



Immunoterapia: nuovo approccio al tumore

Autore : Anna Ucchesu

Data: 04/11/2018

La sfida di sempre è combattere il tumore affinando nuove tecniche chirurgiche e farmacologiche, e se un'opzione fosse quella di potenziare i meccanismi di difesa che l'organismo ha in dotazione?

I passi da gigante che la terapia del tumore ha fatto in questi anni sono dovuti alla prevenzione che individua sempre nuovi marker tumorali per una diagnosi precoce, alla chirurgia che ha sviluppato metodiche sempre più precise per ridurre gli effetti



devastanti delle amputazioni chirurgiche (quadrantectomia del tumore al seno al posto della mastectomia radicale), ai protocolli chemioterapici meno debilitanti, alla radioterapia mirata. Un nuovo orizzonte si è aperto con la constatazione che un'arma in più per combattere il cancro la si può avere potenziando il sistema immunitario, lo stesso che l'organismo mette in atto quando viene in contatto con agenti estranei potenzialmente dannosi. **Immunoterapia: nuovo approccio al tumore?** Scoprilò in questo articolo.

Sistema immunitario

Il sistema immunitario rappresenta il **meccanismo di difesa dell'organismo** nei confronti di possibili pericoli sia esterni che interni. Il sistema immunitario è un sistema complesso in grado di riconoscere le cellule del proprio organismo e distinguerle da cellule estranee.

Il **meccanismo di difesa** contro agenti estranei, attuato dal sistema immunitario, si realizza attraverso due sistemi:

- **immunità aspecifica:** è presente alla nascita, rappresenta la prima barriera difensiva dell'organismo, agisce in tempi rapidi ma indiscriminatamente nei confronti di un numero elevato di agenti estranei, non necessita di un contatto precedente, ha efficacia limitata. È costituita da:
 - **barriere esterne:** pelle (riveste il nostro corpo), mucose (ricoprono gli orifizi dell'organismo che mettono in contatto il mondo esterno con l'interno del nostro corpo quali bocca, naso, ano, vagina), secrezioni (sudore, secrezione nasale e lacrimale, saliva, succhi gastrici);
 - **produzione di molecole** (interferoni e interleuchine) prodotti dai macrofagi;
 - **sistemi di difesa** (infiammazione, febbre) che si attivano quando un agente potenzialmente dannoso riesce a superare le barriere esterne;
- **immunità specifica:** è condizionata dall'incontro dell'agente patogeno col nostro organismo e si manifesta al contatto successivo. Ha tempi d'azione più lunghi rispetto all'immunità aspecifica, ma presenta un'efficacia maggiore. È un'azione specifica nei confronti di un determinato agente estraneo. Si distingue in:
 - **immunità mediata da cellule** (macrofagi, linfociti B, linfociti T): distruggono cellule alterate, tumorali o infettate da agenti estranei. Tra queste ci sono le cellule T che mantengono la memoria immunitaria (immunizzazione);
 - **immunità mediata da anticorpi** che determina la produzione di



diverse classi di anticorpi: IgG (le più numerose, vengono prodotte dopo un certo periodo di tempo dal contatto con la sostanza), IgM (sono i primi anticorpi prodotti), IgA (si trovano nel latte materno, nella saliva, nelle secrezioni urogenitali, nasali e lacrimali), IgE, IgD. Gli anticorpi prodotti sono specifici per un determinato agente.

Il contatto con una sostanza estranea determina la produzione di **anticorpi specifici** per quel determinato agente e l'attivazione di cellule che mantengono la memoria immunitaria. A seguito a un successivo contatto con lo stesso agente, le cellule deputate alla memoria immunitaria vengono indotte a produrre anticorpi.

Il sistema immunitario potrebbe quindi essere utilizzato per combattere le neoplasie. Questo nuovo approccio terapeutico, rappresentato dall'**immunoterapia oncologica**, è totalmente diverso rispetto ai trattamenti classici, infatti non agisce direttamente sul tumore ma va a potenziare il sistema immunitario contro le cellule neoplastiche.

Immunoterapia oncologica

La **terapia del tumore** opera su più fronti (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) intervenendo sul tumore allo scopo di eliminarlo. L'**immunoterapia oncologica** non agisce direttamente sul tumore ma sul sistema immunitario stimolandolo a eliminare le cellule oncogene.

La scoperta che alcuni tumori presentano antigeni, ha indotto a indirizzare la ricerca verso trattamenti mirati a **eliminare il tumore**, cioè la possibilità che il nostro sistema immunitario si attivi contro lo sviluppo cellulare tumorale. Tuttavia, si è evidenziato che mentre in alcuni casi le cellule anomale determinano una risposta immunitaria con conseguente distruzione del tumore, non sempre si verifica questo e le cellule tumorali riescono a sfuggire al controllo del sistema immunitario e a moltiplicarsi.

Risulta evidente che il tumore mette in atto strategie per eludere il sistema immunitario dell'ospite anche in assenza di deficit immunitario. Pertanto, vi è un'interazione particolare tra sistema immunitario e cellule neoplastiche, definito **immunoediting**, che ipotizza tre possibili fasi:

- il sistema immunitario elimina completamente le cellule con trasformazione neoplastica;
- si instaura un equilibrio tra il sistema immunitario che interviene eliminando le cellule anomale e il tumore che può alternare fasi di quiescenza a periodi di



intensa replicazione. In questa fase le cellule tumorali selezionano varianti con elevata probabilità di sopravvivenza;

- **evasione:** proliferazione di cellule tumorali in grado di sopravvivere al sistema immunitario e conseguente invasione neoplastica maligna.

I meccanismi che inducono il fallimento del **meccanismo difensivo** del sistema immunitario possono essere dovuti:

- al tumore: assenza di caratteristiche che inducano una **risposta immunitaria**, produzione di sostanze che sopprimano le difese dell'organismo;
- all'ospite: squilibrio tra sistema immunitario e cellule tumorali con sopraffazione da parte di queste ultime.

L'**immunoterapia oncologica** mira, attraverso l'**inibizione dei checkpoint inibitor** (molecole prodotte dal tumore che permettono di eludere il sistema immunitario), a impedire che le cellule neoplastiche sfuggano al controllo del sistema immunitario.

Il **trattamento immunoterapico** si avvale di:

- un **approccio passivo:** anticorpi o linfociti attivati vengono prodotti e successivamente somministrati al soggetto affetto da tumore;
- un **approccio attivo:** viene indotta nel paziente una risposta immunitaria antitumorale specifica attraverso la somministrazione di vaccini, l'utilizzo di inibitori dei checkpoint o di virus oncolitici.

Il **trattamento immunoterapico** non mostra nell'immediato i suoi effetti, a differenza della chemioterapia. Infatti, il farmaco somministrato necessita di tempo per attivare il sistema immunitario e gli effetti possono rendersi evidenti anche dopo cinque mesi. In un primo momento può addirittura manifestarsi un aumento della massa tumorale che tenderà però a ridursi in un secondo tempo in relazione all'attivazione del sistema immunitario.

Tuttavia, gli effetti tendono a rimanere nel tempo, non si realizza una **resistenza ai farmaci** (può accadere con la chemioterapia) e anche in presenza di progressione di malattia, questa avrà un decorso più lento.

I **farmaci immunoterapici** attualmente più utilizzati sono gli **anticorpi monoclonali** (ipilimumab, nivolumab), trovano applicazione nel trattamento del melanoma, del tumore polmonare non a piccole cellule, del tumore del colon-retto, del tumore a cellule chiare del rene, del tumore uroteliale della vescica e in forme particolari di carcinoma mammario. La terapia viene effettuata in ospedale in regime di day



hospital.

Immunoterapia oncologica: effetti collaterali

La somministrazione di farmaci immunoterapici non è esente da possibili effetti collaterali conseguenti alla stimolazione immunitaria che può innescare una **reazione autoimmune**. I sintomi possono presentarsi in maniera subdola e aspecifica anche a distanza di tempo dalla fine del trattamento e presentano gravità variabile.

Gli **effetti collaterali** dell'immunoterapia oncologica, oltre a sintomi di carattere generale quali facile affaticabilità, mancanza d'appetito, dolori muscolari e alle articolazioni, sono dovuti a una reazione autoimmunitaria e interessano:

- la cute: è presente **prurito** intenso che talvolta si accompagna a eruzione cutanea, comparsa di macchie biancastre (vitiligine);
- le mucose: secchezza della gola e scarsa **lacrimazione** possono presentarsi saltuariamente oppure nell'ambito di una reazione autoimmune nei confronti delle ghiandole salivari e lacrimali (**sindrome di Sjogren**);
- l'**apparato gastrointestinale** con diarrea e/o dolori addominali, perdite ematiche nelle feci, febbre, coliti. Gli esami ematochimici possono mostrare alterazione degli indici di funzionalità pancreatica ed epatica. Raramente può verificarsi un'epatite autoimmune;
- l'**apparato endocrino**: si ha interessamento della tiroide con quadri di **ipotiroidismo** (trattato con terapia sostitutiva) o ipertiroidismo transitorio che evolve in un ipotiroidismo. Raramente si ha un danno a carico dell'ipofisi (ghiandola localizzata nel cervello che presiede al funzionamento del sistema ghiandolare dell'organismo), i sintomi possono essere aspecifici (stanchezza), o focalizzati su una ghiandola deficitaria, la diagnosi si effettua con la RMN;
- anche i surreni possono essere interessati (**iposurrenalismo**) con un quadro clinico dovuto alla ridotta produzione di ormoni corticosteroidi (ipotensione arteriosa, predisposizione alle infezioni, ridotta tolleranza dell'organismo allo stress);
- l'**apparato respiratorio**: polmonite autoimmune;
- l'**apparato renale**: raramente si evidenzia un aumento della creatinina (indice di funzionalità renale) solitamente asintomatica;
- l'**apparato nervoso**: raramente può manifestarsi una neuropatia sensitiva e motoria periferica con alterata sensibilità e deficit motori agli arti superiori e inferiori.

Gli effetti collaterali conseguenti alla tossicità immunomediata possono presentarsi sia



durante il trattamento che a distanza di tempo dalla soppressione, pertanto risulta di fondamentale importanza che il paziente venga monitorato anche sotto questo profilo per poter intervenire precocemente.

L'immunoterapia oncologica, che la ricerca tende a rendere personalizzata in base al tumore, alle caratteristiche del **paziente** e dell'efficienza del suo sistema immunitario, rappresenta un nuovo approccio al tumore che si affianca e non si sostituisce ai sistemi esistenti.