



## **L'approccio vaccinale al cancro\***

La vaccinazione è una tecnica mirata a stimolare una reazione immunologica dell'organismo verso l'antigene o gli antigeni contenuti nel vaccino somministrato. Oggi i vaccini comunemente usati hanno uno scopo esclusivamente "profilattico": vengono cioè somministrati agli individui sani al fine di rendere il soggetto immune al contagio di una malattia infettiva. Grazie a questa strategia, malattie come la poliomielite e la difterite sono scomparse e l'epatite B si è notevolmente ridotta.

Diverso è l'utilizzo dei vaccini in ambito oncologico: sono generalmente testati su soggetti malati affetti da una neoplasia e mirano a scatenare una reazione immunitaria a catena contro le cellule tumorali che vengono riconosciute come cellule estranee all'organismo. Nel corso degli anni si è cercato in vario modo di potenziare la risposta immunitaria dell'organismo contro i tumori, ma solo in epoca relativamente recente, grazie alla disponibilità di varie molecole ottenute con la tecnologia del DNA ricombinante, si è avuta la possibilità di interferire efficacemente con i meccanismi immunitari aumentando le possibilità terapeutiche dell'immunoterapia.

Vari studi clinici sperimentali sono già stati condotti e altri sono in corso su molte neoplasie come ad esempio nel pancreas, nella cervice, nel colon, nella prostata, nel polmone, nella vescica, nei sarcomi, nei tumori testa-collo, nel rene, nella mammella e nelle malattie linfoproliferative. Storicamente il melanoma è la patologia maggiormente oggetto di studio e sperimentazione nel campo dell'immunoterapia. Gli scarsi successi ottenuti dalla chemioterapia e dalla terapia con citochine o con agenti biologici non specifici nel trattamento del melanoma metastatico e i significativi progressi compiuti nel corso degli ultimi dieci anni nella comprensione dei meccanismi che regolano il riconoscimento del melanoma da parte del sistema immunitario, hanno fortemente incoraggiato l'avvio di numerosi studi clinici basati sulla vaccinazione di pazienti con melanoma, prima in fase avanzata e ora in fase adiuvante, con antigeni melanoma-associati.

In particolare, presso l'Istituto Regina Elena di Roma sono attivi due trials sperimentali in pazienti sottoposti a intervento chirurgico radicale. Nel primo, coordinato dall' European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), viene testato l'utilizzo del vaccino GM2-KLH/QS-21 che si è già dimostrato ben tollerato anche dopo molti mesi di terapia e capace di indurre una risposta anticorpale particolarmente consistente. Nel secondo, promosso dall'Istituto Superiore di Sanità e condotto in collaborazione con l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata, si valuta la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione del chemioterapico Dacarbazina in associazione alla vaccinazione con i peptidi MART-1: 26-35 (27L) e gp 100:209-217 (210M) e Interferone alfa leucocitario umano come adiuvante e la valutazione della capacità di potenziare la risposta del sistema immunitario verso tali antigeni.

Seppur appare prematuro affermare che la strada intrapresa possa portare a risultati clinici a breve termine, le premesse scientifiche su cui si basano tali progetti impongono agli oncologi medici di percorrerla con fiducia e velato ottimismo.



## **Il cancro in numeri**

Nel 2000 i tumori maligni sono stati responsabili del 12% dei circa 56 milioni di morti in tutto il mondo. In molti Paesi, più di un quarto delle morti è attribuibile ad una neoplasia. Sempre nel 2000, 5,3 milioni di uomini e 4,7 milioni di donne hanno sviluppato un tumore maligno e 6,2 milioni sono morti per la stessa malattia. Non solo: oggi il cancro è divenuto uno dei maggiori problemi per la sanità pubblica anche nei Paesi in via di sviluppo, eguagliando gli effetti dei Paesi industrializzati.

Il cancro al polmone è il più comune a livello mondiale, con 1.2 milioni di nuovi casi ogni anno; seguito dal cancro al seno, oltre 1 milione di casi; colon-rettale, 940.000; stomaco, 870.000; fegato, 560.000; cervice, 470.000; esofago, 410.000; testa e collo, 390.000; vescica, 330.000; linfoma maligno non-Hodgkin, 290.000; leucemia, 250.000; prostata e testicoli, 250.000; pancreas, 216.000; ovarico, 190.000; reni, 190.000; endometrio, 188.000; sistema nervoso, 175.000; melanoma, 133.000; titoride, 123.000; faringe, 65.000; e la malattia di Hodgkin, 62.000 casi.

I tre principali 'big killer' sono: il tumore al polmone, responsabile del 17,8% di tutte le morti per tumore; quello allo stomaco (10,4%) e quello del fegato (8,8%). Fra i Paesi industrializzati, i maggiori livelli di incidenza del cancro si riscontrano in Usa, Italia, Australia, Germania, Olanda, Canada e Francia. I Paesi in via di sviluppo con la minore incidenza del cancro sono nell'Africa del Nord e nel sud est asiatico.

## **Infezioni e cancro**

Nei Paesi in via di sviluppo, fino al 23% dei tumori maligni è causato da agenti infettivi, inclusi i virus dell'epatite B e C (il cancro al fegato), il papillomavirus (cancro alla cervice e ano-genitale), e l'*Helicobacter pylori* (cancro allo stomaco). Nei Paesi sviluppati, i tumori causati da infezioni croniche rappresentano invece circa l'8% di tutti i tumori maligni. Questa differenza è particolarmente evidente per il cancro alla cervice. Nei Paesi sviluppati con eccellenti infrastrutture sanitarie ed elevato controllo sulle donne, una diagnosi citologica precoce del cancro alla cervice (PAP test) ha portato a una massiccia riduzione della mortalità, mentre in altre regioni del mondo, come l'America centrale, l'Africa sud orientale e l'India, i tassi di incidenza e mortalità sono ancora molto alti. Oggi, più dell'80% di tutte le morti per cancro alla cervice avvengono nel Terzo Mondo.

Le vaccinazioni potrebbero essere la chiave di prevenzione per questi tipi di cancro. La vaccinazione HBV si è già dimostrata capace di prevenire il cancro al fegato in Paesi ad alta incidenza e probabilmente la vaccinazione contro il Papillomavirus Umano (HPV) sarà una realtà in 3-5 anni. Nel tratto gastro-intestinale ogni danno cronico al tessuto con necrosi e rigenerazione comporta un aumentato rischio di cancro: il consumo di bevande molto calde (carcinoma squamoso delle cellule dell'esofago), reflussi gastro-esofagei (adenocarcinoma dell'esofago), gastrite cronica indotta da un'infezione con *H. pylori* (cancro allo stomaco), la malattia di Crohn (cancro dell'intestino tenue) e la colite ulcerosa (cancro al colon).



## **La sopravvivenza per tumore in Europa negli anni '90**

Considerando i dati europei nel loro complesso, la sopravvivenza a 5 anni varia da un massimo del 93% per i tumori del testicolo ad un minimo del 4% per quelli del pancreas. Testicolo, tiroide, melanoma, linfomi di Hodgkin sono i tumori a più alta sopravvivenza, 80% o più. Essi tuttavia costituiscono solo il 4% del complesso delle diagnosi di tumore. Un quinto dei casi di tumore negli adulti si osserva invece in sedi con prognosi molto sfavorevole: polmone, colecisti, esofago, fegato e pancreas, che presentano sopravvivenze a 5 anni inferiori al 15%. Per quanto riguarda le neoplasie a più alta incidenza nella popolazione, la sopravvivenza è pari all'11% per il tumore del polmone, al 77% per il tumore della mammella, al 51% e al 48% rispettivamente per colon e retto, al 67% per il tumore della prostata e al 23% per il tumore dello stomaco.

### **Andamento della sopravvivenza per sesso ed età**

La sopravvivenza per l'insieme dei tumori maligni nelle donne è superiore a quella degli uomini in tutte le fasce di età. Il divario tra i due sessi è dovuto in buona parte al fatto che i tumori che colpiscono prevalentemente gli uomini e le donne, ovvero polmone e mammella rispettivamente, hanno una prognosi drammaticamente diversa. Analizzando i dati relativi alle 36 sedi tumorali che si presentano in entrambi i sessi, la sopravvivenza delle donne è superiore a quella degli uomini in 28 sedi, mentre solo in 5 (colecisti, laringe, labbro, vescica e leucemia linfatica acuta) la sopravvivenza è lievemente superiore negli uomini.

La sopravvivenza diminuisce con l'età alla diagnosi. I livelli di sopravvivenza per tutti i tumori variano dal 61% al 36% negli uomini e dal 73% al 38% nelle donne passando dalla fascia di età più giovane (15-44 anni) alla più anziana (75-99 anni). Parziale eccezione è costituita dai tumori della mammella, in cui si osserva il massimo valore di sopravvivenza nella classe di età 45-54 anni, e della prostata, che ha la miglior prognosi nelle età comprese tra 55 e 64 anni.

### **Variabilità geografica della sopravvivenza in Europa**

La sopravvivenza per tumore rimane estremamente variabile nei diversi paesi europei. I paesi dell'Europa orientale mostrano i livelli di sopravvivenza sistematicamente più bassi rispetto al resto d'Europa. Nel Regno Unito e in Danimarca si continuano ad osservare valori inferiori alla media europea per l'insieme dei tumori e per alcune tra le neoplasie più frequenti. Le aree coperte dai registri tumori in Austria, Francia e Svizzera e la Svezia presentano invece i livelli di sopravvivenza più elevati.

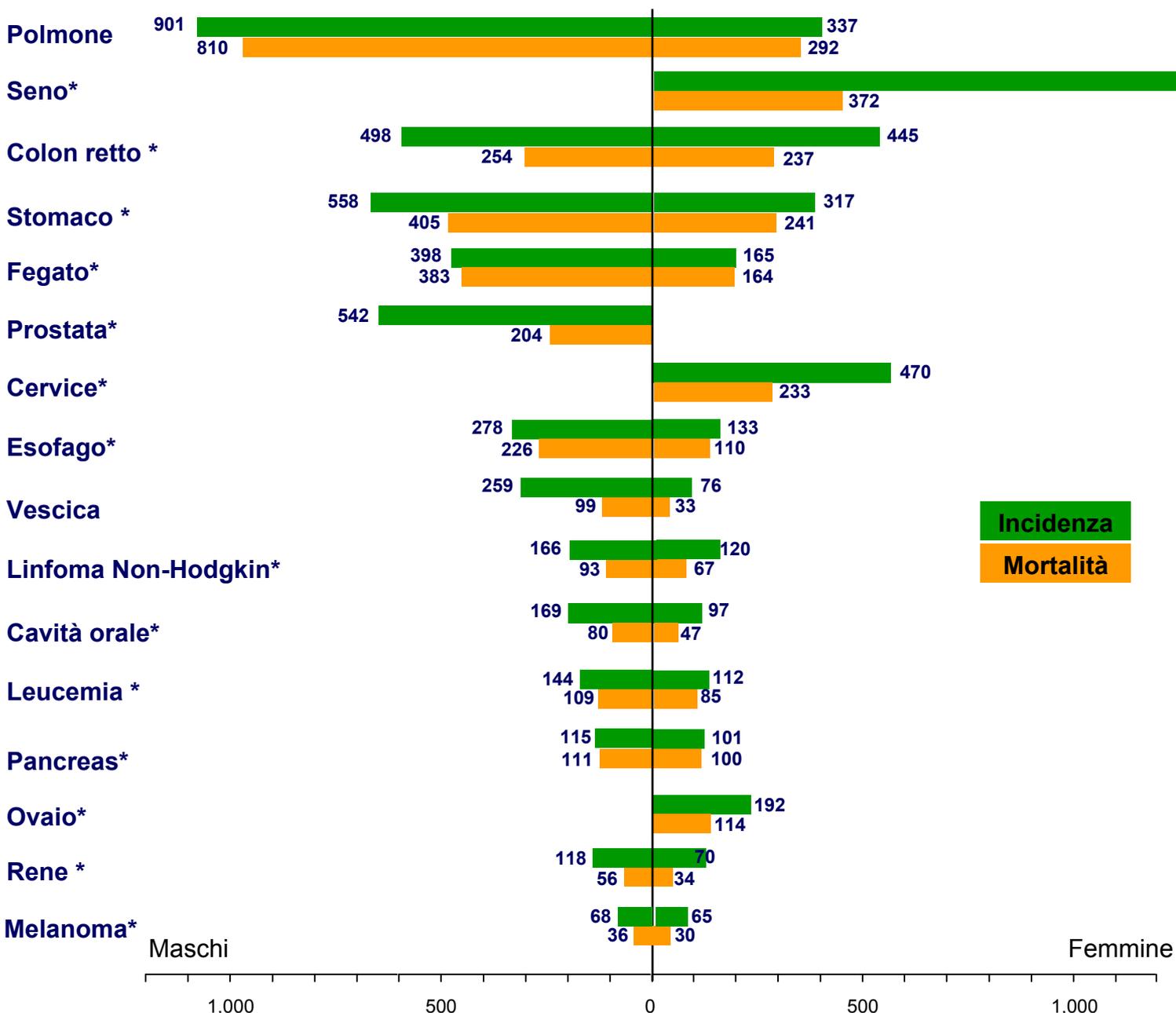
La sopravvivenza a 5 anni nelle aree italiane per il complesso dei tumori è del 41% per gli uomini e del 56% nelle donne, leggermente superiore al valor medio europeo (rispettivamente, 40% e 55%). La percentuale di sopravvivenza dei pazienti italiani è maggiore della media europea per i tumori della laringe (rispettivamente, 68% e 61%), della mammella (81% e 76%) della cervice uterina (67% e 62%) dello stomaco (26% e 22%), del rene (58% e 55%), del testicolo (94% e 91%). Al contrario, livelli di



sopravvivenza inferiori alla media europea si osservano per le leucemie (31% e 37%), per il melanoma (77% e 80%), per i tumori prostatici (62% e 64%).

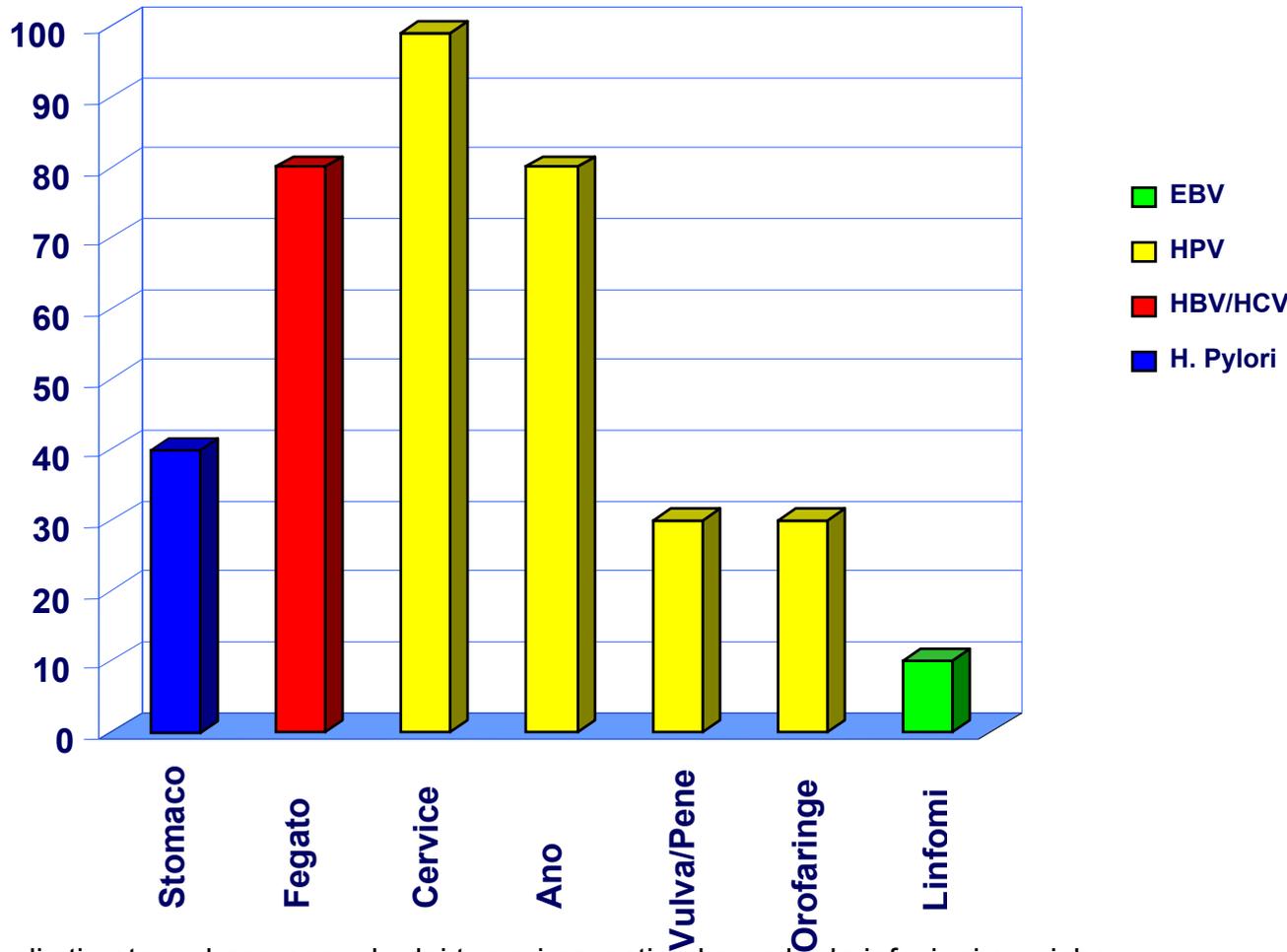
\*a cura di Francesco Cognetti, Direttore scientifico dell'Istituto Regina Elena di Roma.

### Numero medio annuale (in migliaia) di nuovi casi di tumori nel mondo e di morti per cause tumorali



\* Tumori che sono stati oggetto di approcci terapeutici vaccinali

**Tumori nella cui genesi può essere coinvolta un'infezione cronica.**



Percentuali stimate su base annuale dei tumori causati nel mondo da infezioni croniche. Per ciascun tipo di tumore è riportata la percentuale dei casi associati ad infezione rispetto al numero di casi totali.