

L'immunoterapia in oncologia

Patrizia Giannatempo

Oncologo Medico, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

video

<http://bit.ly/ImmunoterapiaInOncologia>



Immunotherapy in oncology

Summary. Immunotherapy, and in particular the immune-checkpoint inhibitors, represent a new pillar in cancer therapy. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4), Programmed Death 1 (PD-1)/Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) checkpoint inhibitors have been showed to have a relevant clinical value in a large number of solid tumors, leading to an improvement of progression free survival and overall survival in comparison to standard chemotherapy. Safety analysis showed that immunotherapy is well-tolerated and the most common side effects are usually manageable. Moreover, several trials reports a better quality of life in patients treated with immunotherapy compared to patients treated with standard chemotherapy. However, across different solid tumors, the immune-checkpoint inhibitors efficacy is limited to a relative small number of patients and for this reason, the identification of positive or negative predictive biomarkers represents an urgent need. In this review, we summarize the latest evidence on the mechanism of action, role, potential predictive biomarkers and safety of immunotherapy in patients with cancer.

Meccanismo d'azione di immunoterapia

Il sistema immunitario svolge un ruolo vitale nel regolare la crescita dei tumori. Alcuni tipi di risposte infiammatorie possono promuovere la crescita del tumore, mentre una risposta immunitaria adattativa specifica nei suoi confronti può potenzialmente eliminare il tumore stesso. Le neoplasie maligne hanno la capacità di eludere il sistema immunitario, proliferare e metastatizzare. **L'obiettivo dell'immunoterapia è quello di sfruttare la specificità e la memoria a lungo termine della risposta immunitaria adattativa per ottenere una regressione tumorale duratura e una possibile cura, anche se, a oggi, questo è stato ottenuto solo in un piccolo sottogruppo di pazienti.**

Sono stati studiati diversi approcci all'immunoterapia (Fig. 1). Questi includono la somministrazione di citochine esogene o di vaccini terapeutici per aumentare la frequenza delle cellule T tumore-specifiche, il trasferimento adottivo di cellule effettrici tumore-specifiche e, più recentemente, l'applicazione di una varietà di inibitori dei checkpoint immunitari e agonisti della co-stimolazione dei recettori per superare i meccanismi immunosoppressivi indotti dal tumore (vedi paragrafo successivo). Alcuni approcci hanno avuto più successo di altri per ragioni che stanno diventando evidenti

e queste osservazioni hanno portato a un eccitante risveglio nella ricerca clinica per sviluppare strategie immunoterapeutiche più efficaci.

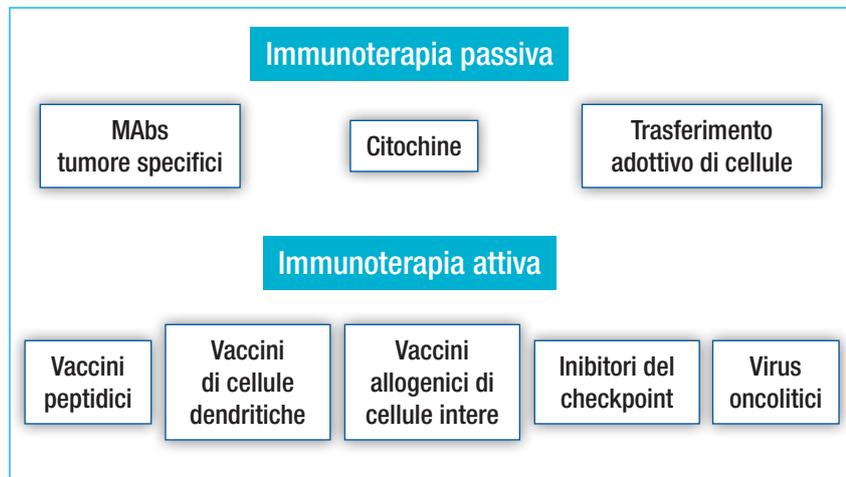
Da tempo infatti sappiamo che il sistema immunitario e le cellule maligne coesistono spesso in un equilibrio dinamico, e la complessa interazione tra tumore in crescita e sistema immunitario può determinare il decorso della malattia (Fig. 2) ¹. I tumori devono sviluppare la capacità di eludere il sistema immunitario per proliferare e metastatizzare. **La teoria della sorveglianza immunitaria suggerisce che il sistema immunitario è proattivamente in grado di eliminare le cellule anormali e prevenire la formazione del cancro nel corpo.** Gli studi hanno dimostrato che i pazienti con funzione immunitaria compromessa o soppressa sono esposti ad aumentato rischio di sviluppare il cancro ². Inoltre, anche se controverso, l'uso di agenti immunosoppressivi è stato associato a un aumento dell'incidenza di alcuni tumori. Chiaramente la risposta immunitaria adattativa è in grado di controllare la crescita di alcuni tumori, come evidenziato dall'osservazione che la presenza di linfociti infiltranti il tumore (TIL) spesso è associata a una sopravvivenza maggiore (OS) ³. Tuttavia, il sistema immunitario è reso meno efficace con la crescita dei tumori.

Il processo di immunoeediting del cancro è

un processo dinamico avviato dalle cellule tumorali in risposta all'immunosorveglianza del sistema immunitario; esso può essere concettualizzato da un movimento alternato che bilancia la protezione immunitaria con l'evasione immunitaria ⁴. **L'immunoeediting del cancro comprende tre fasi: eliminazione, equilibrio e fuga.** Nella fase di eliminazione le cellule tumorali sono identificate e distrutte efficacemente dal sistema immunitario. Nella fase di equilibrio il sistema immunitario non è in grado di eliminare completamente tutte le cellule tumorali, ma è in grado di controllare o prevenire ulteriori crescite. Nella fase di fuga il sistema immunitario non è in grado di eliminare e controllare la crescita del tumore perché le cellule tumorali si sono evolute sotto la pressione selettiva del sistema immunitario e quelle cellule che hanno acquisito la capacità di sopprimere o eludere la risposta immunitaria continuano a proliferare e a diffondersi (Fig. 2). **L'obiettivo dell'immunoterapia del cancro è quello di potenziare o ripristinare la capacità del sistema immunitario di rilevare e distruggere le cellule tumorali superando i meccanismi con cui i tumori eludono e sopprimono la risposta immunitaria; in sostanza l'immunoterapia sposta l'equilibrio in favore della protezione immunitaria.** I segni distintivi della rispo-

FIGURA 1.

Gli approcci immunoterapici del cancro sono classificati in attivi e passivi (da Papaioannou NE, Beniata OV, Vitsos P, Tsitsilonis O, Samara S. *Harnessing the immune system to improve cancer therapy. Ann Transl Med* 2016;4:261, mod.).



sta immunitaria adattiva sono la specificità e la memoria a lungo termine, che, quando presenti, possono portare a risposte terapeutiche durature.

L'approccio tradizionale all'immunoterapia è stato quello di aumentare il numero delle cellule T tumorali specifiche attraverso la somministrazione di vaccini tumorali, citochine come l'interleuchina (IL)-2 e il trasferimento adottivo di TIL. Nell'ultimo decennio, gli sforzi per migliorare la presentazione degli antigeni tumorali al siste-

ma immunitario si sono concentrati sulle cellule presentanti l'antigene (APC), come le cellule dendritiche mieloidi (DC). Un altro approccio che è stato studiato consiste nell'innescare l'attivazione immunitaria innata e l'infiammazione nel microambiente tumorale con agenti come gli interferoni di tipo 1 (IFN) e agonisti del recettore Toll-like (TLR).

Più recentemente, grazie a una migliore comprensione dei meccanismi di regolazione immunitaria, mediata dall'anti-

gene associato ai linfociti T citotossici 4 (CTLA-4), dal ligando di morte cellulare programmata 1 (PDL-1), dall'indoleammina-2,3-diossigenasi (IDO), dalle cellule T regolatorie (Treg) e dalle cellule soppressive derivate da mieloidi (MDSC), si è assistito allo sviluppo di agenti in grado di modulare i cosiddetti "checkpoint immunitari" e di nuove strategie per esaurire le Treg e le MDSC (Fig. 3). Gli inibitori dei checkpoint immunitari hanno generato entusiasmo perché questi agenti sembrano superare gli stessi meccanismi che i tumori mettono in atto per sopprimere la risposta immunitaria antitumorale. Alcune di queste modalità sono state testate clinicamente per decenni, mentre altre sono nuove, e anche alcune delle strategie più vecchie sono state rivisitate con nuove applicazioni basate sulla nostra attuale comprensione dell'immuno-oncologia.

Inibitori di checkpoint immunitario

Numerose vie segnalatorie inibitorie del sistema immunitario sono utilizzate per mantenere l'auto-tolleranza e l'omeostasi: le molecole coinvolte in tali vie sono definite collettivamente checkpoint immunitari. Il ruolo primario dei checkpoint immunitari è proteggere i tessuti dai danni quando il sistema immunitario risponde ai patogeni e mantenere la tolleranza agli auto-antigeni (cioè prevenire l'autoimmunità). Questo è principalmente ottenuto regolando la funzione di attivazione o quella effettrice delle cellule T. Un numero crescente di prove dimostra che un meccanismo primario attraverso il quale i tumori sfuggono al sistema immunitario è l'ingaggio di checkpoint immunitari. Ciò ha stimolato lo sviluppo di molti nuovi agenti capaci di modularli o, viceversa, in grado di modulare recettori co-stimolatori della risposta immunitaria.

Il primo recettore checkpoint che è stato studiato e testato con successo come bersaglio di una immunoterapia è CTLA-4⁵. Esso è espresso su cellule T attivate e la sua funzione primaria è quella di down-regolare l'estensione dell'attivazione dei linfociti T contrastando il segnale co-stimolatorio erogato da CD28⁶. Sia CTLA-4 sia CD28 condividono gli stessi ligandi, CD80 (noto anche

FIGURA 2.

Le tre fasi del processo di immunoeediting del cancro (da Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. *The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity* 2004;21:137-48).

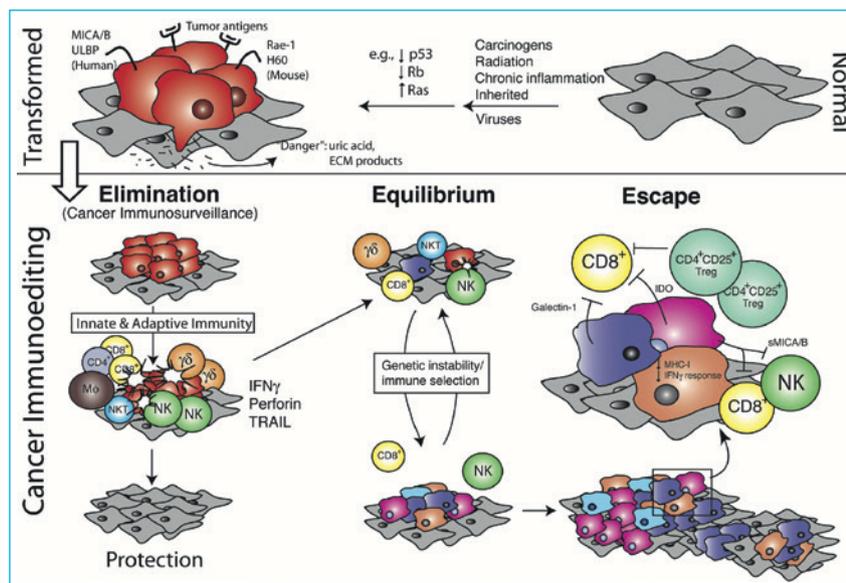
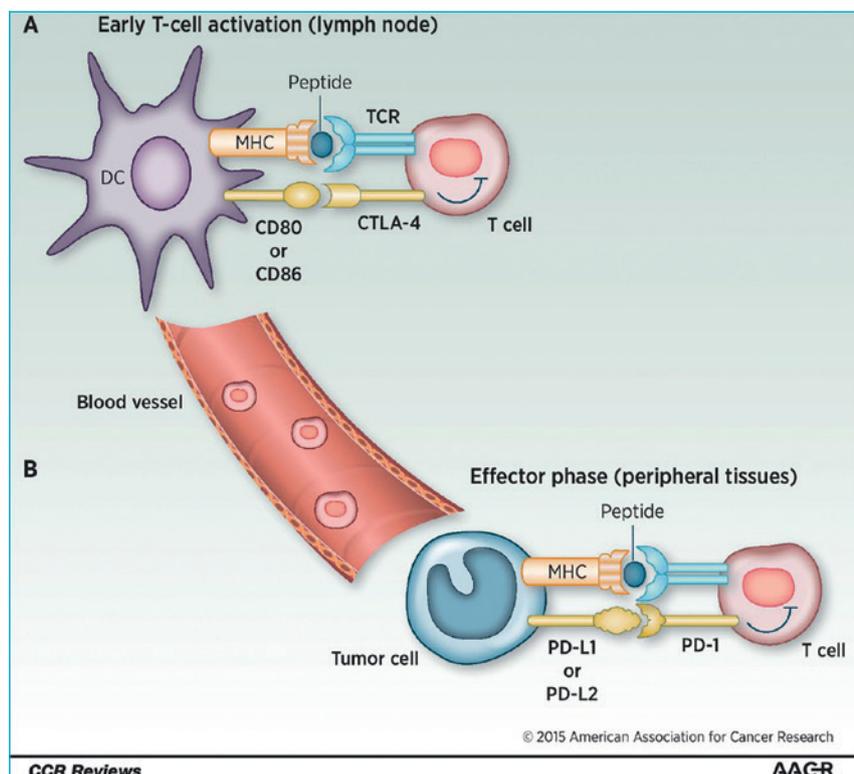


FIGURA 3.

CTLA-4 and PD-1/PD-L1 checkpoint blockade. A, after antigen recognition occurs, CTLA-4 expressed on T cells at the time of the initial response to antigen binds to B7.1 (CD80) and B7.2 (CD86) and regulates the early stage of T-cell activation by inhibiting PI3K signaling, binding phosphatases SHP-2 and PP2A, and blocking microcluster formation. B, PD-1 expressed on activated T cells binds to PD-L1 (B7-H1/CD274) and PD-L2 (B7-CD/CD273), thus limiting T-cell activation in peripheral tissue after inflammatory response by recruiting inhibitory phosphatase SHP-2, decreasing expression of antiapoptotic protein BCL-XL, and inhibiting PI3K/AKT (by permission from the American Association for Cancer Research: Anagnostou VK, Brahmer JR. *Cancer immunotherapy: a future paradigm shift in the treatment of non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res.* 2015 Mar 1;21(5):976-84. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1187).



come B7.1) e CD86 (noto anche come B7.2); tuttavia, CTLA-4 ha un'affinità più elevata per questi ligandi e pertanto supera CD28 per il legame con il ligando, attenuando e limitando così la risposta delle cellule T⁶. Il ruolo critico di CTLA-4 nel mantenere l'attivazione delle cellule T sotto controllo è dimostrato dal fenotipo di iperattivazione immunitaria sistemica letale di topi knockout CTLA-4. Ipilimumab, un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4, è stato il primo inibitore di un checkpoint immunitario a ricevere l'approvazione della FDA per il trattamento del melanoma avanzato. Tremelimumab, un altro anticorpo monoclonale anti-CTLA-4, è in fase di sviluppo II in una varietà di tumori solidi. Questi anticorpi si legano a CTLA-4 e bloccano il suo segnale immunosoppressivo. Di conseguenza, le cellule T attivate, incluse

quelle attivate dagli antigeni tumorali, possono continuare a proliferare, produrre citochine ed esercitare le loro funzioni effettrici citotossiche nel microambiente tumorale. Questo a volte può portare a eventi avversi indesiderati correlati al sistema immunitario causati da una reazione autoimmune ai tessuti normali.

Successivamente sono stati studiati e testati un altro recettore di checkpoint immunitari, il recettore di morte programmata 1 (PD1) e i suoi ligandi, il ligando di morte cellulare programmato 1 (PD-L1) e il ligando di morte cellulare programmato 2 (PD-L2)⁵. Analogamente a CTLA-4, PD-1 gioca un ruolo chiave nel regolare e mantenere l'equilibrio tra l'attivazione delle cellule T e la tolleranza immunitaria. A differenza di CTLA-4, tuttavia, PD-1 è ampia-

mente espresso e può essere trovato, oltre che sulla superficie delle cellule T, anche su quella delle cellule B e NK⁷. Mentre CTLA-4 regola principalmente l'attivazione delle cellule T nei tessuti linfatici, il ruolo principale di PD-1 è di limitare l'attività delle cellule T nei tessuti periferici durante una risposta immunitaria cellulo-mediata o infiammatoria. I tumori possono sfruttare questo checkpoint e rendere i TIL, in particolare le CTL e le cellule NK, incapaci di uccidere. Il ligando PD-L1 è comunemente sovraregolato su diversi tumori solidi umani, tra cui il melanoma, il polmone e i tumori ovarici. Diversi farmaci anti-PD1/anti-PD-L1, tra cui atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab e durvalumab, sono in varie fasi di sviluppo clinico e/o approvati per determinati tipi tumorali.

Effetti collaterali da immunoterapia

La nuova classe di farmaci inibitori dei checkpoint immunitari è generalmente ben tollerata, ma presenta un profilo di sicurezza nuovo rispetto alle terapie antitumorali con cui si è finora confrontata la classe medica. Il riconoscimento tempestivo degli eventi avversi e la loro adeguata gestione è fondamentale per l'esito stesso della terapia.

Gli eventi avversi correlati al trattamento immunoterapico (irAE) sono tossicità causate da un'attivazione non specifica del sistema immunitario e possono interessare tutti gli organi (Fig. 4). Le tossicità di grado ≥ 3 si verificano nel 43% dei pazienti che assumono ipilimumab e $\leq 20\%$ assumendo agenti PD-1/PD-L1. Vi è una significativa variazione di incidenza e gravità delle tossicità a seconda della patologia oncologica di base⁸.

Alcuni dei meccanismi che sono alla base dello sviluppo della tossicità autoimmune – in particolare quelli guidati dall'attività delle cellule TCD8 positive – si sovrappongono a quelli responsabili degli effetti terapeutici dei farmaci. Tuttavia, l'esatta patogenesi della tossicità immunitaria non è chiara e molte altre cellule infiammatorie, come i linfociti Th17 sono coinvolte⁹.

Gli irAE cutanei, intestinali, endocrini, polmonari e muscoloscheletrici sono relativamente comuni, mentre gli irAE cardiovascolari, ematologici, renali, neurologici

FIGURA 4.

Eventi avversi rappresentativi correlati all'immunità osservati con bloccanti del checkpoint immunitario (da Lee Ventola C. *Cancer Immunotherapy, Part 2: Efficacy, Safety, and Other Clinical Considerations. P&T 2017;42:452-63, mod.*).



e oftalmologici sono ben riconosciuti, ma si verificano molto meno frequentemente (Tab. I). Poiché gli irAE che mettono in pericolo la vita dei pazienti sono rari e possono mimare altre condizioni più note, c'è una crescente consapevolezza della necessità di educare sia l'oncologo sia le comunità dei medici di medicina generale nel riconoscere e trattare adeguatamente e tempestivamente questi irAE.

Gli eventi avversi immuno-correlati pos-

sono avere un inizio ritardato e una durata prolungata rispetto agli eventi avversi derivanti dalla chemioterapia, in parte a causa di differenze farmacodinamiche. Pertanto, i medici devono rimanere vigili sulle diverse presentazioni cliniche degli irAE e sulla possibilità che i pazienti possano presentarsi con irAE in ritardo nel corso del trattamento e – in alcuni casi – mesi o addirittura anni dopo la sospensione del trattamento.

È fondamentale informare sempre l'oncologo di riferimento di eventuali eventi avversi riferiti da un paziente e confrontarsi con l'oncologo sulla loro gestione.

La selezione dei pazienti – I biomarcatori

Recenti dati pubblicati hanno chiaramente indicato che l'immunoterapia (anticorpi anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1) rappresenta un'importante opzione terapeutica per i pazienti con melanoma, tumore a non a piccole cellule del polmone, tumore del colon, tumore a cellule chiare del rene e tumore uroteliale della vescica. Tuttavia, nonostante i promettenti risultati del trattamento, un numero significativo di pazienti non riesce a ottenere benefici clinicamente significativi. Solo il 20% dei pazienti cross-patologia ottengono un beneficio clinico dall'immunoterapia, ma in questa percentuale è elevato il numero di pazienti che grazie al trattamento immunoterapico diventano lungo sopravvissuti.

Per questa ragione nell'era della medicina di precisione, l'identificazione di fattori predittivi affidabili per selezionare pazienti che più probabilmente traggono beneficio da un trattamento con agenti immunitari è una sfida cruciale e aperta in oncologia, considerando anche il costo di queste molecole e il loro impatto sui sistemi sanitari.

A oggi gli unici biomarcatori approvati dall'*European Medicines Agency* (EMA) e dalla *Food and Drug Administration* FDA sono:

- PD-L1 solo per il tumore non a piccole cellule del polmone;
- l'instabilità dei micro satelliti per il carcinoma del colon-retto (MSI).

Espressione di PD-L1

L'espressione di PD-L1 su cellule tumorali valutata mediante immunocistochemica (IHC) è stata inizialmente identificata come biomarcatore per la previsione della risposta al trattamento con terapie anti-PD-1/anti-PD-L1 e questo argomento è stato ampiamente studiato su diversi tipi di tumore con risultati contrastanti.

L'insieme dei dati ottenuti finora suggeriscono che i pazienti con melanoma con tumori PD-L1 basso/assente non rispondono all'immunoterapia, così come quelli

TABELLA I.

Tossicità immuno-correlate (da Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al., on behalf of the 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, mod.).

Tipo di tossicità	% di pazienti (tossicità di tutti i gradi)	Tossicità grado 3-4
Rash	15-24	< 3
Prurito	13-35	< 2,5
Vitiligo	8	0
Patologia tiroidea (ipotiroidismo)	5-21	0
Epatotossicità	5-10	1-2
Gastro-intestinale (diarrea)	27-54	1-6
Polmonite autoimmune	20-30	2-9
Neurologica	1-3,8	0
Cardiaca	< 1	0
Reumatologica	2-12	0
Renale	1-4,9	1,7
Oculare	< 1	0
Ematologica	< 1	0

con alta espressione di PD-L1, ma alcuni pazienti con melanoma negativo PD-L1 ottengono risposte a farmaci anti PD-1 e addirittura possono diventare pazienti lungo sopravvivenza e per questa ragione un'espressione di PD-L1 bassa/assente non esclude un trattamento con anticorpi anti-PD1 nel melanoma. Inoltre, l'assenza di beneficio in alcuni pazienti con melanoma positivo per PD-L1 implica che altri meccanismi molecolari siano coinvolti nella resistenza all'inibizione del checkpoint.

Al contrario del melanoma, l'espressione di PD-L1 nel tumore non a piccole cellule polmonari (NSCLC) è un forte predittore di risposta all'immunoterapia nella prima linea di trattamento metastatico.

Il ruolo dei linfociti infiltranti il tumore

Partendo dall'osservazione che i tumori "infiammati" (con abbondante infiltrato di cellule immunitarie) di solito rispondono meglio agli agenti immunitari rispetto ai tumori "freddi" (con basso numero di cellule immunitarie nel tumore), il ruolo dei TIL come fattore predittivo per la selezione del paziente è stato studiato nel melanoma e in altri tipi di tumore: un'alta densità di TIL in campioni tumorali ottenuti dopo

la seconda dose di ipilimumab è correlata all'aumentata attività di questo farmaco¹¹ e le migliori risposte a pembrolizumab sono state osservate in pazienti con melanoma con maggiore densità di CD8 + all'interno del tessuto tumorale pre-trattamento¹². Un'analisi retrospettiva eseguita su biopsie da pazienti con melanoma trattati con pembrolizumab ha mostrato che la positività di PD-L1 con contemporanea elevata CD8 + TIL nel tessuto tumorale è associata alla risposta¹².

Carico mutazionale totale

Le migliori risposte agli agenti immunitari sono state osservate nei melanomi, nei NSCLC e nei tumore uroteliali della vescica, tutti e tre ampiamente correlati all'esposizione cronica a mutageni (luce ultravioletta e carcinogeni del fumo, rispettivamente). È stato ipotizzato che i tumori con un gran numero di mutazioni del genoma somatico sviluppino una risposta delle cellule T specifica per i neoantigeni tumorali più elevata che si traduce in una maggiore suscettibilità all'immunoterapia¹³. Per questo motivo, il carico mutazionale totale (TMB) rappresenta un nuovo candidato come biomarker di risposta agli agenti immunitari. Diversi

studi hanno esplorato la correlazione tra TMB elevato (valutata mediante tecnica di sequenziamento dell'intero esoma) e beneficio di anticorpi anti-CTLA-4 e anti-PD-1. Un TMB > 100 mutazioni somatiche è correlato con aumentate risposte e sopravvivenza in alcuni tumori come melanoma, tumore polmonare e tumore della vescica¹⁴. Il carico mutazionale è un biomarker molto promettente limitato da barriere di costo e requisiti informatici correlati al test di sequenziamento dell'intero esoma.

L'instabilità dei microsatelliti

L'instabilità dei microsatelliti (MSI) è un marcatore molecolare di un sistema difettoso di riparazione dei disallineamenti (dMMR) e si verifica in circa il 15% dei tumori del colon-retto (CRC). Nella fase iniziale del CRC, il MSI identifica un gruppo di tumori con una prognosi migliore, mentre nella malattia metastatica sembra conferire una prognosi negativa. Il MSI è più comunemente causato da iper-metilazione del promotore MLH1 (circa due terzi dei CRC MSI-H). Tuttavia, potrebbe anche essere dovuto a mutazioni costituzionali autosomiche dominanti nel DNA MMR nella sindrome di Lynch. I pazienti

Messaggi chiave

1. L'immunoterapia ha rivoluzionato la storia naturale di alcuni tipi di tumori.
2. I meccanismi di azione dell'immunoterapia non sono ancora completamente noti.
3. La tossicità da immunoterapia è maneggevole ma occorre una preparazione degli specialisti per riconoscerla e trattarla adeguatamente.
4. Fondamentale è identificare i pazienti responsivi dai non responsivi all'immunoterapia grazie all'utilizzo di biomarcatori.

GLOSSARIO	
ALK	<i>Anaplastic Lymphome Kinase</i>
APC	Cellule che presentano l' antigene
CRC	Tumori del colon retto
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4</i>
dMMR	Sistema difettoso di riparazione dei disallineamenti
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
IDO	Indoleamina-2, 3-diossigenasi
IL-2	Interleuchina
IFN	Interferoni di tipo 1
irAE	Eventi avversi correlati al trattamento immunoterapico
MDSC	Cellule soppressorie derivate da mieloidi
MSI	Instabilità dei microsattelliti
NSCLC	Tumore non a piccole cellule polmonari
OS	Sopravvivenza globale
PD-L1	<i>Programmed Death 1 (PD-1)/Programmed Death Ligand-1</i>
TIL	Linfociti infiltranti il tumore
TLR	Agonisti del recettore toll-like
TMB	Carico mutazionale totale
TPS	Punteggio della proporzione tumorale
Treg	Cellule T regolatorie

con malattia metastatica e dMMR e MSI-elevato (MSI-H) hanno una prognosi sfavorevole a causa della bassa efficacia della chemioterapia tradizionale correlata all'elevato carico mutazionale, carico di neoantigeni del tumore e infiltrazione delle cellule immunitarie. Ciò può giustificare una risposta antitumorale immune endogena, controbilanciata dall'espressione di segnali immunitari inibitori, come PD-1 o PD-L1. Sulla base di queste considerazioni, i CRC MSI-H sembrano essere particolarmente sensibili all'immunoterapia. Diversi rapporti pubblicati di recente hanno dimostrato il ruolo dell'inibitore del checkpoint

immunitario anti PD1 in pazienti con CRC metastatici progressivi con dMMR¹⁴.

Le sfide future

Attualmente, il campo dell'immunoterapia è uno dei filoni di ricerca più promettenti nel tentativo di sviluppare trattamenti a lungo termine per il cancro. **Le possibilità di combinazioni sinergiche con trattamenti mirati di radioterapia, chemioterapia e piccole molecole hanno anche svelato innumerevoli possibilità di personalizzare terapie immunoterapiche nella spinta verso la "medicina di precisione".**

Tuttavia, i checkpoint che si sono evoluti contro l'autoimmunità e il fatto che il cancro si manifesti dal self-tissue presentano un panorama particolarmente impegnativo per lo sviluppo di immunoterapie sicure, efficaci ed economicamente sostenibili. **Concettualmente, ci sono diversi aspetti fondamentali dell'immunità del tumore che devono essere considerati per lo sviluppo di un trattamento immunoterapico valido.** Questi includono l'incapacità di prevedere l'efficacia del trattamento e la risposta del paziente; la necessità di biomarcatori aggiuntivi; lo sviluppo della resistenza alle immunoterapie tumorali; la mancanza di modelli di trial clinici ottimali per determinare l'efficacia dell'immunoterapia; i costi di trattamento elevati. Inoltre la complessità dell'interazione tumore-sistema immunitario implica che vi siano almeno 4 fattori su cui agire per potenziare ulteriormente l'efficacia dei farmaci immunoterapici e questi sono: la rimozione di segnali immunosoppressivi da parte delle cellule tumorali, l'induzione della morte delle cellule immunogeniche nei tumori, l'aumento dell'attività delle cellule che presentano l'antigene (APC); l'aumento delle funzioni effettrici delle cellule T. Infine sono molti ancora i fattori specifici dell'ospite come il corredo genetico e il microbiota individuale, che devono essere ulteriormente studiati per determinare la loro interazione con agenti immunoterapici.

Bibliografia di riferimento

- 1 Finn OJ. *Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer*. Ann Oncol 2012;23(Suppl 8).
- 2 Krynitz B, Edgren G, Lindelof B, et al. *Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 — a Swedish population-based study*. Int J Cancer 2013;132:1429-38.

- ³ Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. *Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome.* Science 2006;313:1960-4.
- ⁴ Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD, et al. *Interferons, immunity and cancer immunoeediting.* Nat Rev Immunol 2006;6:836-48.
- ⁵ Bauzon M, Hermiston T. *Armed therapeutic viruses a disruptive therapy on the horizon of cancer immunotherapy.* Front Immunol 2014;5:74.
- ⁶ Pardoll DM. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.* Nat Rev Cancer 2012;12:252-64.
- ⁷ Terme M, Ullrich E, Aymeric L, et al. *IL-18 induces PD-1-dependent immunosuppression in cancer.* Cancer Res 2011;71:5393-9.
- ⁸ Maughan BL, Bailey E, Gill DM, et al. *Incidence of Immune-Related Adverse Events with Program Death Receptor-1 and Program Death Receptor-1 Ligand-Directed Therapies in Genitourinary Cancers.* Front Oncol 2017;7:56.
- ⁹ Knochelmann HM, Dwyer CJ, Bailey SR, et al. *When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity.* Cell Mol Immunol. 2018 Mar 21. doi: 10.1038/s41423-018-0004-4.
- ¹⁰ Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. *Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma.* N Engl J Med 2015;373:1270-1.
- ¹¹ Hamid O, Schmidt H, Nissan A, et al. *A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma.* J Transl Med 2011;9:204.
- ¹² Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. *PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance.* Nature 2014;515:568-71.
- ¹³ Le DT, Uram JN, Wang H, et al. *PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency.* N Engl J Med 2015;372:2509-20.
- ¹⁴ Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. *Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma.* N Engl J Med 2014;371:2189-99.

Position Paper SIMG-FADOI-AMD sull'utilizzo di ASA a basse dosi in prevenzione cardiovascolare

Gruppo di lavoro

Ovidio Brignoli (SIMG), Antonino Cimino (AMD), Claudio Cricelli (SIMG),
Andrea Fontanella (FADOI), Gerardo Medea (SIMG), Damiano Parretti (SIMG),
Mauro Ragonese (AMD), Mauro Silingardi (FADOI)



Scarica la versione integrale in pdf:

bit.ly/PositionPaperASA



Video

Aspetti cardiovascolari

Damiano Parretti

Aspetti diabetologici

Gerardo Medea



Accedi al Video:

<https://goo.gl/X7Z7L3>

