



**di Alessandro Comandone**

*Coordinatore della Rete Oncologica  
ASL Città di Torino*

## Immunoterapia e tossicità cardiaca: evento raro ma ancora da approfondire

*Alessandro Comandone*



Sono più di sessant'anni che gli studiosi esaminano il rapporto tra immunità e tumori ma oggi esistono delle risposte più chiare.

Il rapporto tra immunità e tumori è un processo studiato fin dagli anni '50 del secolo scorso. Burnett e collaboratori in tale periodo formularono la teoria della immunosorveglianza e dei suoi rapporti con il cancro. Secondo tale teoria quotidianamente in tutti noi avvengono delle mutazioni del DNA che possono portare alla formazione di tumori. Fortunatamente il sistema immunitario impedisce che queste cellule mutate si replichino ad oltranza e

in questo modo l'evento tumore è percentualmente raro rispetto alle mutazioni che si registrano nel nostro corpo.

Cinquanta anni dopo a inizio del XXI secolo, Dume e poi Schreiber elaborarono la teoria di Burnett e coniarono il termine di immunoediting. I due autori mostrarono su animali da esperimento con tumori indotti che in una prima fase prevale l'azione vincente dell'immunità: le cellule tumorali sono riconosciute e distrutte impedendo il verificarsi del tumore.

Con il procedere del tempo, moltiplicandosi gli eventi di replicazione cellulare e invecchiando il sistema immunitario dell'ospite, il tumore non è più distrutto, ma rimane in una sorta di letargo nell'organismo. L'immunità impedisce che divenga aggressivo, invasivo e pericoloso. In una terza fase si ha la perdita di competenza dell'immunità e il tumore diventa vincente manifestandosi e creando gravi danni all'ospite. In realtà sin dalla fine del 1800 la Medicina cercò di contrastare l'evoluzione dei tumori con molte terapie talora empiriche e le

terapie immunologiche ebbero un ruolo minore ma significativo.

A fine 800 e inizio 900 si introdusse la terapia pirogena nella speranza che accessi febbrili o una temperatura elevata costante, prossima ai 40° C potesse evocare una reazione immunitaria capace di fermare il tumore.

La Storia della Medicina ci racconta di grandi insuccessi in questo campo con gravi e ingiustificate sofferenze per i Malati.

Negli anni 60 finalmente si inaugurò un trattamento basato su evidenze scientifiche. Il grande scienziato e clinico francese George Mathé applicò le instillazioni intravesicali di BCG (bacillo attenuato della tubercolosi) in Malati con carcinomi epiteliali della vescica. Tale terapia volta a creare una forte reazione immunitaria a livello della parete vescicale, si rivelò efficace soprattutto nel prevenire il riformarsi dei carcinomi di piccole dimensioni e di rallentare la loro evoluzione in tumori invasivi. Tale tecnica è ancora oggi ampiamente utilizzata.

Negli anni 80 vennero introdotti nella cura del melanoma e del carcinoma renale gli Interferoni e l'Interleuchina 2 con risultati alternanti e solo in percentuali di Pazienti. Oggi tali terapie sono in disuso a fronte di trattamenti più moderni ed efficaci.

Negli anni 90 esordirono i vaccini con estratti di cellule neoplastiche: DNA, RNA, frammenti di membrana cellulare. I risultati di questi trattamenti furono deludenti e in Europa non furono mai approvati per l'uso clinico.

Finalmente nel decennio 2010-2020 le scoperte di immunologia di base hanno permesso la creazione di farmaci che riattivano la reazione immunitaria contro il tumore già conclamato. La grande scoperta dello statunitense Allison e del giapponese Onjo che è valsa loro il Premio Nobel nel 2018, ha portato dagli studi di laboratorio dei fenomeni immunitari

alla creazione di terapie attive in meno di 15 anni con una vera rivoluzione terapeutica in molti tipi di tumore.

La base teorica della scoperta è molto articolata ma sostanzialmente semplice. Quotidianamente la nostra immunità è stimolata dall'incontro con antigeni diversi: virus, batteri, allergeni, cellule mutate. Non ci ammaliamo perché l'organismo è in grado di respingere o distruggere questa minaccia. E sin qui già Burnett aveva effettuato delle importantissime osservazioni.

Contemporaneamente però si scopre che la risposta immunitaria deve essere limitata nella potenza e soprattutto nella durata, altrimenti si crea una situazione patologica ben nota: le malattie autoimmuni. In pratica l'immunità posta sempre sotto stress continua a produrre citochine e cellule T che non trovando più il nemico nell'organismo, paradossalmente si rivolgono contro i tessuti sani provocando danni molto gravi.

Pertanto lo stesso sistema immunitario produce sostanze che lo stimolano e sostanze che lo spengono quando la battaglia contro l'organismo estraneo è vinta. Questo processo fondamentale per la nostra sopravvivenza si chiama Immunomodulazione. Allison e Onjo hanno chiarito come il processo di spegnimento della risposta immunitaria avviene per gradi e per l'intervento di processi interni al nostro organismo. In sintesi i Linfociti T, maggiori responsabili della nostra risposta immunitaria hanno sulla loro superficie dei recettori che come piccole antenne captano le sostanze attivanti la risposta immunitaria e recettori che captano invece le sostanze inattivanti.

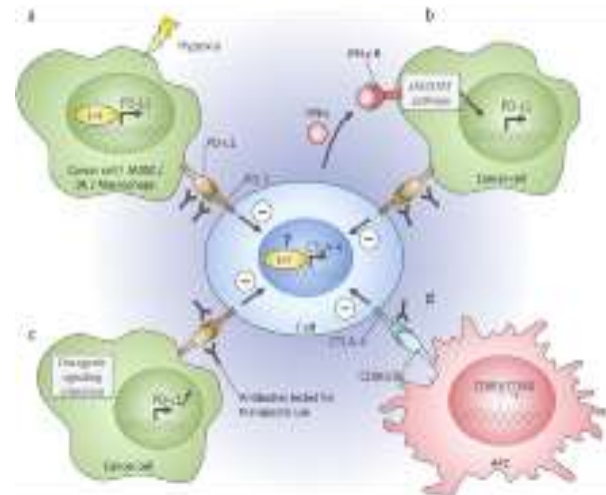
L'aspetto affascinante ma inquietante scoperta proprio dai due studiosi è che le cellule tumorali sono in grado di produrre delle sostanze simili ma SOLO inattivanti e che dunque impediscono ai Linfociti T di riconoscere e di distruggere le cellule tumorali. Il processo non è immediato, ma si crea

gradualmente con la crescita del tumore, causando quello che Dume e Schreiber avevano dimostrato su animali 20 anni prima. Si passa infatti da una fase di totale distruzione delle cellule tumorali che si presentano ai linfociti T, ad una fase di più difficile riconoscimento fino alla immunoINCOMPETENZA di fronte al tumore che si sviluppa e cresce in volume (le tre fasi di Dume e Schreiber).

Sono ad oggi riconosciute almeno 5 classi di sostanze prodotte dal nostro organismo che stimolano l'immunità e 7 classi che spengono l'attività dei Linfociti. Tutte queste fasi di accensione e spegnimento si verificano per processi successivi controllati da fasi cellulari chiamati Check points, utilizzando un termine militare. Un evento si verifica se i passaggi immunitari precedenti sono stati controllati e se i successivi sono coordinati.

Sono punti di controllo della nostra immunità che però talora si sfasano e permettono al nemico (il tumore) di passare oltre e di svilupparsi. I recettori ad oggi meglio conosciuti, grazie agli studi di Onjo e di Allison sono CTLA4 e PD1 posizionati sulla superficie dei Linfociti T e sostanze che ne inibiscono la funzionalità, prodotti dalle cellule tumorali chiamati CD 28 e PDL1 e PDL2. In pratica utilizzando una simbologia militare CTLA4 e PD1 sono dei radar che devono segnalare l'arrivo di aerei nemici. CD 28, PDL 1 e PDL 2 sono eventi posti in atto dal nemico per "accecare" il radar e permettere agli aerei nemici di non essere intercettati.

La grande scoperta dei due scienziati è che il fenomeno di "acceccamento" dell'immunità può essere invertito e i linfociti T ritornare efficienti contro il tumore.



La ricerca Farmaceutica ha permesso in soli 2-3 anni dalle grandi scoperte di Onjo e Allison di produrre effettivamente delle molecole che bloccano PDL1, PDL2 e CD 28 e di riattivare i Linfociti T. Questi farmaci geniali hanno preso il nome di Check Point Inibitori perché riportano alla funzione normale proprio i Check point che abbiamo descritto in precedenza. La loro funzione è strana: si legano ai recettori dei Linfociti T, impedendo che le sostanze prodotte dal tumore si leghino agli stessi recettori rendendo ciechi i Linfociti T. Altri farmaci invece intercettano le stesse sostanze tumorali rendendole inerti nel microcircolo e nei tessuti peritumorali. I farmaci sono anticorpi monoclonali e sono ormai numerosi quelli approvati e che utilizziamo in clinica: Ipilimumab (per CTLA4), Nivolumab (per PD1), Pembrolizumab (per PD1), Avelumab (per PDL1), Atezolizumab (per PDL1).

Come spero di aver ben spiegato i check point inibitori sono profondamente diversi dalla più nota chemioterapia: quest'ultima distrugge direttamente le cellule tumorali. I farmaci immunologici invece riattivano l'immunità che dovrebbe in questo modo ostacolare la crescita del tumore. La loro azione va prolungata nel tempo ed essere costantemente attiva. Non tutti i tumori sono trattabili con i Check point inibitori.

Questo fatto è stato compreso assai rapidamente dopo la scoperta di Allison e Onjo, confermando che

i tumori non sono una malattia, ma molte malattie diverse. I migliori risultati si ottengono nel melanoma, nel carcinoma renale, nel carcinoma di Merkel della cute, in alcuni sottotipi del tumore del polmone, nel carcinoma della vescica.

In campo ematologico nei linfomi Hodgkin e non Hodgkin, leucemia linfatica cronica, mieloma multiplo. Risultati meno certi nel carcinoma della mammella, del colon, e in alcune altre forme del tumore polmonare. Risultati non raggiunti si registrano nei tumori del pancreas, nei sarcomi e nei tumori cerebrali.

Purtroppo partendo dalle basi fisiologiche dell'immunità che abbiamo cercato di descrivere brevemente all'inizio dell'articolo, l'evocare e il perpetuare una risposta immunitaria può esporre il Paziente a effetti collaterali ascrivibili a fenomeni di autoimmunità. Gli effetti collaterali più comuni sono di natura endocrinologica (ipofisiti, tiroiditi), gastroenterologici (coliti, pancreatiti, epatiti) oculari (uveiti, retiniti) articolari e dermatologici.

Aggregati tutti questi effetti collaterali si evidenziano nel 60% dei Pazienti sottoposti a terapia immunologica. Anche il cuore seppur più tardivamente può essere bersaglio dei Check point inibitori.

Gli studi biologici e istologici hanno dimostrato che nel cuore vi è una elevata espressione di PD 1 come recettore nei miociti e di PDL1 come ligando prodotto dalle cellule endoteliali nel microcircolo. I due bersagli sono come noto bersaglio dei farmaci immunologici nei tumori. Questo fatto conferma che il tumore è molto simile alle cellule normali sia per caratteristiche biologiche che per processi biochimici. Fortunatamente i casi sono però infrequenti e descritti nell'ambito di grandi casistiche o come singoli case report. Su circa 800 pazienti trattati per melanoma cutaneo metastatico con Ipilimumab si sono registrati solo 3 casi di miocardiopatia, 1 caso di fibrosi miocardica, 1

ipertrofia del ventricolo sinistro e 1 sindrome di Takotsubo.

La più recente associazione tra Ipilimumab e Nivolumab sempre nel melanoma su 170 Pazienti ha determinato 1 caso di miocardite e 1 caso di arresto cardiaco. Nei casi sottoposti a verifica autoptica si è verificata la presenza di infiltrazione di Linfociti T e di macrofagi tra le fibre miocardiche, nel nodo senoatriale e atrioventricolare con evidente azione autoimmune.

Ancora più significativo è il database dei primi 12 studi registrativi di sui check point inibitori. Su una casistica di oltre 20 000 pazienti i casi di miocardite riscontrati rappresentarono lo 0.27% dei casi. I danni miocardici da check point inibitori insorgono rapidamente e si manifestano nei primi 2-3 cicli di terapia. Si può dunque asserire che le tossicità cardiologiche da terapie immunitarie sono effettivamente rare a fronte delle più comuni tossicità endocrinologiche e gastroenteriche che possono interessare fino al 60% dei pazienti trattati.

La terapia da tossicità cardiache, pur rare ma molto pericolose richiedono la stretta collaborazione tra Cardiologo e Oncologo. Il Paziente candidato al trattamento deve ricevere una approfondita anamnesi cardiologica: pregressi quadri di angina, di ischemia, di scompenso cardiaco e di ipertensione arteriosa vanno considerati adeguatamente in ambito specialistico. Un inquadramento clinico completo con visita, ECG, ecocardiogramma sono fondamentali. In sede multidisciplinare il rapporto rischio/beneficio tra prescrivere o no una terapia immunologica va valutato tra Cardiologo e Oncologo.

Terapie preventive dipendono dalle decisioni del Cardiologo. In caso di manifestazione di tossicità cardiologica il farmaco check point inibitore va immediatamente sospeso. Superato il fatto acuto, il caso clinico va rivalutato in ambiente multidisciplinare. Non esistono specifici antidoti per

neutralizzare gli anticorpi monoclonali. L'impiego di cortisone nella ragione di 1 mg/Kg sembra accelerare la riduzione dei fenomeni autoimmuni e riportare alle condizioni di base in tempi che possono variare da alcune settimane a 6 mesi.

La reintroduzione del farmaco in terapia andrà valutato con molta attenzione in collaborazione tra Cardiologo e Oncologo. In conclusione un evento

raro va sempre valutato con molta attenzione e soprattutto non va ignorato o misconosciuto.

Infatti manca una sufficiente esperienza per definire una precisa linea guida di comportamento e la stretta collaborazione tra esperti è la garanzia di migliore risultato.