessi. Come nelle infezioni croniche, se le cellule tumorali non vengono completamente eliminate, nel microambiente si accumulano una serie di cellule con funzione immunoregolatoria negativa, come le cellule mieloidi soppressorie, i macrofagi di tipo M2 e le cellule T regolatorie. Queste popolazioni hanno la comune funzione di inibire l'attivazione dei linfociti T e B e delle cellule NK, allo scopo di spegnere il focolaio cronico di immunostimolazione, mediante il rilascio di sostanze immunosoppressive. Al tempo stesso, l'attivazione cronica delle cellule immunitarie porta all'espressione di molecole che bloccano la funzione dei linfociti, note come "immune checkpoint", che a loro volta facilitano l'escape tumorale³. I due immune checkpoint più attivamente studiati nell'immunoterapia del cancro, oltre a molteplici altri in corso di studio, sono il CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) e il PD-1 (programmed cell death protein-1), entrambi recettori inibitori espressi sulla superficie dei linfociti T con il ruolo di regolatori della risposta immunitaria³. Agendo quindi sugli immune checkpoint, lo scopo dell'immunoterapia è quello di "armare" il sistema immunitario del pa-

ziente stesso contro il tumore, per ripristinare lo stato di immunosorveglianza⁴. Tale strategia terapeutica ha quindi un meccanismo d'azione completamente differente dalla chemioterapia convenzionale e dalle targeted therapies che hanno, invece, come bersaglio il tumore⁴. Ciò va tenuto in considerazione sia per la valutazione dei parametri di efficacia sia per il profilo di tossicità, entrambi correlati all'attivazione del sistema immunitario del paziente.

Nivolumab è un anticorpo monoclonale di tipo IgG4 umano, che si lega al recettore PD-1 e blocca la sua interazione con i ligandi PD-L1 e 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 PD-1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2. In modelli singenici murini, il blocco dell'attività del PD-1 ha portato a una diminuzione della crescita del tumore⁵. Dal dicembre 2014 a oggi, oltre ai numerosi trial in corso, sono state ben 15 le indicazioni approvate dalla Food and Drug Administration (FDA)⁶, e in parte recepite anche dalla European Medicines Agency (EMA), per l'utilizzo di nivolumab in diversi tipi di tumori solidi ed ematologici e nello specifico: nel melanoma avanzato come trattamento adiuvante; nel tumore del polmone avanzato non a piccole cellule dopo una precedente linea di terapia; nel carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia; nel carcinoma squamoso della testa e del collo dopo terapia a base di platino; nel carcinoma uroteliale localmente avanzato non resecabile o metastatico dopo fallimento di precedente terapia a base di platino; nel linfoma di Hodgkin classico recidivante o refrattario dopo trapianto autologo e trattamento con brentuximab vedotin⁷.

La rivoluzione dell'immunoterapia

Per comprendere il beneficio dell'immunoterapia rispetto alla chemioterapia convenzionale è stata necessaria una "rivoluzione" nell'interpretazione degli endpoint di risposta rispetto ai farmaci convenzionali. La cinetica clinica dell'immunoterapia, infatti, ha provocato un cambiamento radicale nelle modalità con cui dovrebbero essere misurate le risposte obiettive, non solo negli studi clinici ma anche nella pratica clinica quotidiana. Il trattamento con farmaci immunoterapici attiva il sistema immunitario dell'ospite, che sviluppa una risposta cellulo-mediata. La risposta antitumorale si rende invece evidente non prima di settimane o mesi rispetto all'inizio della terapia e il guadagno in sopravvivenza può essere mi-

surato ovviamente dopo molti mesi. La valutazione delle risposte obiettive in ambito oncologico si basa solitamente sui criteri RECIST o WHO. Il problema principale della misurazione della risposta in corso di immunoterapia si ha quando l'infiltrato infiammatorio peritumorale simula l'aumento dimensionale di una lesione misurabile e la fa catalogare, secondo i criteri convenzionali, come una progressione di malattia. Per ovviare a questa problematica sono stati creati i cosiddetti criteri per la valutazione della risposta immunocorrelata (irRC), secondo cui un'iniziale progressione radiologica, clinicamente non rilevante, deve essere confermata in una misurazione successiva prima di essere considerata una vera e propria progressione⁸. Inoltre, la sopravvivenza globale è l'unico endpoint in grado di definire realmente l'efficacia di un trattamento oncologico. In tutti gli studi con immunoterapici la sopravvivenza libera da progressione della malattia (PFS) ha sottostimato l'effetto del farmaco nella malattia metastatica poiché non è assolutamente un indicatore del suo beneficio sulla sopravvivenza a lungo termine. Per esempio, nello studio che ha portato alla registrazione di nivolumab in monoterapia per il carcinoma renale avanzato in pazienti che avevano ricevuto almeno una precedente terapia sistemica, la PFS mediana di nivolumab è stata di 4,6 mesi e quella del braccio di controllo everolimus di 4,4 mesi ($p=0,1135$). Pertanto, se il vantaggio dell'immunoterapia fosse stato misurato con questo endpoint che non ne cattura il reale beneficio, i pazienti affetti da questa forma tumorale non avrebbero potuto avere la possibilità di sopravvivere più a lungo. In termini di sopravvivenza globale, infatti, nivolumab ha permesso di ottenere una sopravvivenza mediana di 25 mesi rispetto ai 19 di everolimus, riducendo significativamente del 27% il rischio di morte ($HR\ 0,73$; $p=0,002$)⁹. Inoltre, nivolumab ha permesso di ottenere un tasso di risposte globali maggiore rispetto a everolimus (25% vs 5%, rispettivamente; $p<0,001$) e soprattutto più duraturo nel tempo. Questo esempio è replicabile per la maggior parte degli altri studi registrativi di nivolumab nelle altre indicazioni.

Oltre alla corretta valutazione degli endpoint di risposta, nell'utilizzo dei farmaci immunoterapici è fondamentale la conoscenza del profilo di tossicità, in quanto è completamente differente rispetto a quello dei farmaci convenzionali. I farmaci che attivano il sistema immunitario possono, infatti, indurre un'infiammazione sistemica aspecifica ed effetti collaterali autoimmuni, che possono presentarsi anche settimane o mesi dopo il trattamento. Gli anticorpi anti-PD-1 si sono dimostrati meno tossici rispetto agli anti-CTLA-4. L'effetto collaterale più frequente è la fatigue, di cui non è ben nota la patogenesi. Altri eventi tossici frequenti sono prurito, enterocolite con diarrea, a seguito di infiltrazione di globuli bianchi e linfociti nel tratto gastroenterico, ed eruzione cutanea. Sono state osservate anche polmoniti e tossicità epatica e pancreatica e tossicità a carico del sistema endocrino con ipotiroidismo,

ipertiroidismo e diabete. Può rendersi necessaria la somministrazione di derivati cortisonici o di immunosoppressori non cortisonici e la sospensione del trattamento in base alla gravità dell'evento avverso che va prontamente riconosciuto e trattato secondo le linee-guida¹⁰.

L'immunoterapia nei tumori del tratto gastrointestinale

Un'altra area terapeutica in cui il razionale biologico e preclinico dell'utilizzo dell'immunoterapia risulta molto promettente è costituita dai tumori del tratto gastrointestinale, che risultano particolarmente immunogenici. Nivolumab in monoterapia ha dimostrato un'efficacia preliminare nel tumore esofageo avanzato e sono noti risultati più consolidati nel tumore gastrico e in quello della giunzione gastroesofagea, tanto da permettere, per queste ultime due istologie, la registrazione per l'utilizzo in Giappone¹. Per quanto riguarda il tumore del colon-retto le risposte ottenute in una fase iniziale di ricerca non si erano dimostrate significative. Successivamente però, valutandone l'efficacia in pazienti con genotipo caratterizzato da elevata instabilità dei microsattelliti (MSI-H), e quindi maggiore immunogenicità, sono state ottenute risposte globali intorno al 30% con nivolumab in monoterapia, e pertanto la FDA ha approvato l'utilizzo in questo subset di pazienti che possono trarne maggiore beneficio e che non hanno alternative terapeutiche soddisfacenti dopo una precedente progressione di malattia^{1,6}. Recentemente, per la stessa indicazione, l'ente regolatorio statunitense ha approvato anche l'utilizzo della combinazione nivolumab e ipilimumab, anticorpo monoclonale anti-CTLA4, sulla base dei risultati di uno studio di fase 2.

Infine, l'epatocarcinoma (HCC) risulta essere un'altra area terapeutica di grande interesse e potenziale beneficio, alla luce dell'importante bisogno clinico insoddisfatto dalle terapie attualmente disponibili. Infatti sorafenib, un inibitore multikinasi, co, permette di ottenere risposte del 2-3% in prima linea e regorafenib, appartenente alla stessa classe farmacologica, risposte del 7% in seconda linea¹¹. Nivolumab in monoterapia ha dimostrato, in uno studio di fase I/II, di ottenere un tasso di risposte del 14,5% e un tasso di sopravvivenza a 12 mesi del 59,9%, in pazienti con HCC avanzato in seconda linea dopo sorafenib¹¹. Anche questi dati hanno recentemente portato all'approvazione di nivolumab in pazienti con HCC da parte di FDA. Purtroppo, a oggi, nessuna delle suddette indicazioni in tumori del tratto gastrointestinale è stata ancora approvata a livello europeo in quanto l'EMA non ha ritenuto sufficienti i dati forniti a supporto. È auspicabile che le differenze scientifiche e culturali tra FDA ed EMA si riducano nel tempo a tutto vantaggio della necessità di un più rapido accesso a nuove terapie in un contesto globale.

Il futuro dell'immunoterapia

Nonostante importanti passi avanti nella gestione clinica e nella terapia dei tumori compiuti dall'introduzione dell'immunoterapia, sono ancora molti i pazienti che non rispondono e non ne traggono alcun tipo di beneficio. Il sistema immunitario è infatti molto complesso e complesse sono le interazioni tra microambiente e cellule tumorali che possono portare all'insorgenza di resistenze primarie o secondarie. Tali processi ricoprono un grande interesse nell'ambito della ricerca con l'obiettivo di mettere in atto strategie volte a superare le resistenze, come per esempio combinazioni di checkpoint inhibitor o combinazioni di immunoterapici con la terapia convenzionale o target, in un contesto di terapia integrata della quale andrà compreso anche il giusto timing¹². La direzione ultima verso cui verosimilmente si andrà è quella dell'utilizzo dei farmaci oncologici sulla base di specifici quadri molecolari e mutazionali, indipendentemente dalle istologie dei singoli tumori, nell'ottica di caratterizzare approfonditamente ogni singolo paziente e di impostare la terapia più corretta per lo stesso, aumentandone il beneficio e riducendone al contempo la tossicità¹³.

Conflitto di interessi: tutti gli autori sono dipendenti di Bristol-Myers Squibb.

Bibliografia

1. Hazama S, Tamada K, Yamaguchi Y, Kawakami Y, Nagano H. Current status of immunotherapy against gastrointestinal cancers and its biomarkers: perspective for precision immunotherapy. *Ann Gastroenterol Surg* 2018; 2: 289-303.
2. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Ann Rev Immunol* 2011; 29: 235-71.
3. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-64.
4. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (suppl 8): viii6-9.
5. Hamid O, Carvajal RD. Anti-programmed death-1 and anti-programmed death-ligand 1 antibodies in cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 847-61.
6. FDA Approved Drug Product. Disponibile su: <https://bit.ly/2RjsDrQ> (ultimo accesso ottobre 2018).
7. Opdivo. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: <https://bit.ly/2Pb2Q3P> (ultimo accesso ottobre 2018).
8. Hoos A, Parmiani G, Hege K, et al.; Cancer Vaccine Clinical Trial Working Group. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J Immunother* 2007; 30: 1-15.
9. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al.; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-13.
10. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al.; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for

- diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): iv119-42.
11. Sangro B, Yau T, Hsu C, et al. Nivolumab in sorafenib-experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with or without chronic viral hepatitis: CheckMate 040 study. *J Hepatol* 2017; 66: S33-62.
 12. Kelderman S, Schumacher TN, Haanen JB. Acquired and intrinsic resistance in cancer immunotherapy. *Mol Oncol* 2014; 8: 1132-9.
 13. Martini N. L'oncologia modifica il proprio paradigma? La sfida dell'approvazione agnostica delle nuove terapie. *Recenti Prog Med* 2018; 109: 317-8.