

U tilizzo dei vaccini in oncologia

Michele Maio
Luana Calabrò
Arianna Burigo

U.O.C. Immunoterapia Oncologica
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

per il
**Network Italiano per la Bioterapia
dei Tumori**



INTRODUZIONE



L' oncologia è una disciplina medica in continua e rapida evoluzione grazie ai numerosi progressi che la ricerca scientifica sta compiendo nella cura dei tumori sia a livello pre-clinico che clinico. Oggi disponiamo di più opzioni terapeutiche che prevedono, in aggiunta alle **terapie convenzionali** di provata efficacia clinica (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia), nuovi approcci di **bioterapia dei tumori** derivati dalla conoscenza di molteplici meccanismi coinvolti nella trasformazione neoplastica e nella progressione di malattia. Tra le differenti strategie di bioterapia, attualmente utilizzate prevalentemente nell'ambito di studi clinici, la **vaccinoterapia**, altrimenti detta **immunoterapia attiva specifica**, rappresenta un trattamento che mira ad indirizzare l'attività del sistema immunitario del paziente affetto da cancro contro le proprie cellule tumorali. Tale approccio terapeutico,

largamente utilizzato in clinica, rappresenta un trattamento in continua evoluzione grazie alle sempre più approfondite conoscenze dei meccanismi immunologici che regolano l'interazione tumore-ospite, cioè l'interazione tra la malattia ed il sistema immunitario del paziente affetto da tumore.

Ci auguriamo che la lettura di queste pagine possa contribuire, insieme alle informazioni fornite dal personale medico curante, alla comprensione di una modalità terapeutica che può essere utilizzata come trattamento elettivo o in combinazione ad altre strategie terapeutiche, quali la chirurgia, la radioterapia e/o la chemioterapia, così da effettuare scelte davvero consapevoli nel percorso di cura.





Cos'è la **vaccinoterapia:**
è una strategia terapeutica
innovativa utilizzata nella terapia dei
tumori.

Come funziona: il vaccino “addestra”
il sistema immunitario del paziente a
riconoscere e combattere le cellule
tumorali con maggiore efficacia.

Quando si utilizza: nel caso dei
tumori la vaccinoterapia è una
strategia terapeutica di norma
utilizzata in presenza di malattia.

COS'E' LA VACCINOTERAPIA ANTI-TUMORALE?



La vaccinoterapia in oncologia non ha lo scopo di prevenire l'insorgenza del tumore bensì di curare i pazienti che ne sono già affetti, pertanto è più correttamente definita come “vaccinazione terapeutica”. Al contrario, la vaccinazione diretta contro agenti infettivi, ad esempio nel caso del vaccino anti-influenzale, è una modalità terapeutica intrapresa per prevenire la malattia. Solamente nel caso del carcinoma della cervice uterina e dell'epatocarcinoma il vaccino può essere impiegato, in ambito oncologico, con finalità preventiva proprio perché, in questi casi, agisce contro l'agente infettivo coinvolto nell'insorgenza di tali specifici tipi di tumore.

L'obiettivo principale della vaccinoterapia è di stimolare una risposta immunitaria anti-tumorale nel paziente affetto da cancro, tramite l'utilizzo di **antigeni tumorali** che vengono somministrati in forme diverse. Ciò significa che il sistema immunitario viene "addestrato" a rispondere e a combattere il tumore più efficacemente.



COME FUNZIONA?



Le cellule tumorali possono presentare sulla loro superficie alcune proteine o frammenti di proteine denominati **antigeni tumore-associati (TAA)** che possono essere riconosciuti come estranei da parte del sistema immunitario dell'**ospite**, stimolando quindi una specifica ed efficace risposta immunitaria diretta contro le stesse cellule tumorali che li esprimono. Tuttavia, il sistema immunitario, soprattutto nel corso della progressione neoplastica, non riesce sempre a riconoscere e distruggere le cellule neoplastiche per cause che dipendono:

- ✓ dalla capacità delle cellule neoplastiche di adattarsi ad un microambiente sfavorevole eludendo quindi la sorveglianza immunitaria;
- ✓ da alterazioni del sistema immune del paziente affetto da tumore.

Questo significa che il sistema immunitario non è sempre in grado di svolgere efficacemente la sua funzione, ovvero di eliminare le cellule tumorali, le quali possono continuare a crescere e a svilupparsi indisturbate con una conseguente progressione di malattia.

La vaccinoterapia agisce inducendo o aumentando il riconoscimento specifico delle cellule neoplastiche da parte del sistema immunitario del paziente affetto da tumore, rompendo questo stato di **“tolleranza immunologica”** indotto dal tumore, e generando risposte cellulari e/o anticorpali, dirette verso gli antigeni tumore-specifici, in grado di eliminare le cellule trasformate.

TIPI DI VACCINI UTILIZZATI IN CLINICA

vaccini anti-tumorali possono essere costituiti da **cellule tumorali autologhe** o **allogeniche**, **lisati cellulari**, **anticorpi anti-idiotipici**, **cellule dendritiche** caricate con **peptidi** (piccoli frammenti proteici) tumorali antigenici e/o **DNA**. Questi vaccini sono in genere somministrati insieme ad **adiuvanti**, cioè in associazione a sostanze che potenziano la risposta immunitaria.



APPLICAZIONE CLINICA DELLA VACCINOTERAPIA



Nell'ultimo decennio la maggior parte dei dati clinici relativi all'utilizzo della vaccinoterapia anti-tumorale è stata prodotta nel melanoma cutaneo. Questa neoplasia, per l'assenza di valide opzioni terapeutiche quando è metastatica e per l'approfondita conoscenza della immunobiologia delle cellule neoplastiche, rappresenta, infatti, il "modello" principale di sperimentazione clinica dei vaccini terapeutici. Peraltro, esperienze cliniche condotte inizialmente nel melanoma cutaneo sono frequentemente trasferite ad altre neoplasie umane di diverso **istotipo**. Differenti approcci di vaccinoterapia sono attualmente attivi, nell'ambito di **studi clinici di fase II o di fase III**, in pazienti affetti da melanoma cutaneo, tumore del

polmone, della prostata, del rene, della mammella, dell'ovaio e nelle neoplasie ematopoietiche. Peraltro, nuovi studi clinici sono in fase di attivazione per altri tumori.

Per un aggiornamento in tempo reale dei numerosi e crescenti studi clinici di vaccinoterapia antitumorale disponibili nelle diverse neoplasie si consiglia di consultare, tra gli altri, i seguenti siti web:

www.nibit.org (in fase di costruzione)

www.cancer.gov/clinicaltrials

www.eortc.be

www.corriere.it/cf/oncologico/cercasperimentazioni.cfm



MODALITA' DI SOMMINI- STRAZIONE DEL VACCINO

La via di somministrazione del vaccino dipende sostanzialmente dal tipo di vaccino utilizzato, tuttavia, nella maggior parte dei casi, la via intramuscolare, sottocutanea o intradermica è quella principalmente utilizzata.



QUANDO E A CHI PROPORRE LA VACCINOTERAPIA?



La vaccinoterapia può essere di norma utilizzata in tutte le fasi della malattia oncologica, dagli stadi iniziali fino alla malattia avanzata. Tuttavia, emerge sempre più chiaramente dall'esperienza clinica che per ottenere validi risultati terapeutici con la vaccinoterapia è necessaria un'accurata selezione dei pazienti. I punti critici possono schematicamente riassumersi in:

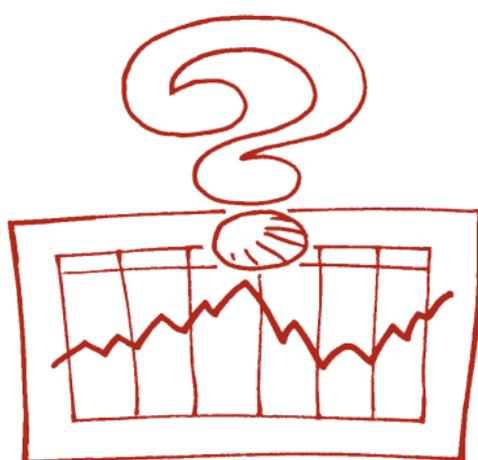
- ✓ **caratterizzazione biologica della lesione tumorale e delle caratteristiche immunologiche del paziente:** grazie a sofisticate tecniche di alta specializzazione, è possibile stabilire il **profilo genotipico, fenotipico ed immunologico** del tumore e/o

del paziente, che ne rende possibile da parte dell'oncologo l'inserimento nel trattamento più adeguato.

✓ **valutazione clinica ed identificazione del tempo ottimale per l'inizio della vaccinoterapia:**

i migliori candidati ad un trattamento di vaccinoterapia sono generalmente i pazienti che hanno un ridotto quantitativo di malattia o che non ne hanno evidenza clinica (ad es. dopo rimozione chirurgica del tumore o dopo remissione clinica del tumore in seguito a trattamento chemioterapico) ma con alto rischio di ripresa di malattia. Infatti, a differenza della chemioterapia il cui diretto effetto tumoricida si può osservare rapidamente, anche dopo 1-2 mesi di trattamento, la vaccinoterapia, in virtù del differente meccanismo di azione, necessita di un tempo più lungo, almeno 2-3 mesi, per stimolare il sistema immunitario del paziente

a combattere le cellule tumorali. Può pertanto accadere, nelle fasi iniziali della vaccinoterapia, di osservare un aumento delle lesioni tumorali in quanto il vaccino ha bisogno di ulteriore tempo per produrre i suoi effetti. È quindi critico identificare precisi stadi clinici nei quali intraprendere un trattamento di vaccinoterapia che viene spesso proposto in fase troppo avanzata di malattia.



STRATEGIA TERAPEUTICA



La vaccinoterapia si sta sempre più integrando nel percorso terapeutico complessivo del paziente oncologico, contribuendo a creare un **approccio terapeutico “multimodale”** che prevede l’utilizzo combinato o sequenziale di diverse strategie terapeutiche (es. chirurgia, radioterapia, chemioterapia).

Un esempio è rappresentato dalla recente attivazione di studi clinici che prevedono l’utilizzo di vaccini antitumorali dopo completa rimozione chirurgica della neoplasia seguita o meno da chemioterapia (es. nel tumore del polmone o nel melanoma cutaneo).

EFFETTI COLLATERALI



La vaccinoterapia è una modalità terapeutica mirata, cioè in grado di distruggere esclusivamente o prevalentemente le cellule tumorali, minimizzando quindi la tossicità sulle cellule sane. Pertanto, gli effetti collaterali relativi ad un trattamento di vaccinoterapia sono spesso poco rilevanti, hanno una durata limitata nel tempo e la loro comparsa ed intensità varia da soggetto a soggetto. Schematicamente essi possono essere suddivisi in locali e sistemici:

✓ **effetti collaterali locali:**

arrossamento cutaneo di diverso grado, prevalentemente nel punto di somministrazione del vaccino, talora

associato a prurito. E' in genere transitorio (2-3 giorni). Se persistente o di grado severo può essere praticata terapia con antistaminici e/o cortisonici.

✓ **effetti collaterali sistemici:**

a) sindrome simil-influenzale (febbre, cefalea, mialgie) che può essere efficacemente risolta con assunzione di paracetamolo;

b) reazioni allergiche di vario grado fino, molto raramente, allo shock anafilattico.

Quest'ultimo evento avverso si manifesta solitamente nelle fasi iniziali della somministrazione del vaccino.

Per questo motivo i pazienti in trattamento sono sottoposti ad attento monitoraggio dei parametri funzionali (es. pressione arteriosa, battito cardiaco, temperatura corporea, ecc.) durante il trattamento stesso, al fine di garantire una immediata gestione ed un adeguato trattamento di eventuali effetti collaterali che potrebbero insorgere.

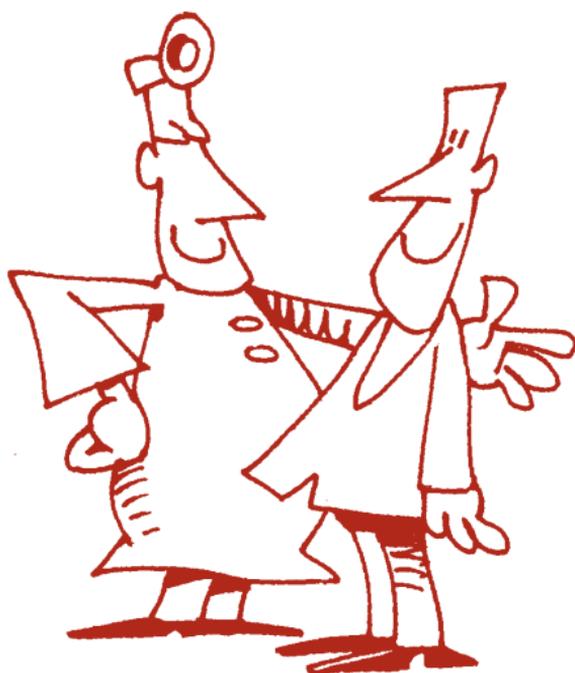
CONCLUSIONI



I risultati fino ad oggi ottenuti con la vaccinazione terapeutica dei tumori nell'ambito di studi clinici sono promettenti, e suggeriscono fortemente che in un prossimo futuro l'identificazione di nuovi antigeni tumorali e di metodologie di vaccinazione più efficaci la renderanno un trattamento standard in molte neoplasie, sia singolarmente che in associazione ad altre modalità terapeutiche.

Ci auguriamo che questo opuscolo abbia fornito alcuni chiarimenti su un approccio terapeutico emergente nella cura dei tumori di cui spesso si sente parlare, ma rispetto al quale l'informazione è spesso parziale e

non sempre corretta. Questo libretto non vuole sostituirsi in alcun modo al rapporto medico-paziente, intende piuttosto divenire un utile complemento in tale relazione che riteniamo di fondamentale importanza. Vi invitiamo pertanto a discutere con il vostro oncologo di riferimento eventuali dubbi o curiosità che ancora sentiate di avere.



GLOSSARIO

Adiuvante: sostanza che conferisce all'antigene una maggiore capacità di stimolare nell'ospite risposte immuni di tipo protettivo.

Anticorpi anti-idiotipici: anticorpi in grado di mimare un TAA espresso nelle cellule tumorali.

Antigene tumore associato (TAA): molecola espressa esclusivamente o prevalentemente sulle cellule tumorali in grado di suscitare o potenziare una risposta immunitaria (anticorpi e/o cellule) in grado di reagire contro di essa.

Antigene tumorale: molecola riconosciuta come estranea dal sistema immunitario dell'ospite e che stimola una risposta immunitaria diretta contro di essa.

Approccio terapeutico multimodale: valutazione dei diversi approcci terapeutici disponibili (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, ormonoterapia, immunoterapia) da utilizzare sequenzialmente o in combinazione.

Bioterapia dei tumori: cura dei tumori mediante l'utilizzo di agenti terapeutici non chemioterapici.

Cellule tumorali allogene: cellule tumorali appartenenti ad un altro individuo della stesse specie.

Cellule tumorali autologhe: cellule

tumorali appartenenti allo stesso individuo.

Cellule dendritiche: classe di cellule del sistema immunitario.

DNA: è il patrimonio genetico di un individuo.

Immunoterapia attiva specifica: vedi vaccinoterapia.

Istotipo: tipo di cellule presenti in un determinato tessuto.

Lisati cellulari: sostanze ottenute per lisi cellulare utilizzate per uso terapeutico.

Ospite: persona affetta dalla malattia.

Peptide: frammento di proteina.

Profilo fenotipico: insieme delle caratteristiche fisiche, biochimiche e fisiologiche di un individuo, determinate geneticamente e per influenza dell'ambiente.

Profilo genotipico: costituzione genetica globale di un individuo.

Profilo immunologico: quadro comprendente le caratteristiche dell'organismo in termini di risposta agli stimoli antigenici e gli aspetti fisico-chimici dei fenomeni immunitari.

Studio clinico di fase II: è uno studio che ha lo scopo di valutare l'attività e definire con maggiore accuratezza la sicurezza del nuovo trattamento nelle diverse patologie tumorali.

Studio clinico di Fase III: è una sperimentazione condotta su un grande

numero di pazienti, destinata a determinare se una nuova terapia sia più efficace (oppure simile, ma con minore tossicità) rispetto alla cura standard. Solo le terapie che riescono a raggiungere gli obiettivi stabiliti dalle fasi I e II arrivano ad essere sperimentate in questa fase.

Terapia convenzionale: è la terapia migliore attualmente a disposizione per una specifica patologia.

Tolleranza immunologica: mancata reattività specifica dei tessuti linfoidei nei confronti di un determinato antigene, capace in altre circostanze di indurre un'immunità umorale o cellulare.

Vaccinoterapia: tipo di trattamento che utilizza una sostanza o un gruppo di sostanze per stimolare il sistema immunitario a combattere le cellule tumorali.



Questo opuscolo è stato realizzato grazie a:



NIBIT - NETWORK ITALIANO PER LA BIOTERAPIA DEI TUMORI

c/o U.O.C. Immunoterapia Oncologica
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Viale Bracci, 16 - 53100 - SIENA

www.nibit.org

Banca Monte dei Paschi di Siena - Agenzia n. 4
c/c 429120 Abi 01030 - Cab 14299 - CIN M

Il NIBIT è una rete cooperativa che raggruppa e coordina l'attività dei diversi gruppi che, in Italia, si occupano di bioterapia dei tumori. Dal 2006 il NIBIT si è costituito come Associazione senza scopo di lucro svolgendo una attività di promozione e di sviluppo clinico di nuove e più efficaci strategie di bioterapia delle neoplasie maligne. In particolare, il NIBIT ha lo scopo di:

- a) favorire e sviluppare l'interazione scientifica, professionale ed operativa tra professionisti di vari settori (accademia, industria, agenzie regolatorie) coinvolti nella bioterapia dei tumori;
- b) mettere a punto e condurre studi clinici di bioterapia dei tumori;
- c) sviluppare iniziative tese ad indirizzare ed informare i pazienti oncologici su trials clinici attivi nel network.

Si ringraziano, per i suggerimenti forniti alla realizzazione di questo libretto, i membri del consiglio Direttivo del NIBIT:

Giorgio Parmiani (Presidente), **Michele Maio** (Segretario/Tesoriere), **Paolo Antonio Ascierio**, **Filippo Belardelli**, **Roberto Camerini**, **Mario Paolo Colombo**, **Paola Queirolo**, **Ruggero Ridolfi**, **Vincenzo Russo**

Se avete trovato utile questo opuscolo, potete aiutarci a realizzarne altri con un contributo a:



**Fondazione
Federico Calabresi Onlus**
Via Angelo Brunetti 54 - 00186 Roma
fond.f.calabresi@inwind.it
Cell. 349/3163072

Bollettino c/c postale 60171311

***Banca Intesa San Paolo
Via di Propaganda
00186 Roma
IBAN
IT76 X030 6905 0406 2501 5066 047***

**Progetto grafico, impaginazione
e illustrazioni: *ORIGINE***

© 2008 Forum Service Editore s.c. a r.l.
Via Martin Piaggio 17/6 - 16122 Genova

**E' possibile stampare le Guide
in formato Pdf dal sito
<http://www.accmed.org/ffc>**

Opuscoli pubblicati:

“Combattere il dolore per combattere senza il dolore”

E. Arcuri

“Consigli alimentari durante il trattamento oncologico”

M. Antimi, A. M. Vanni

“Quello che è importante sapere sul carcinoma del colon-retto”

G. Mustacchi, R. Ceccherini

“Ipertrofia prostatica benigna: guida per il paziente”

M. Lamartina, M. Rizzo, G. B. Ingargiola, M. Pavone Macaluso

“Trapianto di midollo osseo o di cellule staminali periferiche”

M. Vignetti, A. P. Iori

“La dieta nel paziente con insufficienza renale cronica”

B. Cianciaruso, A. Capuano, A. Nastasi

“Chemioterapia... se la conosci, non la temi”

T. Gamucci, S. De Marco

“Sopravvivere al cancro infantile. Tutto è bene quel che finisce bene”

J. E. W. M. Van Dongen - Melman

“Mieloma Multiplo”

A. Nozza, A. Santoro

“Neoplasie del colon-retto. Una terapia per ogni paziente”

G. Beretta, R. Labianca, A. Sobrero

“Occhio... alla bocca”

F. Cianfriglia, A. Lattanzi

“Occhio a quel neo che cresce!”

I. Stanganelli

“Tumori e AIDS: prevenzione e terapia”

G.D. Vultaggio, U. Tirelli

“La terapia ormonale nel carcinoma mammario”

Giovanna Masci, Armando Santoro

“Il tumore del pancreas”

Roberto Labianca, Giordano D. Beretta, Alberto Zaniboni, Luigina Rota

“I tumori dei giovani adulti - La mammella”

Eugenio Cammilluzzi, Antonio Maria Alberti et al.

“Perché devo smettere di fumare?”

Massimo Pasquini, Cora N. Sternberg

“Perché proprio a me? - Come affrontare il disagio emotivo quando si ha un tumore”

Barbara Barcaccia, Teresa Gamucci

“Nausea e vomito da chemioterapia: cosa fare?”

Sonia Fatigoni, Mara Picciafuoco, Fausto Roila

“Un aiuto al paziente con reazioni cutanee in corso di terapia con Cetuximab”

Olga Martelli, Andrea Mancuso, Samantha Marenda, Roberto Labianca

*Finito di stampare nel mese di febbraio 2008
dalla Pubblimax srl - Roma*