

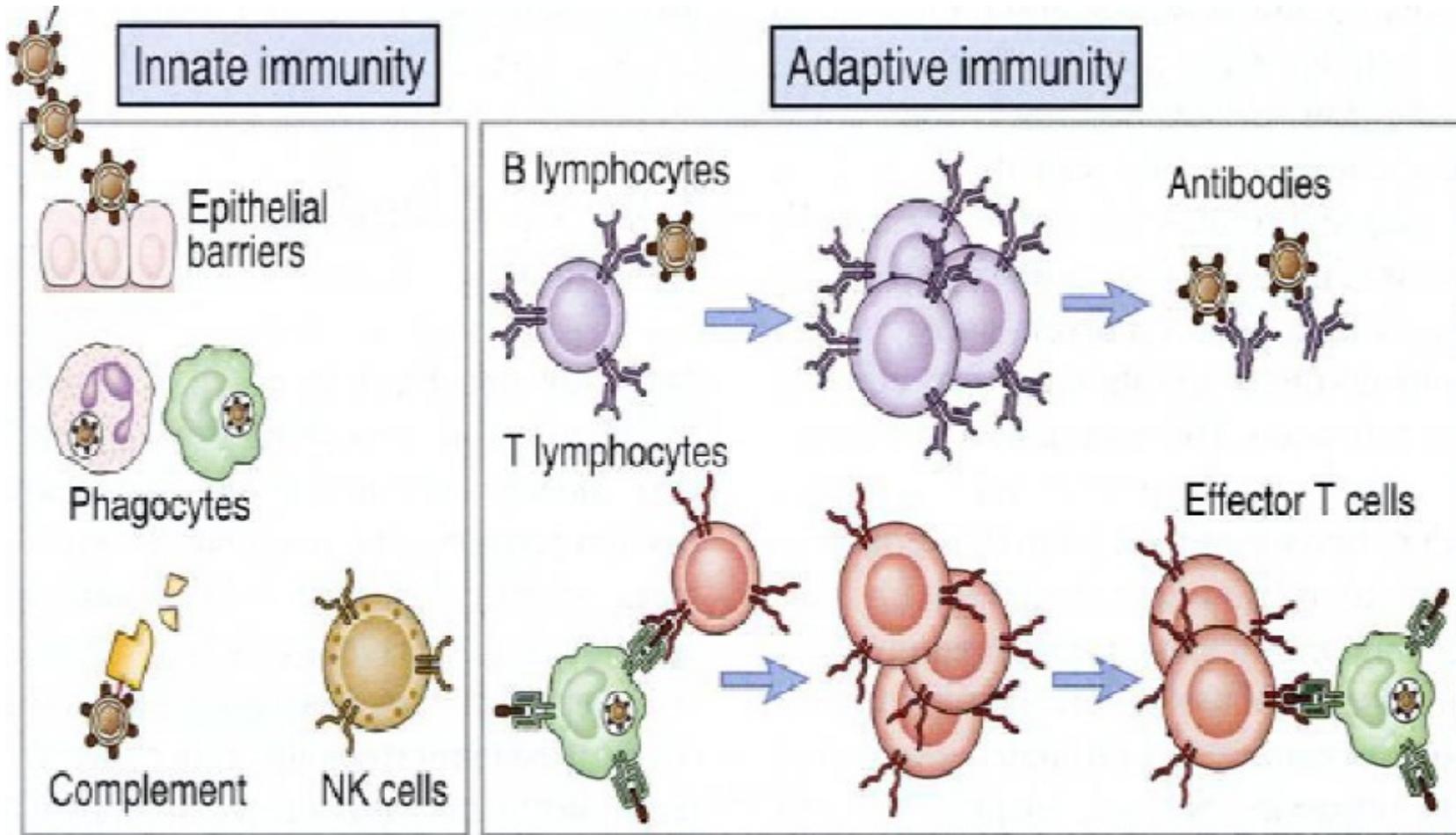


MODIFICAZIONI DELL' ASSETTO IMMUNOLOGICO IN PAZIENTI SOTTOPOSTE A TRATTAMENTO RADIOTERAPICO PER NEOPLASIA MAMMARIA

**Cattedra di Radioterapia Oncologica – Facoltà di Medicina e Psicologia
“Sapienza” Università di Roma
Prof. Riccardo Maurizi Enrici**

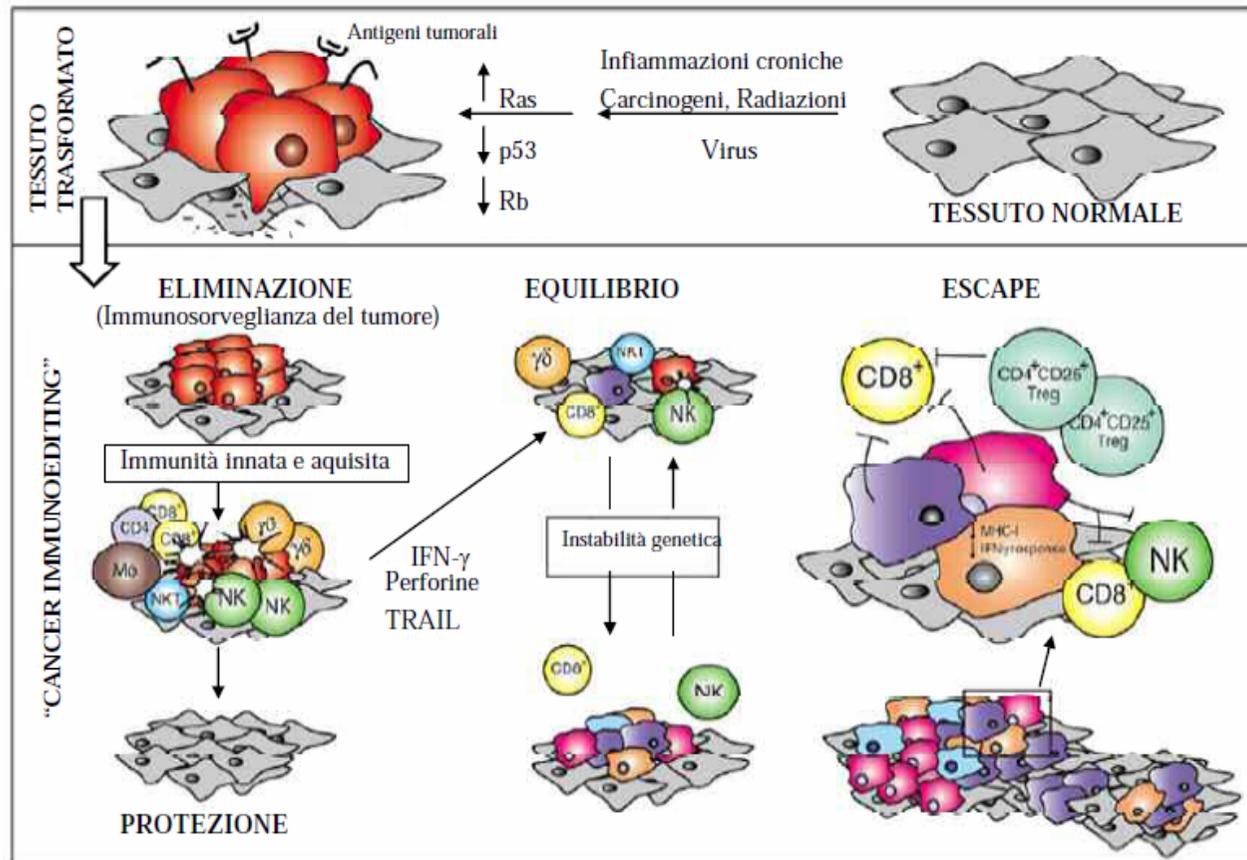
Dott.ssa Alessia Carnevale

Sistema immunitario



***Il sistema immunitario contro il Cancro:
un sistema immunitario competente svolge un ruolo chiave nella
prevenzione e nel trattamento del cancro***

“*Cancer Immunoediting*”: l’ azione di vigilanza immunitaria contribuisce a favorire lo sviluppo di tumori caratterizzati da scarsa immunogenicità e da un buon potenziale di sopravvivenza in microambienti infiammati



Schematizzazione del “*Cancer Immunoediting*”

(Figura tratta e modificata da Dunn et al. “The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting” *Immunity* 21(2): 137-48)

Malignant cells can be controlled by immunosurveillance

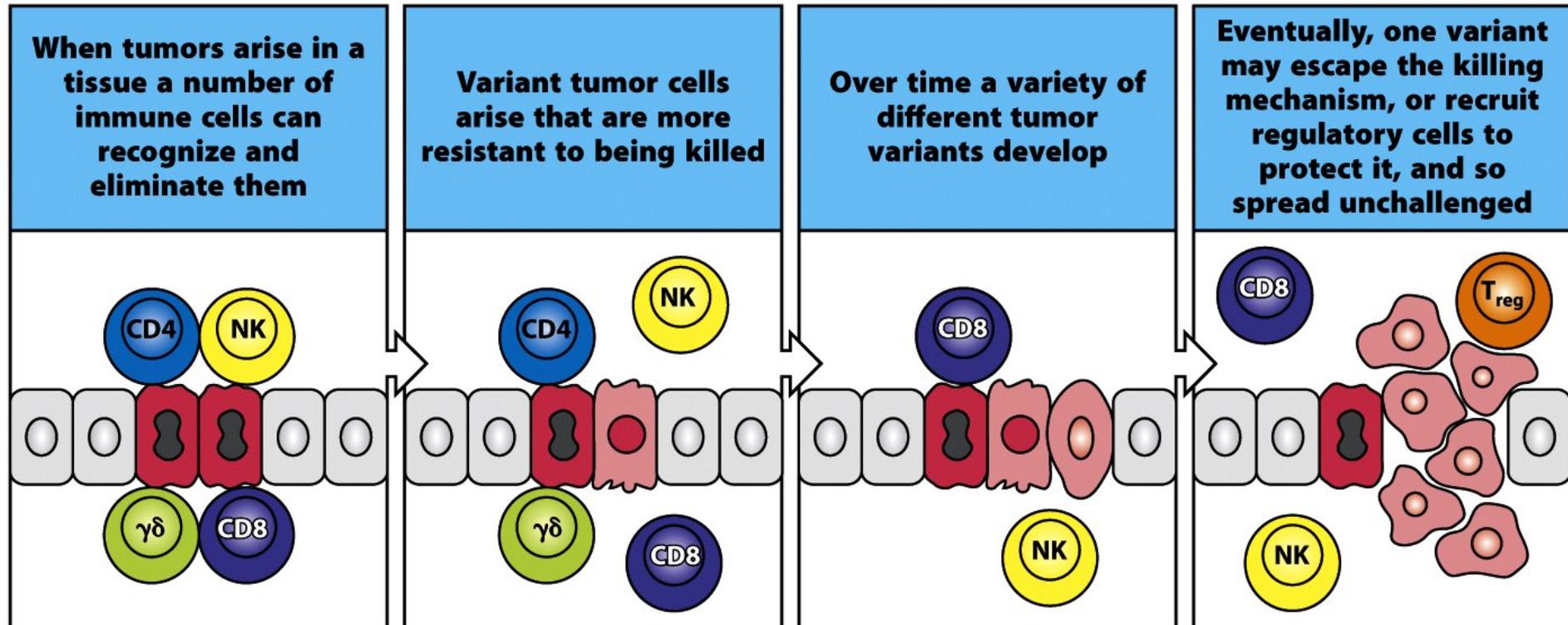


Figure 15-13 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

CD4, CD8 – types of T-lymphocytes

NK – Natural Killers

T-reg lymphocytes



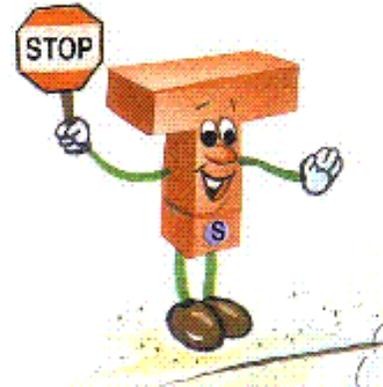
CD4 + cellule T helper (TH)

La cellula T è riconosciuta come principale responsabile del riconoscimento diretto e della soppressione della cellula tumorale

Linfociti T CD8

Cellule Natural Killer (NK)

Cellule ad attività citotossica diretta



Cellule T regolatorie (T-reg)

CD4+ CD25+ Foxp3+

Linfociti T ad azione immunosoppressiva

- Inibiscono l'attivazione, la proliferazione e la produzione di citochine da parte di linfociti T CD4+ e CD8+; esercitano un effetto negativo sulla proliferazione delle cellule B, sulla produzione di immunoglobuline e sullo switch isotipico.
- L'incremento dell'attività dei Treg facilita la crescita tumorale mentre la loro deplezione permette la normale risposta antitumorale da parte del sistema immunitario.

The Impact of the Myeloid Response to Radiation Therapy

Clinical and Developmental Immunology
Volume 2013, Article ID 281958, 14 pages

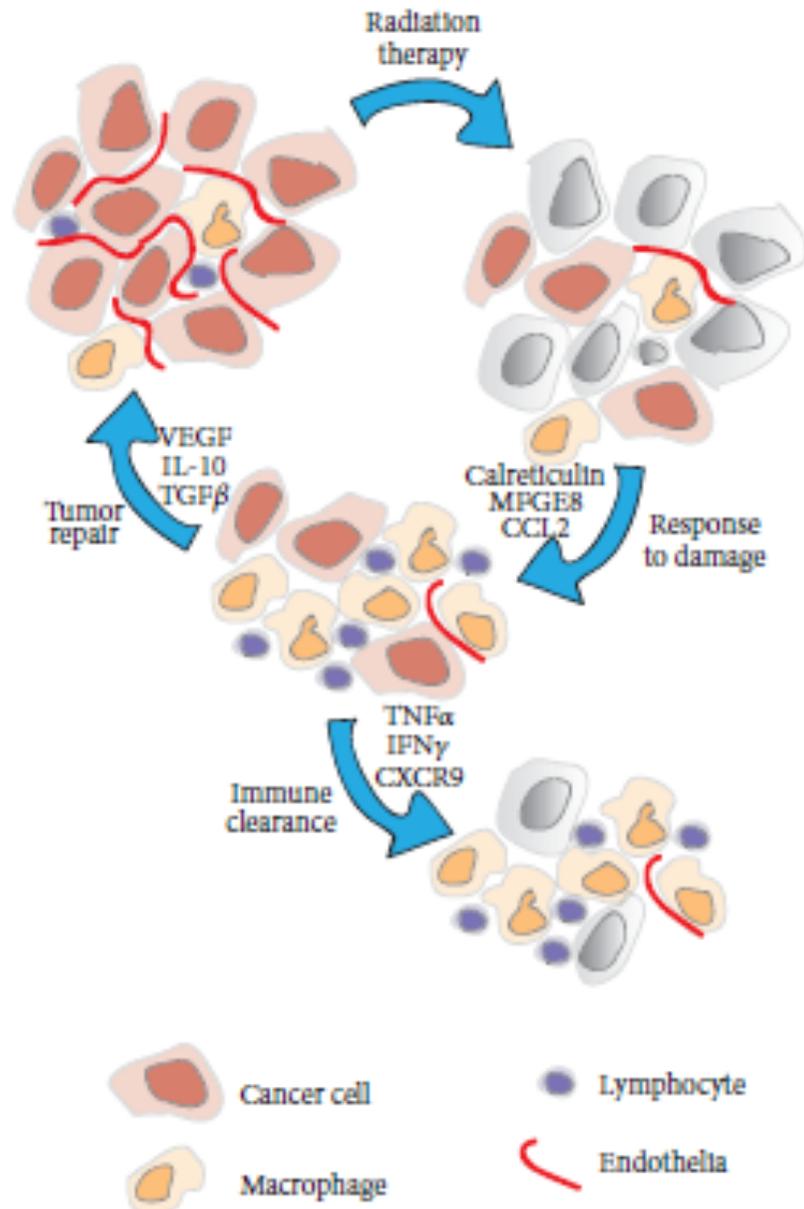


FIGURE 1: Tumor destruction or repair following cytotoxic therapy. High dose radiation therapy of tumors results in death of cancer cells, endothelial cells, and lymphocytes, but small numbers of cancer cells with clonogenic potential can survive. Cancer cell death triggers phagocytic receptors on radioresistant tumor macrophages and results in recruitment of both lymphocytes and macrophages to the treatment site. The immune response and the inflammatory milieu at the treatment site may influence outcome; a proinflammatory environment can permit immune-mediated clearance of residual cancer cells, while an anti-inflammatory environment can suppress adaptive immunity and repair the tumor environment for cancer recurrence.

Risposta Immuno-mediata



Radiation-induced effects and the immune system in cancer

*Punit Kaur and Alexander Asea**

Department of Microbiology, Biochemistry and Immunology, Morehouse School of Medicine, Atlanta, GA, USA

Does Immune System Status Following Completion of Standard Therapy Predict Risk of Recurrence?

Research is just beginning to address this question. Some data from head and neck cancer suggest that high NK cell activity status predicts a lower risk of recurrence following standard treatment. Preliminary data from breast cancer patients suggest that taxane-based therapy is as effective as adjunctive breast cancer treatment owing to its cytotoxic activity and its immunomodulatory effects on NK cell activity and T-cell cytokine secretion.⁶ Research at the University of Minnesota and Bastyr University Developmental Clinical Research Center, funded by the National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM), reported that a 6-week course of standard radiotherapy results in lymphopenia, low NK cell activity, low macrophage phagocytic activity, and depressed TNF- α production. Immune system defects were more severe in patients who received locoregional radiotherapy compared with breast radiotherapy only.¹⁰⁷

Immune Defects in Breast Cancer Patients after Radiotherapy

Leanna J. Standish, ND, PhD, LAc,

J Soc Integr Oncol. 2008 :

I, II, or III breast cancer. Although limited information exists, current data suggest that breast cancer patients who have completed surgery, chemotherapy, and radiotherapy (RT) have immunologic deficits,¹⁻⁴ and in some studies, this has been associated with a poor prognosis.^{5,6} For more than 20 years, it has been known that local RT for breast cancer causes long-term effects on both the adaptive and the innate immune system. External beam radiation results in reduced secretion of immunoglobulins IgM, IgA, and IgG⁷; lymphopenia for as long as a decade in some patients^{8,9}; and a decrease in absolute numbers of T cells.^{10,11} Low natural killer (NK) cell activity and low apoptotic cytokine levels have been associated with poor cancer prognosis.^{1,4,5,7,10,12-15} However, little is known about the functional activity of NK cells and monocytes or cytokine levels in breast cancer patients following completion of RT.

Obiettivo

Scopo del nostro studio
è di valutare il profilo immunologico
in pazienti con neoplasia della mammella
sottoposte a trattamento adiuvante
(radioterapia \pm chemioterapia)
arruolate presso la UOC di Radioterapia
nel periodo Settembre-Dicembre 2012.

Materiali e Metodi

La valutazione è stata condotta:

- 1) subito prima (T0 - baseline)
- 2) a metà (T1)
- 3) al termine del trattamento (T2)
- 4) a 3 mesi di distanza (Follow-up)

**Emocromo per
conta dei neutrofili**

**Analisi citofluorimetrica
delle sottopopolazioni linfocitarie**

**Immunoglobuline
IgG, IgA, IgM**

In parallelo, per tutto il periodo di osservazione, è stata sorvegliata l'eventuale insorgenza nelle pazienti di infezioni o di altri fenomeni comunque correlabili a disfunzione immunitaria o intolleranza

Pazienti e trattamento

- 21 donne di età media 53 (range 32-73 anni)
- Chemioterapia (9 pazienti)

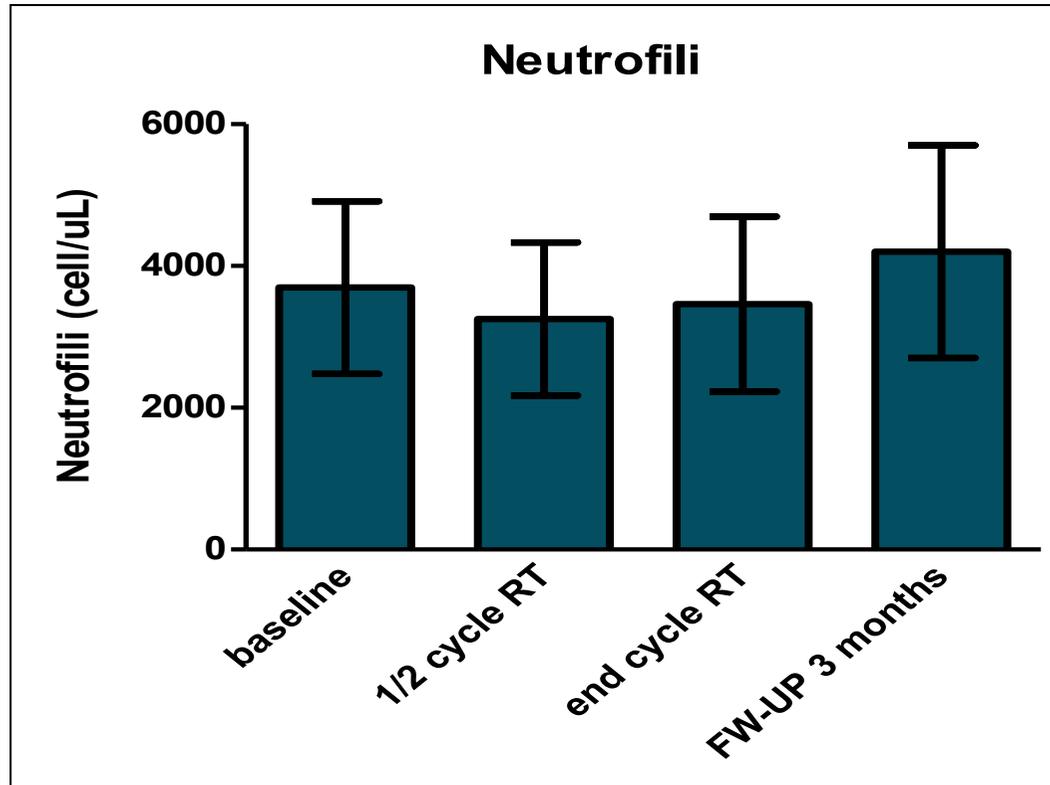
<i>Stadio neoplasia*</i>	<i>Numero pazienti</i>
I A	10
I B	2
II A	4
II B	3
III A	1
III B	1

<i>Tipo istologico</i>	<i>Numero pazienti</i>
Duttale	18
Lobulare	3

<i>Trattamento radioterapico</i>	<i>Numero pazienti</i>
Ipofrazionato	17
Convenzionale	4

* Classificazione TNM 2010

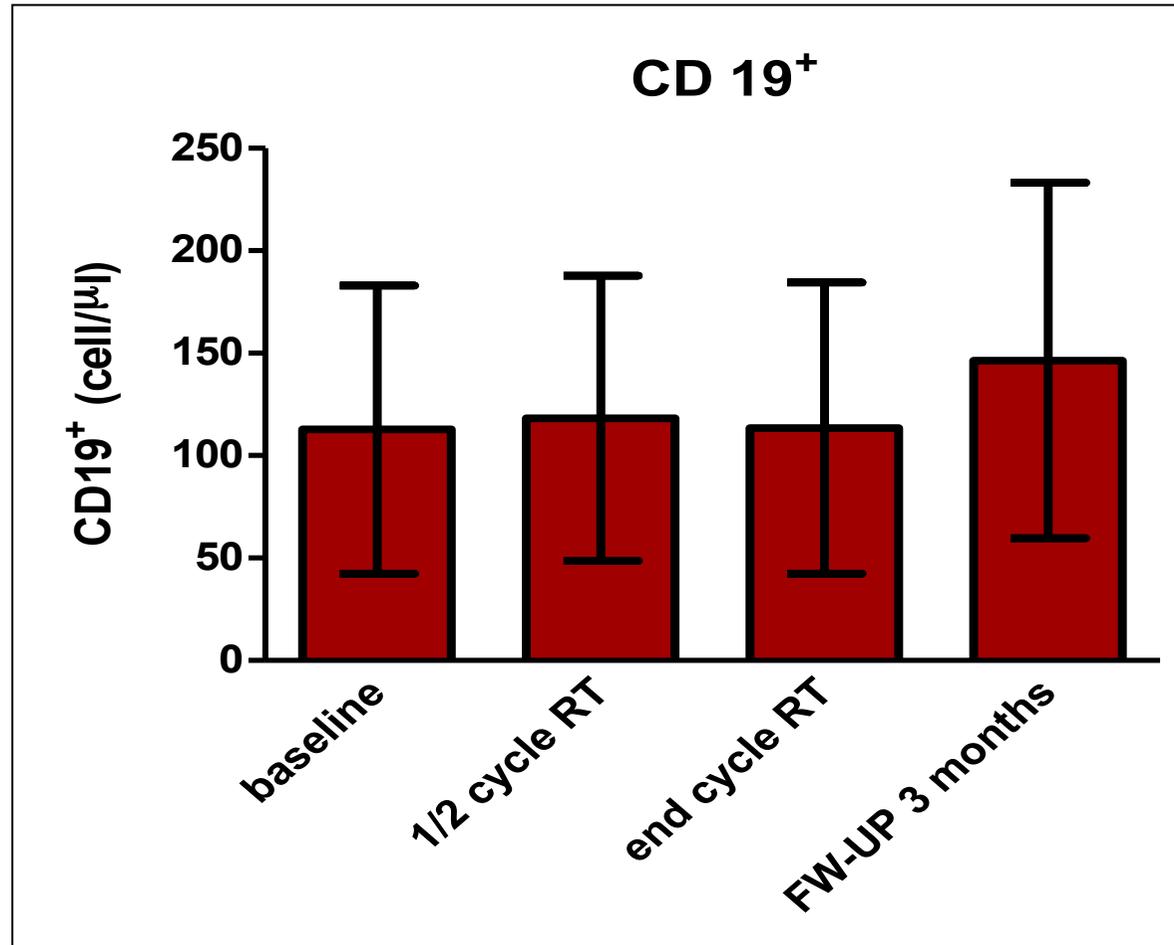
Risultati



La conta dei granulociti neutrofili è risultata nella norma sia alla valutazione di base che nei controlli previsti dal protocollo. Inoltre, alla comparazione dei diversi valori ottenuti, non si sono registrate differenze statisticamente significative

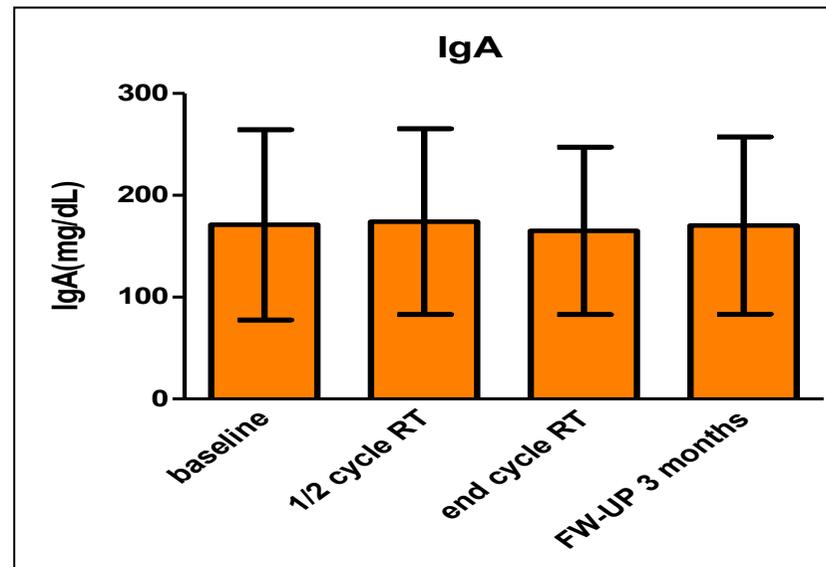
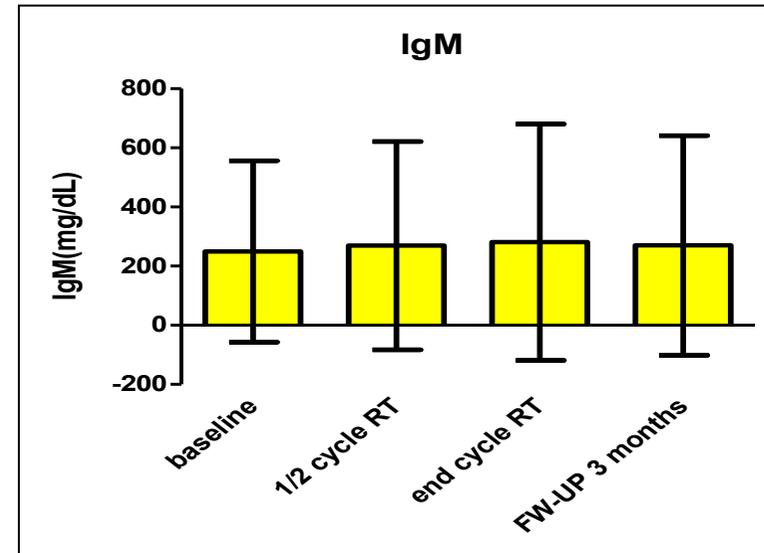
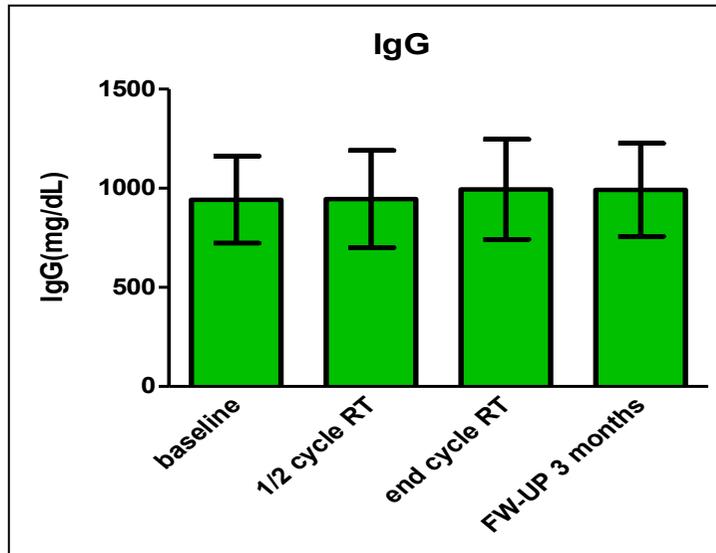
Risultati

Linfociti B



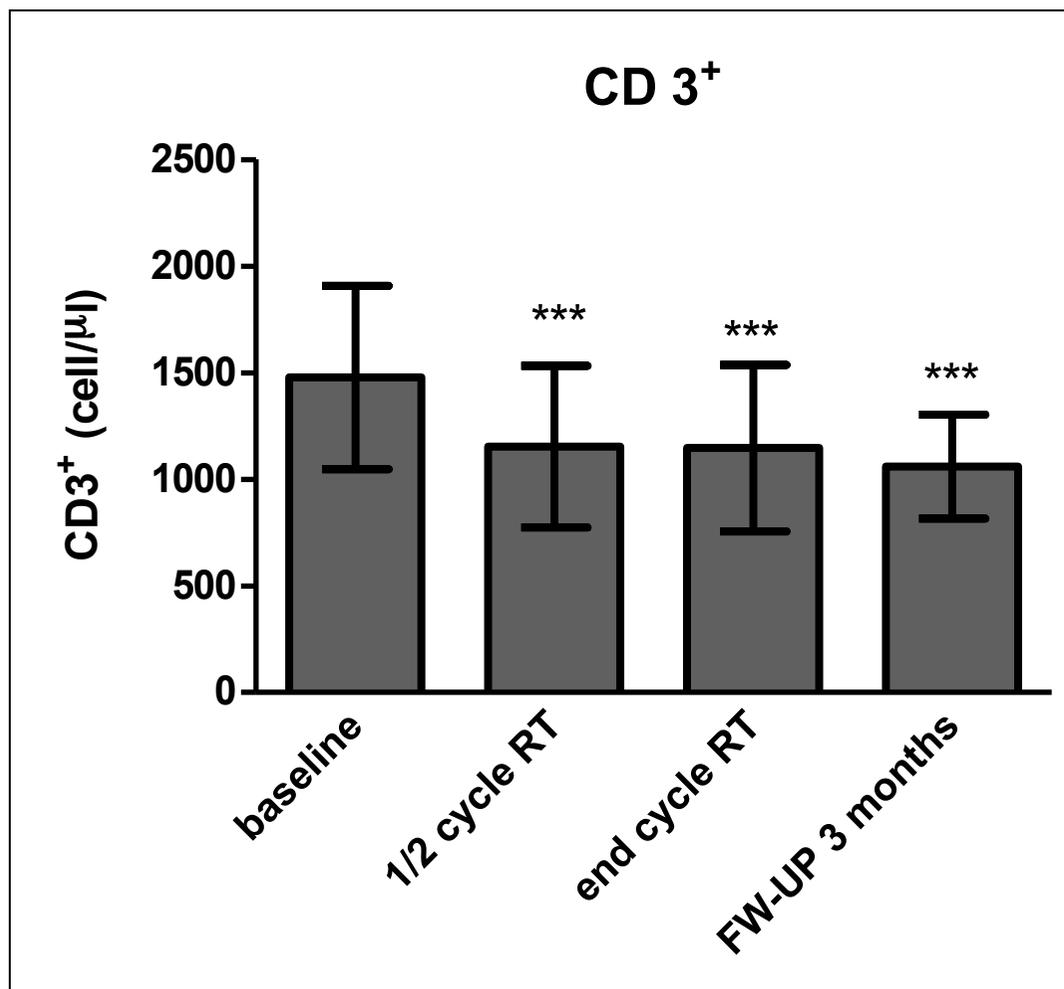
Linfociti B: i valori risultano inferiori al range fisiologico già alla valutazione baseline, durante il trattamento radioterapico rimangono sostanzialmente immutati, mentre al follow-up a 3 mesi, si assiste ad un incremento che però non raggiunge la significatività statistica.

Risultati



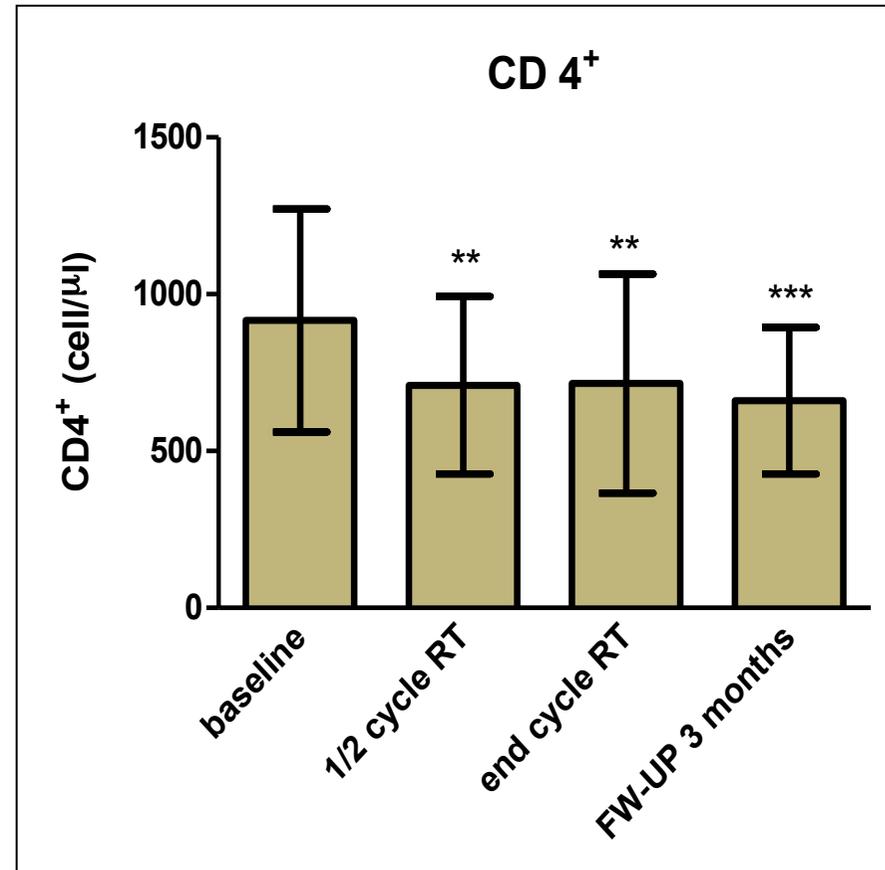
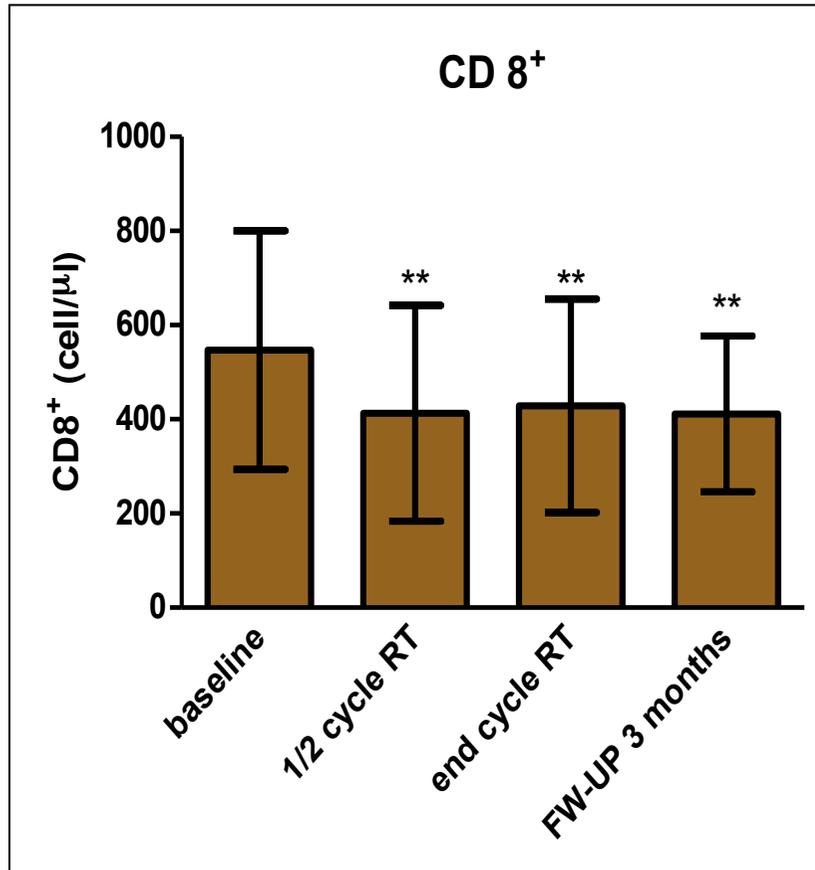
Risultati

Linfociti T



I linfociti T totali sono risultati in diminuzione statisticamente significativa rispetto al valore di partenza in tutte le determinazioni, dal primo controllo fino al follow-up a 3 mesi, in cui risultano per la prima volta al di sotto del range fisiologico

Risultati



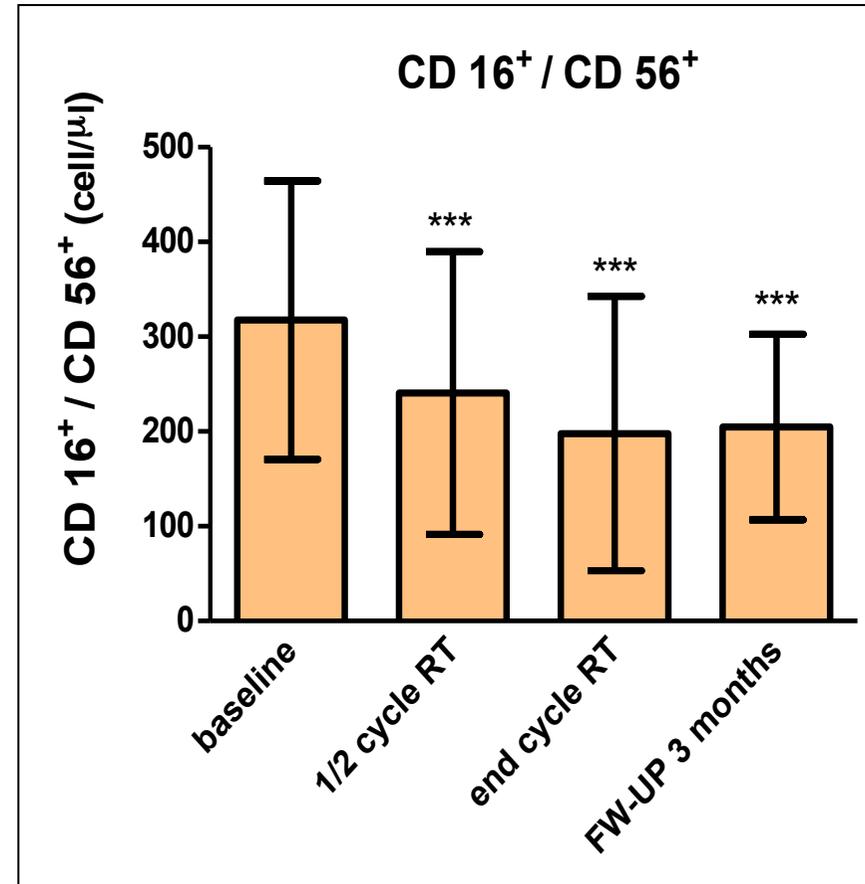
CD8: Si riducono al di sotto del range fisiologico già al primo controllo ma, a differenza di quanto riscontrato per i CD 4, non presentano una ulteriore diminuzione, al follow-up a 3 mesi

Questo comportamento si osserva per quanto riguarda i CD 4

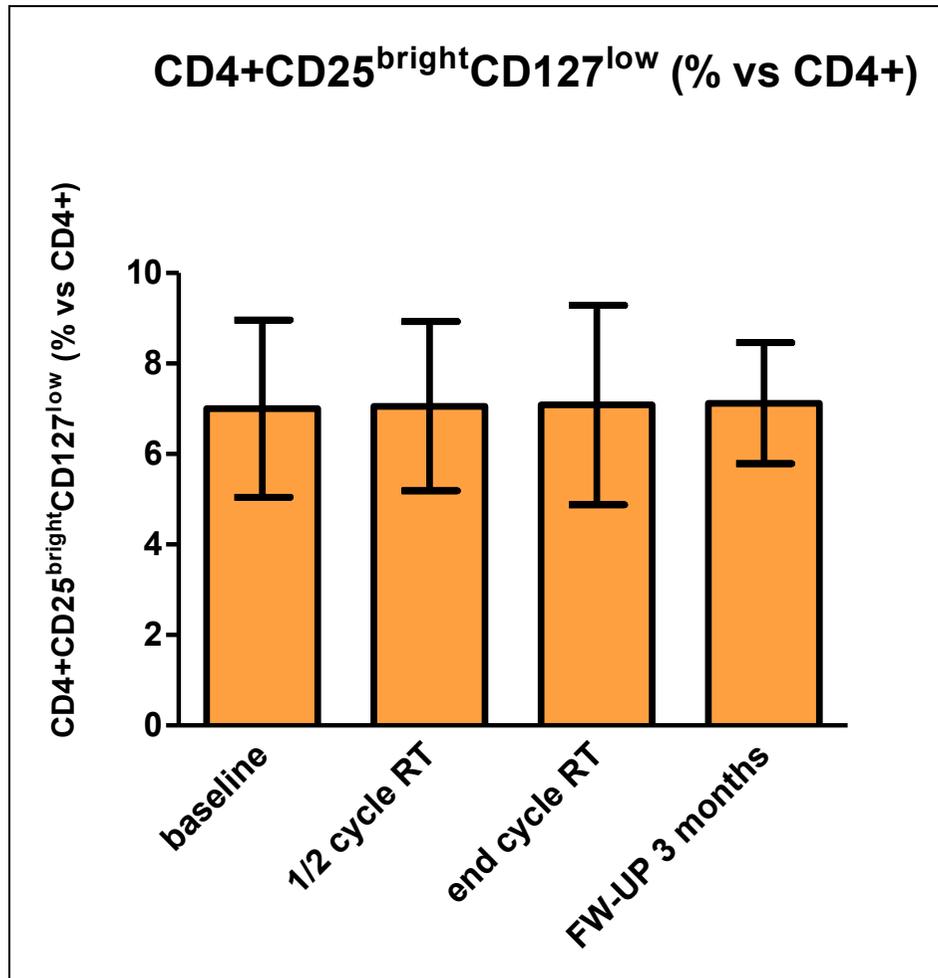
Risultati

Natural Killer

NK sono nel range fisiologico alla partenza, diminuiscono in maniera statisticamente significativa al primo controllo e al termine del trattamento. Al follow-up a 3 mesi si assiste invece ad una lieve ripresa, con valori appena sopra al limite fisiologico inferiore.



Risultati



T-reg

Il valore delle Treg rimane compreso nel range fisiologico di riferimenti nelle diverse fasi di studio. Non si assiste a nessuna modificazione statisticamente significativa dei loro valori nelle diverse fasi.

Risultati

...The absolute number of NK cells, the density of NK receptors as well as in vivo quantitation of functional NK cytotoxicity were significantly higher in preoperative patients than the post-treatments group and controls♪

NK-cell and T-cell functions in patients with breast cancer: effects of surgery and adjuvant chemo and radiotherapy. *F. Mozaffari. British Journal of Cancer. 2007*

...As compared to pre-treatment value, leukocytes, B-lymphocytes, helper T-lymphocytes and activated T-cells were significantly reduced after chemo and/or radiotherapy. Statistically non-significant down regulation was detected for cytotoxic T-cells and natural killer.♪

Impact of adjuvant chemo and radiotherapy on the cellular immune system of breast cancer patients. *T. Mellios. In Vivo 2010*

Considerazioni

Una adeguata conoscenza degli effetti della radioterapia sul sistema immunitario potrà consentirci di individuare sub-set linfocitari con eventuale valenza di fattore prognostico predittivo ed eventualmente essere utilizzati con prospettive terapeutiche

Per ottenere dati più completi e conclusivi

- ✓ *includere un maggior numero di soggetti*
- ✓ *una valutazione dello stato immunitario relativo alla fase che precede l'eresi chirurgica e chemioterapia estendendo ulteriormente il periodo di follow-up*
- ✓ *i parametri considerati con valutazioni funzionali sulla attività delle diverse popolazioni cellulari e sul profilo citochinico.*

...Grazie per l'attenzione...