

**VACCINAZIONE ANTITUMORALE CON  
PEPTIDI DERIVATI DA ANTIGENI  
TUMORE ASSOCIATI MUC-1, ERB-2 E  
CEA IN PAZIENTI AFFETTE DA  
NEOPLASIA DELL'OVAIO E DELLA  
MAMMELLA.  
FATTIBILITA'E SICUREZZA**



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**CANDIDATA**

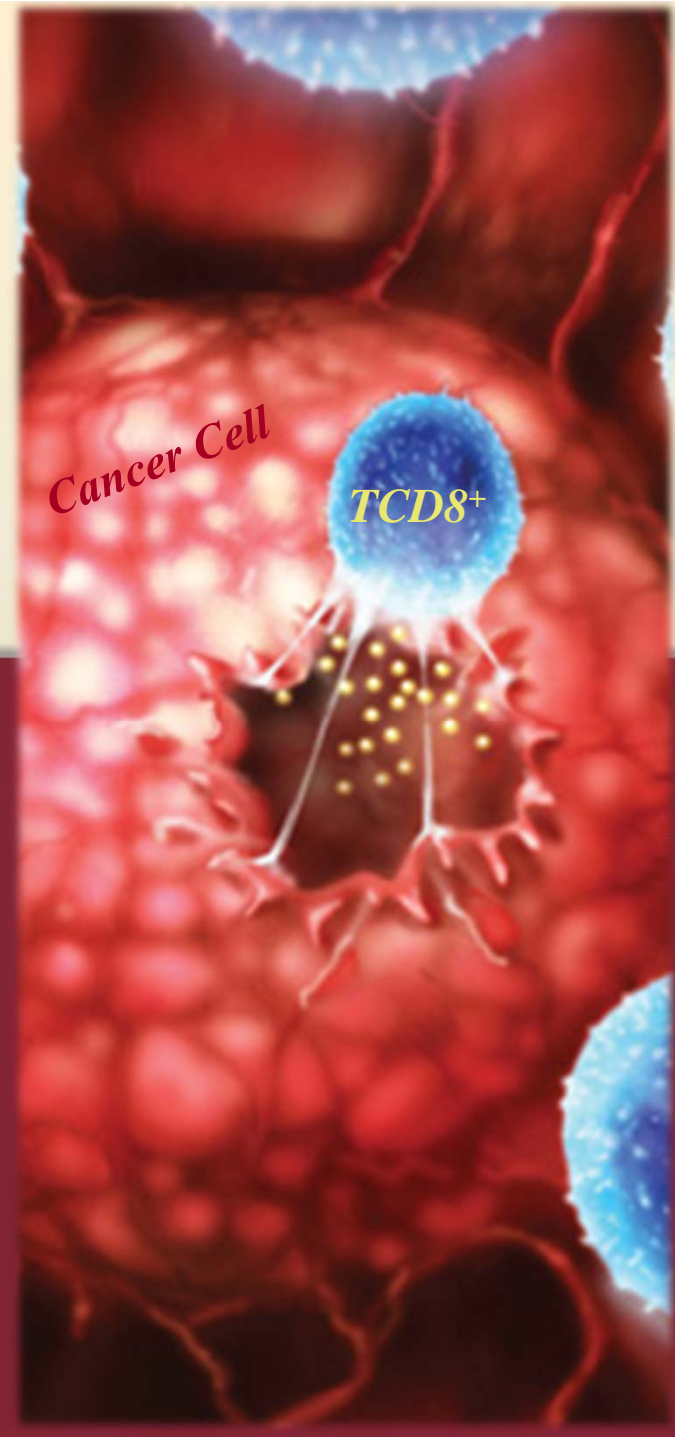
*Dott.ssa Milena Pernice*

**RELATORE:**

*Chiar.mo Prof. PIERLUIGI BENEDETTI PANICI*

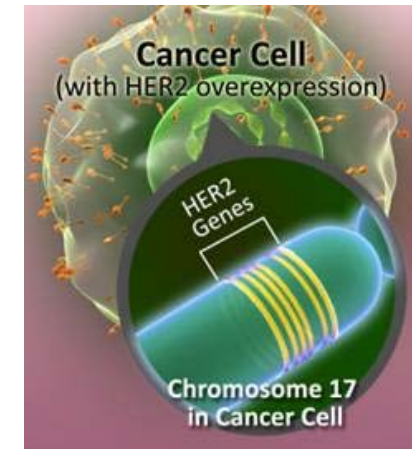
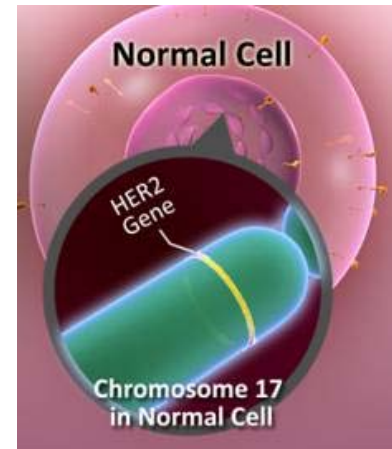
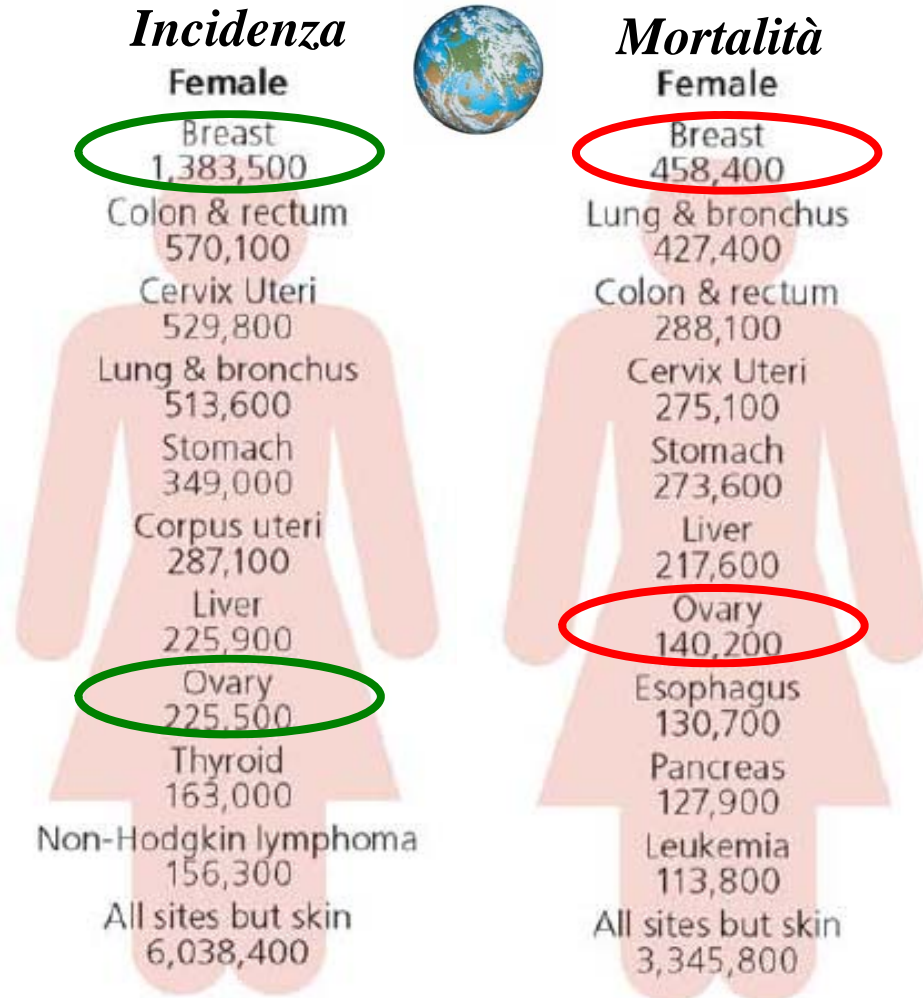
**CORRELATORE:**

*Chiar.mo Dott. FILIPPO BELLATI*



# ANTIGENI TUMORE ASSOCIATI (TTA)

## WORLDWIDE



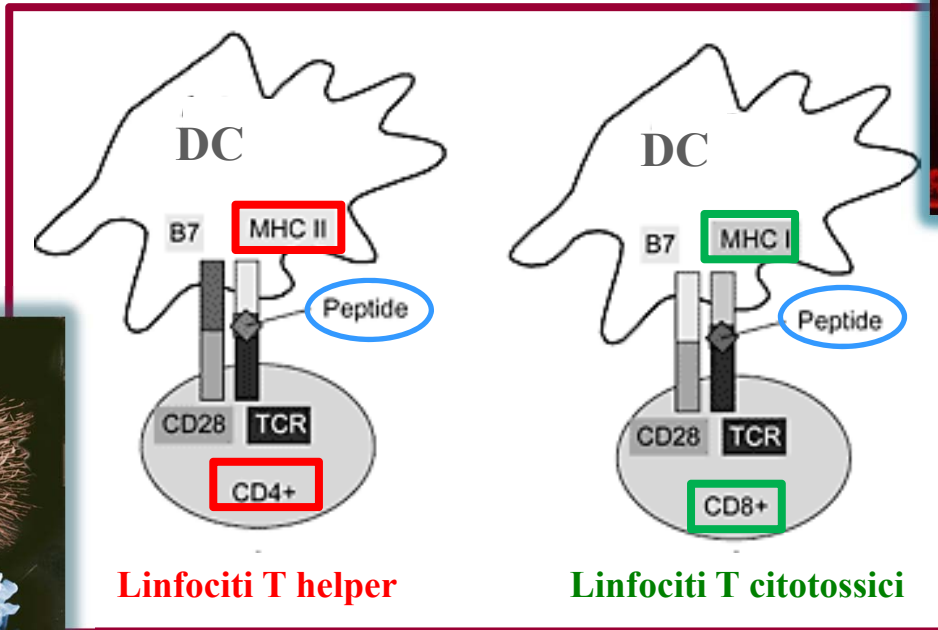
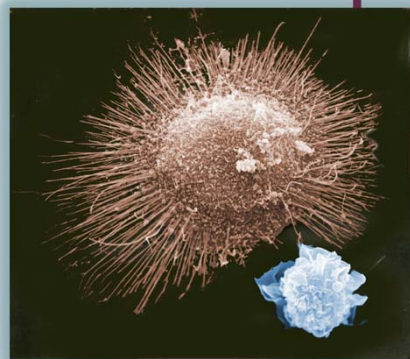
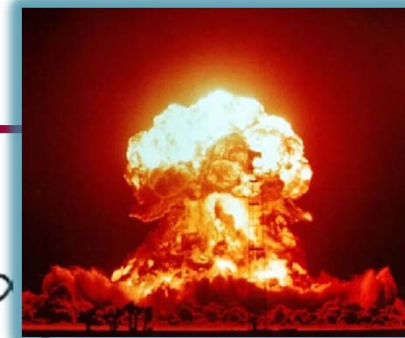
	K Mammella	K Ovaio
<b>CEA</b>	<b>30%</b>	<b>25-32%</b>
<b>MUC-1</b>	<b>90%</b>	<b>92%</b>
<b>ERB2</b>	<b>50%</b>	<b>20%</b>

# IMMUNOTERAPIA E TUMORI

Immunoterapia

Stimolare  
l'IMMUNITÀ ADATTATIVA

Ridurre  
l'IMMUNOSOPPRESSIONE



**VACCINAZIONE ANTITUMORALE CON PEPTIDI DERIVATI DA ANTIGENI  
TUMORE ASSOCIATI MUC-1, ERB-2 E CEA IN PAZIENTI AFFETTE DA  
NEOPLASIA DELL'OVAIO E DELLA MAMMELLA.  
FATTIBILITA'E SICUREZZA**



**Dip.to Scienze Ginecologico-Ostetriche  
Scienze Urologiche  
*DAI Ginecologia Oncologica  
Prof. P.Benedetti Panici***



**Dip.to Medicina Sperimentale  
*UP Cell Therapy  
Prof.ssa M. Nuti***

# CARATTERISTICHE DELLE PAZIENTI

## CARATTERISTICHE PTS K MAMMELLA (N=8 )

COD.	ETA' (anni)	ISTOTIPO	G	STADIO	LINF. POS. (N)
MAM01	39	Duttale Inf.	3	T2N3M0	15/21
MAM02	43	Duttale Inf.	3	T1N1M0	3/21
MAM03	45?	Duttale Inf.	2	T1N2M0	7/15
MAM05	45	Lobulare Inf.	1	T1N0M0	0/15
MAM07	56	Duttale Inf.	2	T2N3M0	11/22
MAM08	39	Duttale Inf.	3	T1N1M0	2/15
MAM09	39	Duttale Inf.	3	T1N0M0	0/15
MAM10	62	Duttale Inf.	3	T1N1M0	1/14

### OBIETTIVO PRIMARIO:

*Sicurezza e Fattibilità del protocollo di vaccinazione*

# CARATTERISTICHE DELLE PAZIENTI

## CARATTERISTICHE PTS K OVAIO (N=8)

COD.	ETA' (anni)	ISTOTIPO	G	STADIO	CITORID. (RT)
OV01	59	Endometrioide	3	IIA	0
OV04	62	Sieroso	3	IIIC	0
OV05	41	Sieroso	2	IIIC	0
OV06	38	Mucinoso	3	IC	0
OV07	47	Siero-mucinoso	3	IIIC	0
OV08	58	Sieroso	3	IIC	0
OV10	66	Sieroso	3	IIIC	0
OV11	41	Sieroso	3	IIB	0

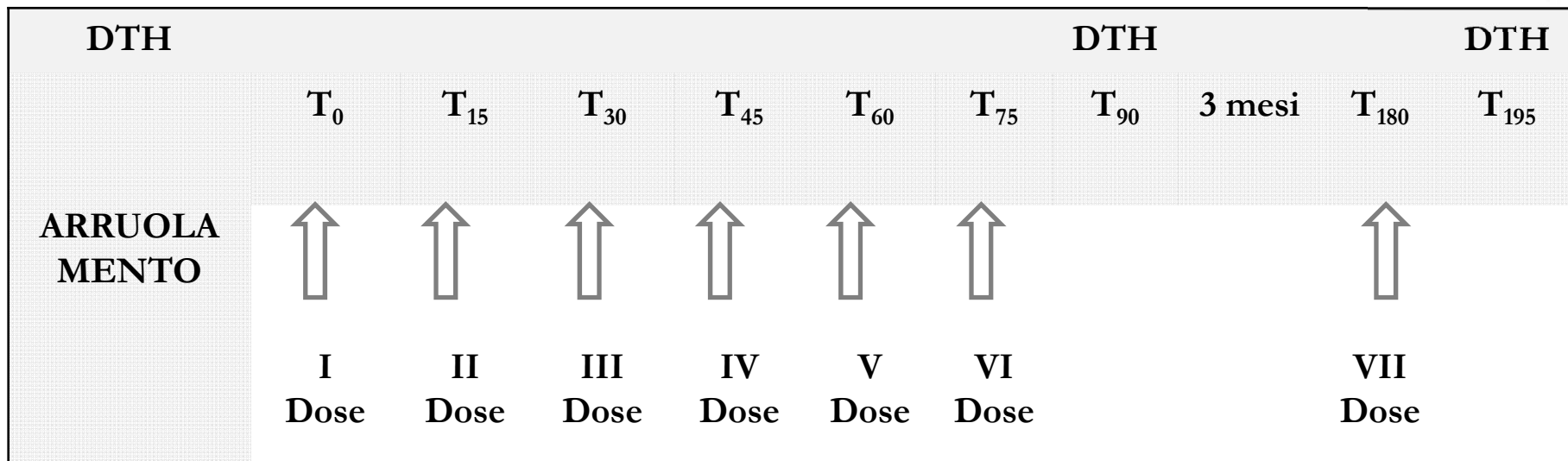
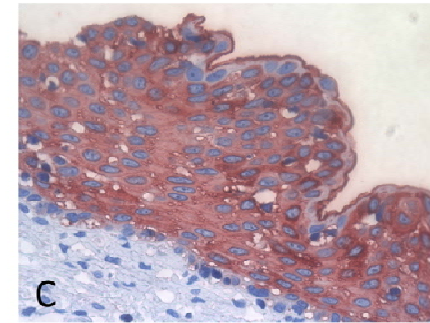
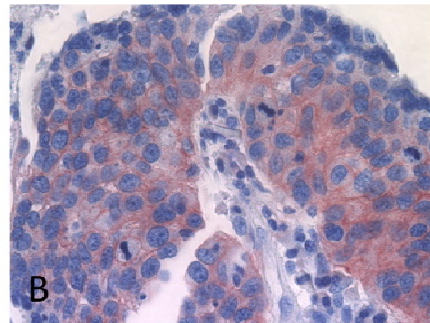
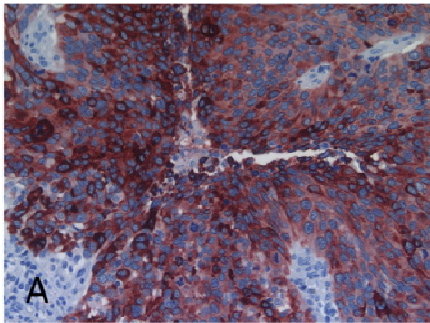
### OBIETTIVO PRIMARIO:

*Sicurezza e Fattibilità*

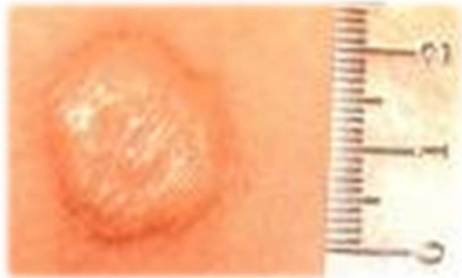
### OBIETTIVI SECONDARI:

*Valutazione Risposta Immunitaria*

# PROTOCOLLO DI VACCINAZIONE



# PROTOCOLLO DI VACCINAZIONE



SKIN TEST  
( $T_{pre}$ ;  $T_{90}$ ;  $T_{195}$ )

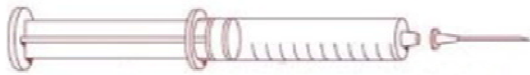


48 h  
→





# PROTOCOLLO DI VACCINAZIONE

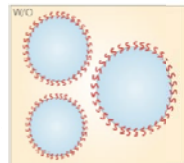
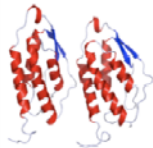


Peptidi  
100/500µg



Aiuvanti

Montanide  
ISA51 1ml



GM-CSF  
100µg



- **Posizionamento accesso venoso periferico**
- **Posizione clinostatica, decubito supino**
- **Disinfezione piega inguinale**
- **Iniezione sottocutanea con siringa ed ago 'da insulina' del preparato per vaccino a circa 2 cm dal pube**
- **Iniezione sottocutanea omolaterale con siringa ed ago 'da insulina' del KLH a circa 2 cm dal pube**
- **Delicato tamponamento della sede di inoculo**



# PEPTIDI E DOSAGGIO

<b>K O V A I O</b>	<b>COD. PAZIENTE</b>	<b>PEPTIDI</b>	<b>DOSE</b>	<b>K M A M M E L L A</b>	<b>COD. PAZIENTE</b>	<b>PEPTIDI</b>	<b>DOSE</b>
	OV01	MUC-1	100µg		MA01	MUC-1 CEA Erb-B2	100µg
	OV04	MUC-1	100µg		MA02	MUC-1 Erb-B2	100µg
	OV05	MUC-1	100µg		MA03	MUC-1 Erb-B2	100µg
	OV06	MUC-1 CEA	100µg		MA05	MUC-1 CEA Erb-B2	100µg
	OV07	MUC-1 Erb-B2	100µg		MA07	MUC-1 CEA Erb-B2	100µg
	OV08	MUC-1	100µg		MA08	MUC-1 CEA Erb-B2	500µg
	OV010	MUC-1 CEA Erb-B2	500µg		MA09	MUC-1 CEA Erb-B2	500µg
	OV011	MUC-1 CEA Erb-B2	500µg		MA010	MUC-1 CEA Erb-B2	500µg

# TOSSICITA'

## CRITERI ECOG PTS K OVAIO

	1	2	3	4
Febbre	7	0	0	0
Astenia	8	0	0	0
Malessere	8	0	0	0
Prurito	0	8	0	0
Eritema	0	8	0	0
Gonfiore	0	8	0	0

## CRITERI ECOG PTS K MAMMELLA

	1	2	3	4
Febbre	6	0	0	0
Astenia	8	0	0	0
Malessere	8	0	0	0
Prurito	0	8	0	0
Eritema	0	8	0	0
Gonfiore	0	8	0	0

*La vaccinazione è  
sicura e ripetibile,  
anche alla dose di  
500 µg*



# VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA T CD8+ SPECIFICA

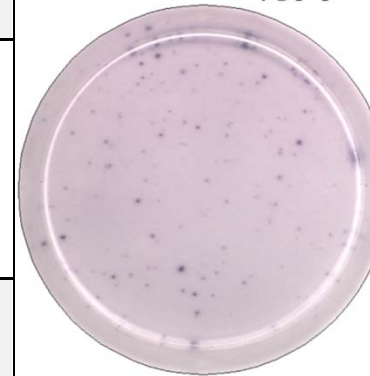
Paziente	Vaccino	ELISpot		p	Clinica	
		Campione (IFN $\gamma$ spot/10 <sup>5</sup> cell)	Controllo (IFN $\gamma$ spot/10 <sup>5</sup> cell)		Follow up (mesi)	Recidiva
OV01	<u>MUC1</u>	T0:18,5 T90:63,5	T0:27 T90:17,5	p<0,001*	62	no
OV04	MUC1	T0:28 T90:20	T0:46,5 T90:19,5	n.s.	60	Recidiva
OV05	<u>MUC1</u>	T0:4 T90:32	T0:90 T90:20	p<0,045*	60	no
OV06	MUC1	T0:37 T90:54	T0:16 T90:14	n.s.	57	no
	<u>CEA</u>	T0:18 T90:62	T0:19 T90:28	p<0,03*		
OV07	<u>Erb-B2</u>	T0:12 T90:154	T0:9 T90:5	p<0,001*	56	no
OV08	MUC1	T0:3,5 T90:4,5	T0:6,5 T90:3,5	n.s.	56	Recidiva
OV010	MUC1	T0:6 T90:9	T0:4 T90:12,5	n.s.	47	no
	<u>Erb-B2</u>	T0:26 T90:171	T0:27 T90:14	p<0,001*		
	<u>CEA</u>	T0:53 T90:382,5	T0:36 T90:17,5	p<0,001*		
OV011	<u>Erb-B2</u>	T0:9,6 T90:358,3	T0:5,6/100.000 T90:4/100.000	p<0,001*	44	Recidiva
	<u>CEA</u>	T0:9,6 T90:44	T0:6,3 T90:6,6	p<0,025*		
	MUC-1	T0: 0 T90: 0,2	T0: 0 T90:1	n.s.		

## Correlazione risultati immunologici e clinici



Vaccinazione con 100 $\mu$ g peptide

Vaccinazione con 500 $\mu$ g peptide

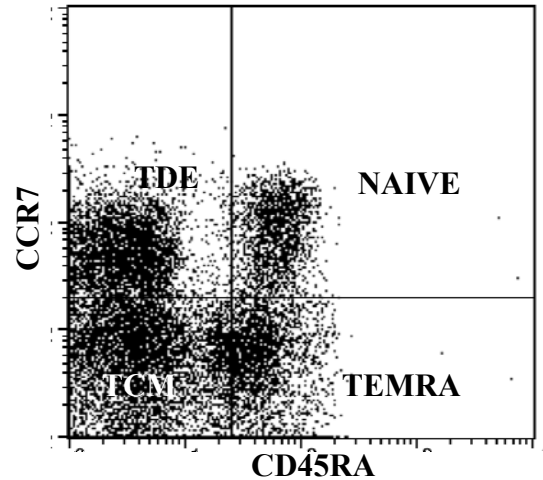


Spot ottenuti a T90 nell'OV06



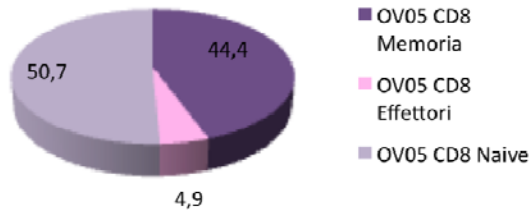
Spot ottenuti a T90 nell'OV010

# VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA T CD8+ SPECIFICA

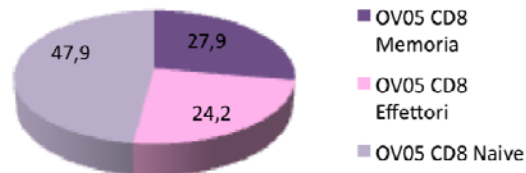


Incremento linfociti CD8 effettori

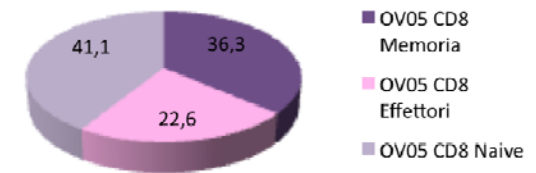
CD8 T0



CD8 T90



CD8 T195



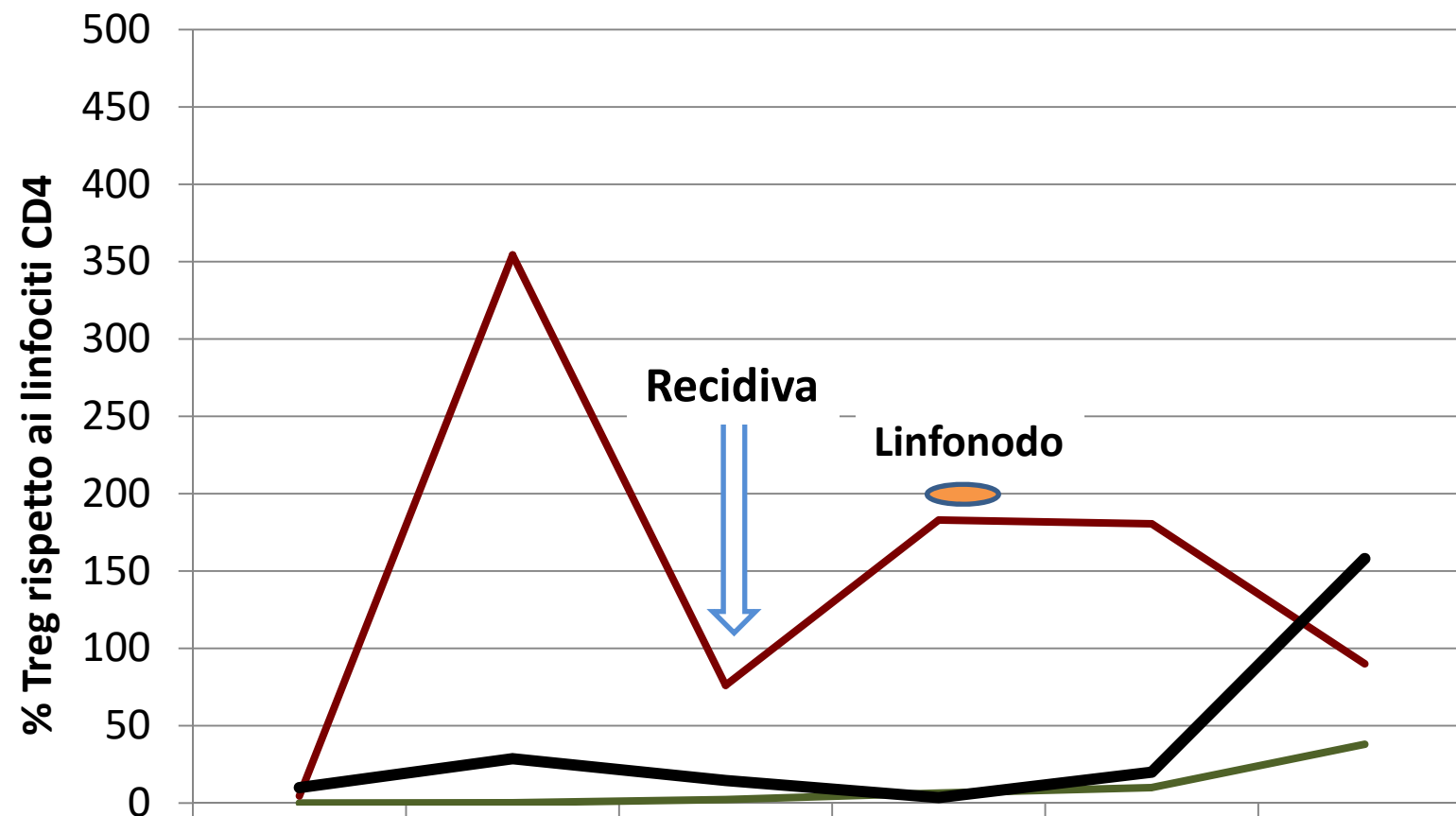
# VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA T CD8+ SPECIFICA

PZ	Antigen	Immune Response	Starts Vaccination	Recurrence	Death	Time To Progression	Overall Survival
1	MUC1	SI	26-7-2007	NO	NO	+61	+61
4	MUC1	NO	20-9-2007	SI	NO	9	59
5	MUC1	SI	20-9-2007	NO	NO	+59	+59
6	MUC1 CEA	SI	20-12-2007	NO	NO	+56	+56
7	MUC1 Erb-B2	SI	18-1-2008	NO	NO	+55	+55
8	MUC1	NO	23-1-2008	SI	NO	32	55
10	MUC1 Erb-B2 CEA	SI	16-10-2008	NO	NO	+46	+46
11	MUC1 Erb-B2 CEA	SI	29-1-2009	SI	NO	7	43

La vaccinazione induce una risposta T CD8 specifica ed un aumento dei T - Effettori

**Rischio 6 volte minore di recidiva ( $p < 0,03$ )**

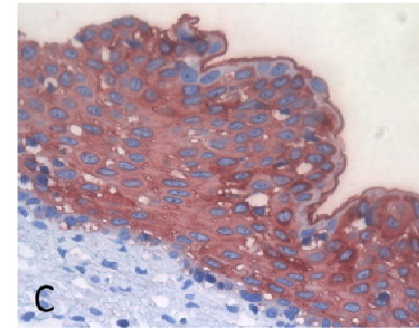
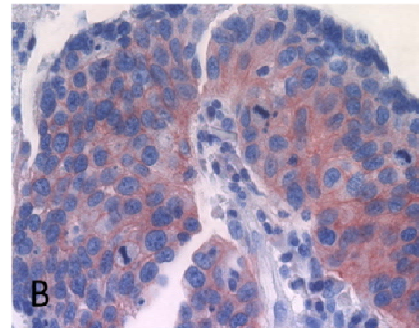
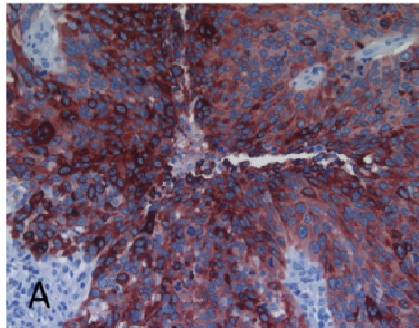
# RECIDIVA CON RISPOSTA T CD8+ SPECIFICA POSITIVA



	T 0	T 90	T 195	Chirurgia	Post Op.	Post CT
<b>Muc-1</b>	0	0,2	2,3	6,5	10	38
<b>ErbB2</b>	4,6	354,3	76,1	183	180,5	90
<b>CEA</b>	30	28,7	14,6	3,5	20	158,5

# MECCANISMI DI EVASIONE DEL TUMORE DIMINUITA ESPRESSIONE DEI TTA

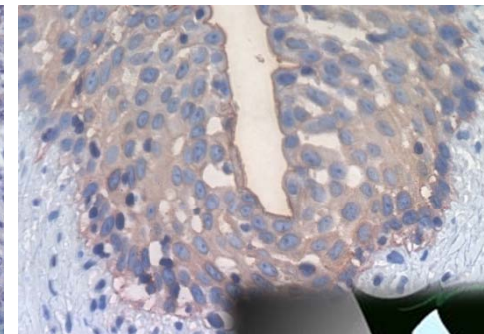
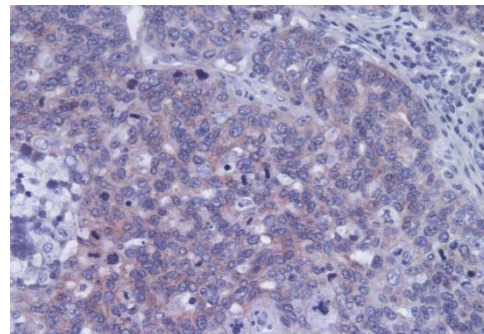
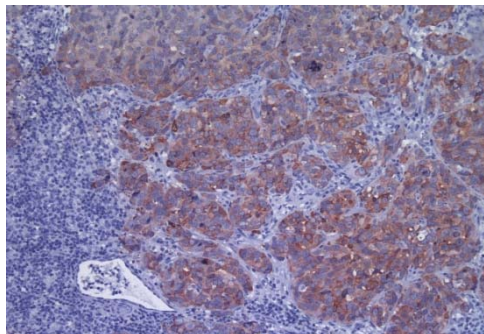
## Tumore Primario



MUC1 +++ vs  
+

Erb-B2 +++ vs +

CEA +++ vs +



## Recidiva



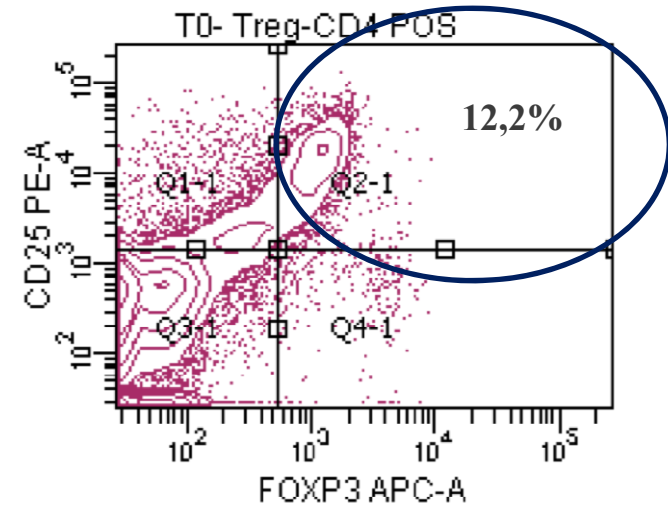


# MECCANISMI DI EVASIONE DEL TUMORE AUMENTATA ESPRESSIONE T Reg

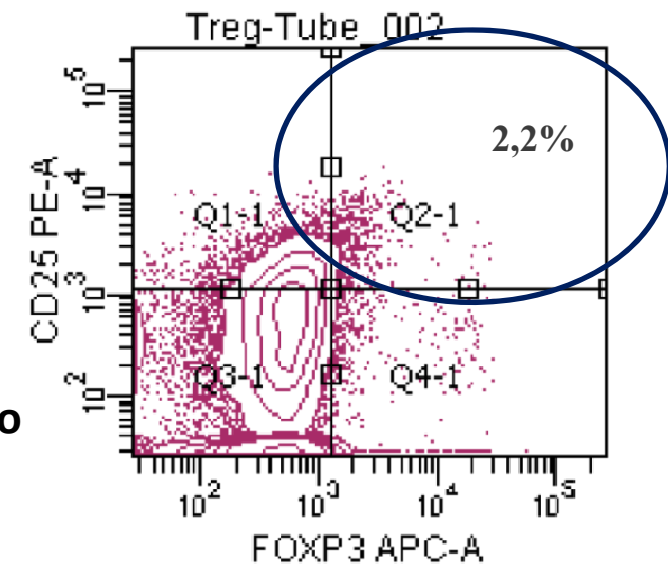
**Incremento T Reg  
Intralesionali  
VS  
Sangue Periferico**



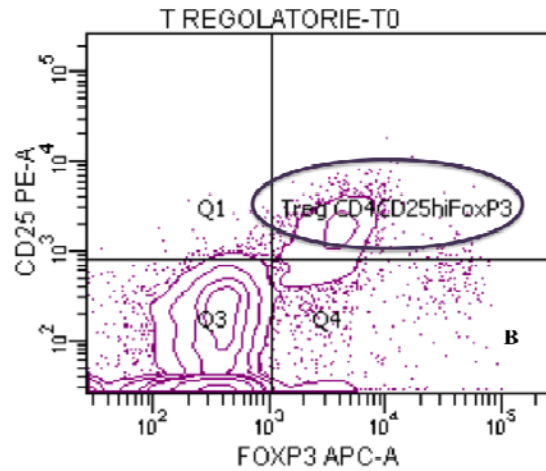
**Linfonodo**



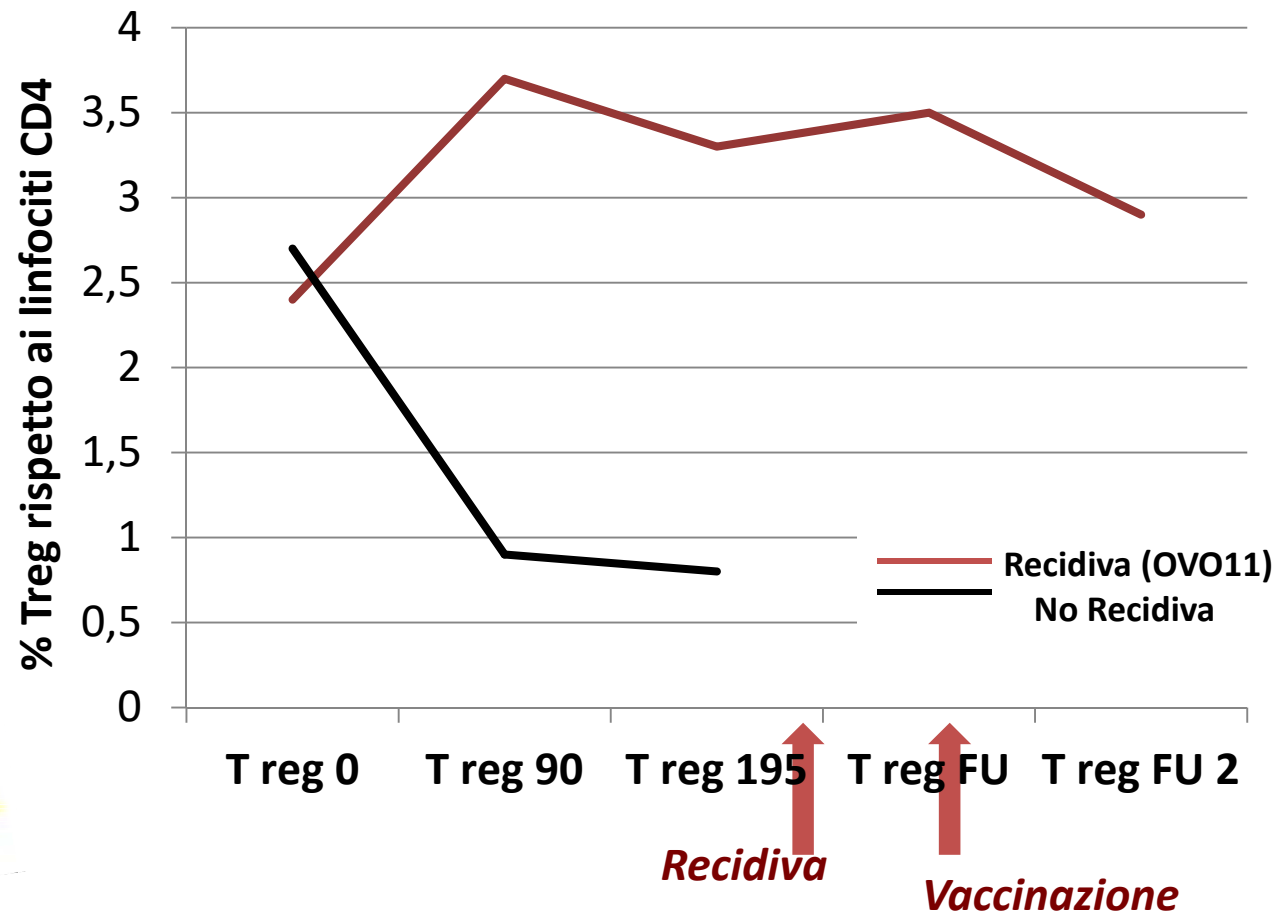
**Sangue periferico**



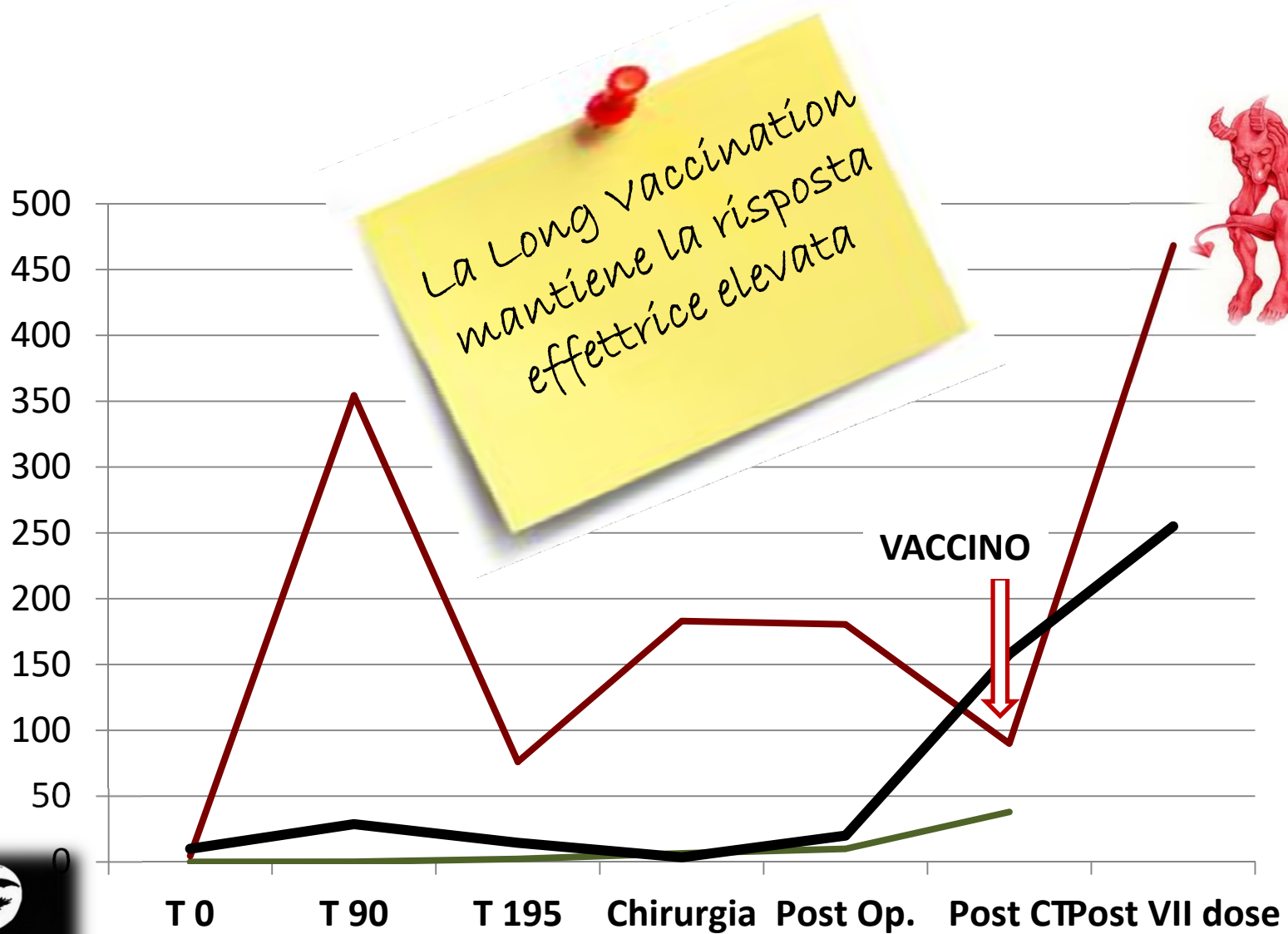
# T Reg INDICATRICI DELL'ANDAMENTO DELLA MALATTIA



Il vaccino modula i livelli di Treg



# VACCINAZIONE OLTRE T 195

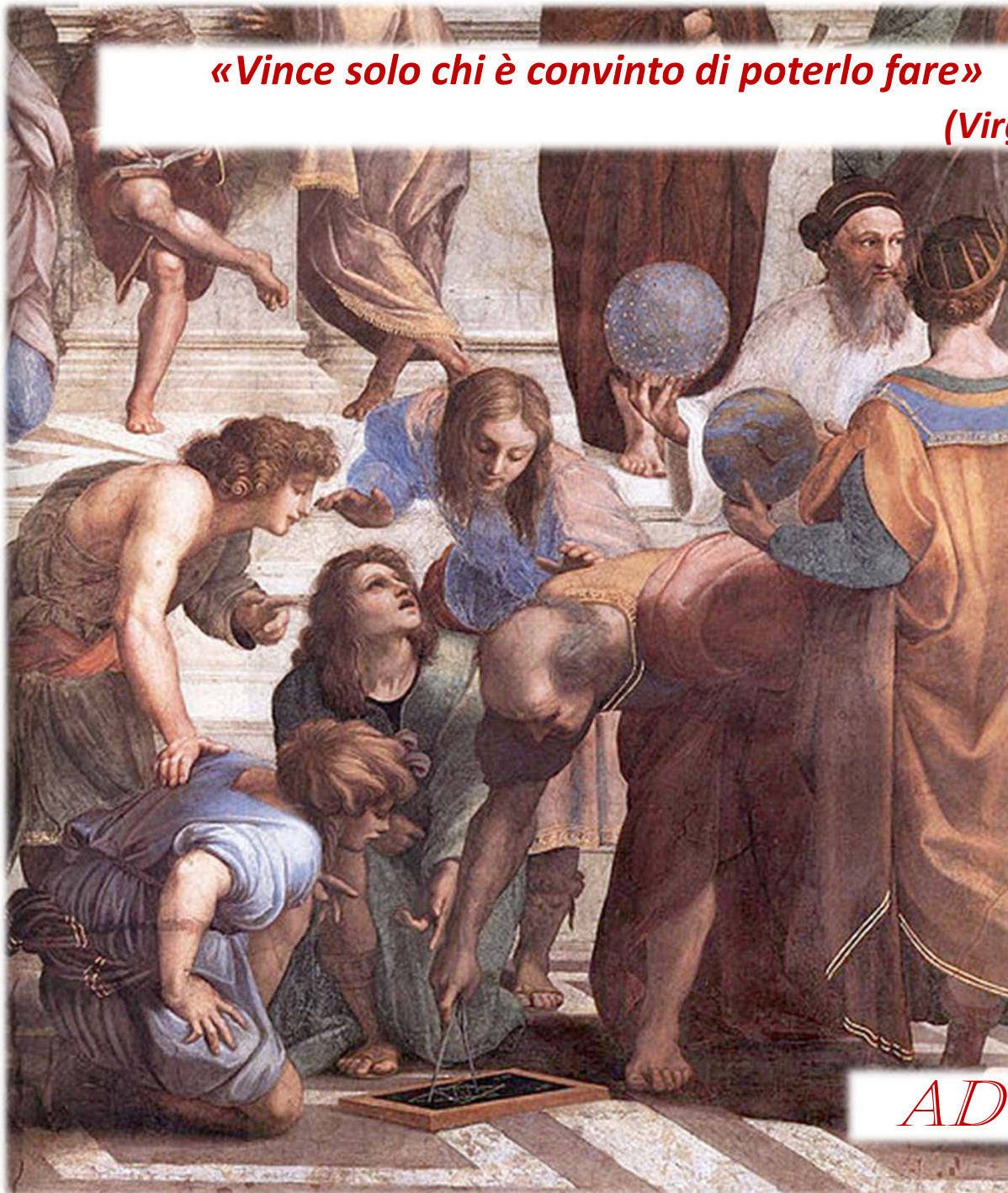


## **CONCLUSIONI**

- ❖ **Il vaccino a base di Erb-B2, MUC1 e CEA, più Montanide ISA51 nelle pazienti con tumore dell'ovaio e della mammella, è sicuro e ripetibile, anche alla dose di 500µg.**
- ❖ **Erb-B2, MUC1 e CEA si sono dimostrati potenti immunogeni nelle pazienti con carcinoma dell'ovaio.**
- ❖ **Le pazienti che sviluppano una risposta CD8 specifica hanno un rischio 6 volte inferiore di sviluppare una recidiva ( $p < 0,03$ ) rispetto ai controlli**
- ❖ **Al fine di mantenere i benefici immunitari e quindi clinici, è necessario che le pazienti mantengano un piano di *long vaccination* anche a tempi più dilazionati.**

*«Vince solo chi è convinto di poterlo fare»*

*(Virgilio)*



*AD MAIORA...*