

L'immunoterapia aspecifica associata alla chemioterapia nel trattamento dei tumori del colon-retto in stadio IV.

V. LEONE, * M. TORRI

*Divisione di Chirurgia Generale
Ospedale O. Basilewsky - Firenze*

** Istituto di Clinica Medica III^a*

Estratto da:

Il nuovo
GIORNALE ITALIANO
di **MEDICINA**

ESR EDIZIONI
SCIENTIFICHE
ROMANE

Nuova Editrice Scientifica Romana s.r.l.

L'immunoterapia aspecifica associata alla chemioterapia nel trattamento dei tumori del colon-retto in stadio IV.

V. LEONE, * M. TORRI

*Divisione di Chirurgia Generale
Ospedale O. Basilewsky - Firenze
* Istituto di Clinica Medica III^a
Università degli Studi di Firenze*

L'ipotesi di stimolare le difese immunitarie dell'ospite contro le cellule neoplastiche risale ad oltre 25 anni fa, in seguito ad osservazioni di anergia cutanea in risposta ai comuni antigeni microbici in pazienti affetti da linfomi o da neoplasie solide in stadio avanzato.

Risale invece ai primi anni '70 (10) la proposta di una associazione tra chemioterapia e immunoterapia onde ottenere un migliore controllo della crescita neoplastica, associazione in seguito dimostrata efficace in base alla migliore risposta terapeutica ed alla maggiore sopravvivenza osservata rispetto ai pazienti trattati con sola chemioterapia.

Per spiegare il sinergismo tra chemio- ed immunoterapia sono state formulate diverse ipotesi: 1) Aumento dell'immunosensibilità delle cellule tumorali già parzialmente danneggiate dalla chemioterapia. 2) Incremento della chemiosensibilità delle cellule tumorali le quali non sono state irreversibilmente danneggiate dalla risposta immune. 3) Incremento dell'immunogenicità delle cellule tumorali. 4) Modulazione positiva da parte del farmaco sulla risposta immune dell'ospite per riduzione delle cellule T suppressor.

Riguardo le sostanze impiegate come immunoterapici attualmente vengono indicate con il termine di modulatori della risposta biologica (BRM) intendendo quei prodotti in grado di intervenire nei confronti dei naturali meccanismi di difesa dell'organismo esaltandoli o, con termine più appropriato, nodulandoli (2). Nei riguardi delle neoplasie i BRM agirebbero sul rapporto tumore/ospite modificando la risposta biologica nei confronti della cellula neoplastica in senso positivo, realizzando quindi un effetto terapeutico. Quando poi tale stimolazio-

ne immunitaria si realizza senza ricorrere all'impiego di antigeni caratteristici del tumore, si parla più propriamente di immunoterapia aspecifica.

Esempi di immunostimolanti aspecifici sono: 1) Gli immunomodulatori batterici (BCG, *Corynebacterium parvum*, ecc.) i quali stimolano le cellule T ed il sistema reticoloendoteliale. 2) Il levamisolo, farmaco antelmintico di sintesi in grado di esaltare i meccanismi di fagocitosi. 3) L'interferone. 4) Gli ormoni timici.

In base a tali presupposti abbiamo pertanto impiegato la Timopentina, ormone timico di sintesi, in associazione alla chemioterapia in pazienti con tumore del colon-retto in stadio avanzato e già sottoposti in precedenza ad intervento chirurgico. Infatti tale prodotto è costituito da un pentapeptide di sintesi corrispondente alla sequenza aminoacidica 32-36 dell'ormone naturale timopoiatina e ne rappresenta il sito attivo. Essa pertanto esplica tutte le attività biologiche dell'enorme naturale e, tra queste, in particolare l'immunomodulazione e la differenziazione precoce dei linfociti T.

MATERIALI E METODI

Sono stati studiati 14 pazienti (8 maschi e 6 femmine) con età compresa tra i 42 ed i 76 anni (media 64,2), affetti da tumore del colon-retto in stadio IV.

Tutti i pazienti erano stati in precedenza sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione della neoplasia primitiva (resezione palliativa). In 8 pazienti erano presenti metastasi epatiche, in 1 polmonari, nei rimanenti 5 esisteva una carcinosi peritoneale. I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi:

Gruppo A: 7 pazienti (4 maschi e 3 femmine), sottoposti a chemioterapia antitumorale secondo il seguente schema: acido folinico 500 mg/mq in perfusione endovenosa lenta (in un'ora) seguito da 5-fluorouracile 375 mg/mq in bolo endovenoso lento (in 5 minuti) dal 1° al 5° giorno, ogni 28 giorni per 4 cicli.

Gruppo B: 7 pazienti (4 maschi e 3 femmine) sottoposti a chemioterapia secondo lo schema del gruppo A associato alla somministrazione di timopentina 50 mg per via sottocutanea 3 volte la settimana.

Tutti i pazienti hanno intrapreso la chemioterapia in media 6-8 settimane dopo l'intervento chirurgico.

A distanza di 1-2 settimane dalla fine del trattamento chemioterapico sono stati valutati nei due gruppi i parametri emopoietici, essendo noto che la caduta dei leucociti presenta un nadir tra l'8° e il 14° giorno dalla somministrazione dell'antiblastico. Si sono inoltre considerati l'incidenza di infezioni in corso di chemioterapia, lo stato nutrizionale secondo l'Instant Nutritional Assessment (INA o indice di Seltzer) ed i valori di transferrinemia, il performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Tab. I). Infine sono stati valutati i valori del CEA confrontandoli nei due

gruppi con quelli pretrattamento.

Su tutti i valori sono state calcolate le medie, l'errore standard (E.S.) e la significatività della differenza delle medie con il metodo della "t" di Student.

RISULTATI

Nelle Tab. II e III sono stati sintetizzati i valori dei parametri considerati.

L'incidenza di infezioni è stata del 14,3% (1 caso) nel gruppo trattato con timopentina, rispetto al 28,6% (2 casi) nel gruppo non trattato.

Maggiore evidenza di malnutrizione, secondo i parametri sopraesposti, si è riscontrata nel gruppo non trattato.

Infine la valutazione del performance status alla fine del trattamento ha mostrato una maggiore concentrazione di pazienti del gruppo trattato nelle classi iniziali (Fig. 1).

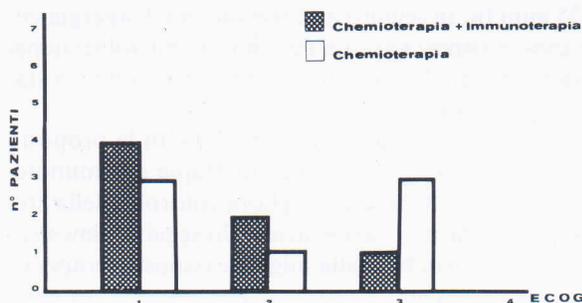


Fig. 1

Tab I - Valutazione del performance status secondo la scala ECOG.

0	Paziente asintomatico
1	Paziente sintomatico ambulatoriale
2	Paziente sintomatico allettato per meno del 50% della giornata; necessita di assistenza minima.
3	Paziente sintomatico allettato per più del 50% della giornata; necessita di assistenza considerevole.
4	Paziente allettato al 100%, invalido.

DISCUSSIONE

Da una valutazione dei parametri emopoietici si può notare come in entrambi i gruppi vi sia un calo del numero totale dei leucociti al termine della che-

Tab. II - Pazienti trattati con chemioterapia + immunoterapia.

	G.B.	Linfociti val. assol.	Linfociti valori %	Monociti val. assol.	Monociti valori %	Neutrofili val. assol.	Neutrofili valori %	Hb	Albumina	Transfer- rina	CEA
Inizio	7.377	1.578	22,3	377	5,42	5.114	68	13,2	3,61	243	25,8
Trattamento	± 779	± 221	± 2,7	± 67	± 0,94	± 779	± 3	± 0,71	± 0,29	± 25	± 11,5
P <	0,025	N.S.	0,05	N.S.	0,05	0,05	0,05	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Fine trattamento	6.307	1.605	26,9	530	8,62	3.931	59	12,6	3,68	231	51
	± 644	± 134	± 2,1	± 67	± 1,06	± 581	± 3	± 0,92	± 0,25	± 17	± 18

Tab. III - Pazienti trattati con chemioterapia.

	G.B.	Linfociti val. assol.	Linfociti valori %	Monociti val. assol.	Monociti valori %	Neutrofili val. assol.	Neutrofili valori %	Hb	Albumina	Transfer- rina	CEA
Inizio	6.200	1.318	21.8	478	7.54	3.900	66.6	12.3	3.41	255	30.2
Trattamento	±338	±157	±3.1	±59	±0.59	±312	±2.7	±0.43	±0.12	±16	±13
P <	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	0.01	0.05
Fine trattamento	5.815	1.221	21.7	415	6.38	3.775	65.6	11.9	3.17	218	82.8
	±882	±162	±3.6	±99	±1.36	±606	±3.6	±0.86	±0.22	±14	±28

mioterapia, calo che si è dimostrato significativo per il gruppo trattato con timopentina. Però, in contrasto con tali dati, mentre nel gruppo non trattato è presente un calo di linfociti, monociti, neutrotrofili e dei valori dell'emoglobina, sia riguardo i valori assoluti che percentuali, nei pazienti trattati con timopentina si osserva alla fine della chemioterapia un incremento dei valori dei linfociti e dei monociti, incremento risultato significativo per quanto riguarda i valori percentuali ($p < 0,05$) (Figg. 2 e 3). Tale

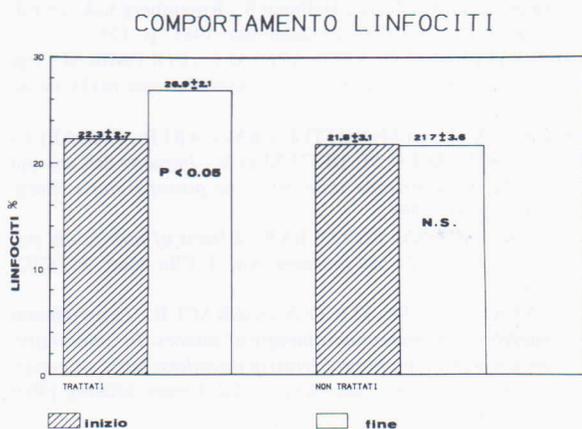


Fig. 2

comportamento è spiegabile in base alle proprietà della timopentina. Infatti tale sostanza, tramite l'interleuchina 2, induce proliferazione dei linfociti C citotossici e differenziazione dei linfociti T mediante l'acquisizione dell'antigene di membrana Thy 1. Essa inoltre induce trasformazione dei protimociti (Thy 1 negativi) in timociti (Thy 1 positivi), mentre inibisce i linfociti B bloccando l'acquisizione dell'antigene di membrana delle plasmacellule.

Pertanto, malgrado si sia evidenziato calo dei leucociti in entrambi i gruppi al termine della chemioterapia, l'azione della timopentina ha confermato le sue proprietà nei riguardi della popolazione lin-

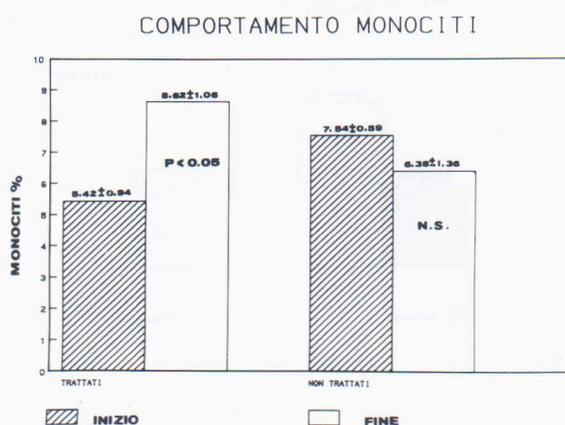


Fig. 3

fomonocitaria, inducendone un suo incremento malgrado il trattamento antitumorale, in contrapposizione ad un decremento, concorde con il calo totale dei leucociti, nel gruppo non trattato.

Anche il performance status e lo stato nutrizionale valutato in base all'indice di Seltzer ed alla transferrinemia (Fig.4), sono risultati migliori nel gruppo

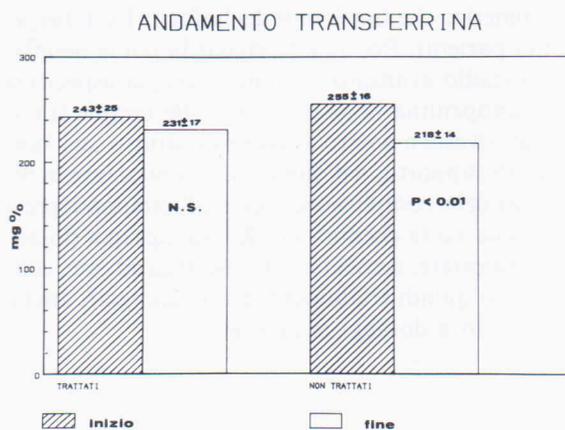


Fig. 4

trattato, in cui si è anche rilevata una minore incidenza di infezioni, cosa spiegabile con il migliore stato immunitario (5).

Da ultimo ci sembra interessante rilevare che sebbene vi sia stato in ambedue i gruppi un incremento dei valori medi di CEA, indice questo di una relativa progressione della malattia, tale incremento è risultato però significativo solo nel gruppo non trattato ($p < 0,05$) (Fig. 5), il che starebbe ad indicare

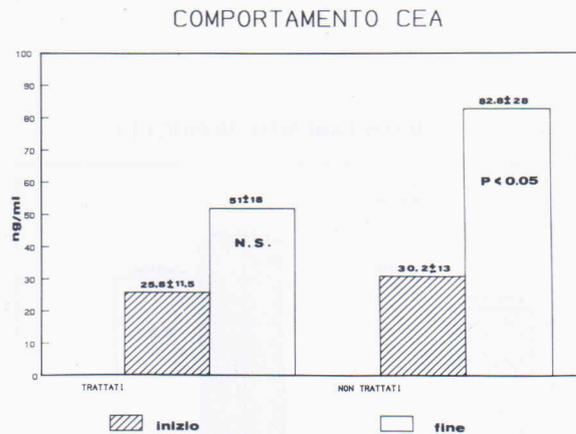


Fig. 5

un migliore controllo della crescita neoplastica da parte dell'associazione timopentina-chemioterapia.

CONCLUSIONI

In base ai dati sopraesposti, anche se relativi ad un esiguo numero di pazienti, possiamo quindi affermare che l'impiego della timopentina può contribuire a contrastare l'immunodepressione secondaria alla malattia neoplastica ed alle terapie anti-proliferative, anche alla luce del dimostrato deficit sia numerico che funzionale dei linfociti T e T-helper in tali pazienti. Per quanto riguarda poi le neoplasie in stadio avanzato, l'immunoterapia aspecifica con timopentina in associazione alle terapie tradizionali riveste a nostro avviso soprattutto una funzione di supporto, nel diminuire o contrastare la incidenza delle complicanze legate all'immunodepressione che sia la chemio- che la radioterapia possono comportare, aumentare la tolleranza ad esse, consentendo quindi trattamenti più prolungati, anche ricorrendo a dosaggi più elevati.

RIASSUNTO

Gli Autori riportano un loro studio sull'associazione timopentina-chemioterapia nel trattamento dei tumori del colon-retto in stadio IV. Sono stati studiati complessivamente 14 pazienti (7 trattati e 7 di controllo), confrontando i valori pretrattamento con quelli osservati al termine dei cicli chemioterapici. Su tali valori è stata calcolata la significatività della differenza delle medie con il metodo della *t* di Student.

I risultati osservati hanno evidenziato nel gruppo trattato con chemioterapia più timopentina una significativa riduzione dell'incidenza di infezioni, migliore performance status e stato nutrizionale, minori alterazioni a carico degli elementi figurati del sangue, in particolare a carico della serie bianca. Infine nel gruppo non trattato si è osservato un incremento significativo dei valori di CEA, per cui gli Autori ritengono che l'associazione timopentina-chemioterapia possa consentire un maggiore controllo della crescita neoplastica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) AIUTI F.: *Immunoterapie con timostimolina ed altri ormoni timici*. Il Polso suppl. n° 10; oct. 1985.
- 2) AIUTI F., PALMISANO L.: *Gli immunofarmaci*. Surg. Imm. 1: 21; 1988.
- 3) BAST R.C. Jr.: *Principles of cancer biology: tumor immunology*. In: *Cancer principles and practice of oncology*. A cura di De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. 2ª Ed. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1985, p. 125.
- 4) BERTELLETTI D., LEONARDI M.C., COLOMBI M.: *Uso della timopentina in pazienti oncologici*. Farmaci 14 (1): 19-26; 1990.
- 5) BRAGA M., GIANNOTTI L., BACCARI P., RADAELLI G., CRISTALLO M. DI CARLO V.: *Impatto dell'anergia e della malnutrizione sulle infezioni postoperatorie*. Surg. Imm. 2: 91; 1989.
- 6) CUNNINGHAM-RUNDLES S.: *Effects of nutritional status on immunological function*. Am. J. Clin. Nutr. 35: 1202; 1982.
- 7) FAVALLI C., MASTINO A., GARACI E.: *Experimental models of chemoimmunotherapy of tumors*. In: *immunoregulation and lymphoproliferative disorders: basic and clinical aspects*. Ed. By Dammacco F., Edi-Ermes, Milano, 1989, p. 187-97.
- 8) GARACI E., MASTINO A., JEZZI T., FAVALLI C.: *Thymic hormones and cytokines: a synergistic combination with high therapeutic potentialities*. In: *Recent advances in autoimmunity and tumor immunology*. Ed. By Dammacco F., Edi-Ermes, Milano, 1988, p. 211.
- 9) MAVLIGIT G.M., GUTTERMAN J.U., MALAHY M.A.: *Adjuvant immunotherapy and chemoimmunotherapy in colorectal cancer (Dukes class C): prolongation of disease-free interval and survival*. Cancer 40 (5): 2726; 1977.
- 10) MIHICH E.: *Combined effects of chemotherapy and immunity against leukemia L1210 in DBA/2 mice*. Cancer Res. 29: 848; 1969.