

# **EVOLUTIONE DELLA CHIRURGIA ONCOLOGICA IN ACCORDO CON LA FISIOPATOLOGIA DELL'IMMUNITA' ANTI-TUMORALE.**

## **EVALUATION OF THE ONCOLOGICAL SURGERY ACCORDING TO THE PHYSIOPATHOLOGY OF THE ANTICANCER IMMUNITY**

Fernando Brivio\*, Paolo Lissoni\*\*, Giusy Messina\*\*\*

\*Divisione di Chirurgia, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Milano; \*\*Istituto di Medicina Biologica, Milano; \*\*\*Clinica Psichiatrica, Ospedale Policlinico, Milano, Italia.

Sempre più l'attività chirurgica pone la sua attenzione a fattori tecnici e all'evoluzione dello strumentario chirurgico dimenticandosi ed allontanandosi dai principi biologici. Eppure, se non ci fosse stata la terapia antibiotica prima ed il supporto nutrizionale parenterale poi il progresso della chirurgia ed i risultati in termini di morbilità e sopravvivenza non avrebbero avuto l'evoluzione che oggi conosciamo. L'attività chirurgica soprattutto quella ampiamente demolitiva fra cui primariamente l'oncologica, è legata a fattori biologici che non sono indifferenti nel condizionare la prognosi a distanza della malattia neoplastica. Un ritorno alla fisiopatologia chirurgica legata alla risposta immunitaria antitumorale rappresenta a nostro avviso un indispensabile punto di partenza per integrare terapie in grado di modificare la prognosi chirurgica della malattia neoplastica.

Fin dal 1990 abbiamo iniziato uno studio clinico e biologico sull'attività di una specifica immunoterapia peri-operatoria nell'intento di contrastare il ben noto deficit immunitario post-operatori conseguente al trauma di chirurgia maggiore. A tal proposito abbiamo utilizzato il fattore di crescita dei linfociti T noto come Interleuchina-2 (IL-2) in fase pre-operatoria.

L'impiego di IL-2 nel paziente oncologico in generale e chirurgico in particolare, è condizionato da una importante evidenza: la relazione fra numero di linfociti circolanti e prognosi della malattia oncologica. In questo senso la letteratura, soprattutto non recente, è ricca nel documentare la relazione esistente fra linfocitopenia e progressione della malattia, mentre una quota di linfociti normale si associa a crescita più lenta del tumore (1-2). Inoltre, la concentrazione serica di IL-2 risulta essere ridotta in pazienti con prognosi peggiore (3). Sotto questo aspetto, l'interleuchina-2 andrebbe utilizzata come il fattore di crescita dei linfociti T vedendo come end point il risultato biologico della terapia in relazione alla sopravvivenza globale, piuttosto che come farmaco antitumorale in grado di produrre risposte obiettive sulla massa neoplastica. In effetti, l'impiego di fattori di crescita è ampiamente utilizzato nella pratica oncologica per correggere alterazioni

contingenti come la neutropenia (G-CSF) e l'anemia (Eritropoietina), mentre la linfocitopenia generalmente non viene considerata in quanto non correlata a problemi influenti sul performance status. Tuttavia, è proprio la relazione fra linfocitopenia e prognosi a porre indicazione alla correzione di questo dato, almeno quando è rilevante e quando si manifesta in seguito a trattamenti oncologici specifici.

Valutando in fase perichirurgica le principali sottopopolazioni linfocitarie, si è documentato che la risposta immunitaria al trauma correla significativamente con la prognosi a distanza e precisamente, il recupero, entro la decima giornata post-operatoria, dei T Helper (CD4) e dei linfociti T (CD3) a valori prossimi al pre-operatorio è indice di maggior probabilità di guarigione definitiva (10).

Queste evidenze biologiche suggeriscono che il fattore ospite non può essere eluso nell'ambito di un approccio medico biologico al malato di cancro e, d'altra parte, è l'unico fattore razionale che pone la differenza prognostica fra neoplasie con la stessa stadiazione anatomopatologica e poste nella stessa sede

Il miglioramento della risposta immunitaria era già considerato auspicabile quando l'immunologia non conosceva ancora le citochine (11), è stato verificato nella sua attività in modelli sperimentali (12), ne è stata verificata l'attività biologica nella pratica clinica chirurgica (13-14-15), è necessario ora verificare l'eventuale impatto clinico sulla prognosi in quanto le basi biologiche e le attuali conoscenze immunologiche espongono un chiaro ed esplicito razionale dell'immunoterapia come coadiuvante della terapia chirurgica nella cura delle neoplasie umane chirurgicamente trattabili con intento radicale.

Non bisogna dimenticare che i tentativi di ridurre la linfocitopenia post-operatoria sono stati oggetto di particolare interesse: si è tentato con l'immunonutrizione (arginina, omega 3 e mRNA), con ormoni timici, tuttavia il modo più razionale è quello di utilizzare il fattore di crescita proprio dei linfociti T, fattore in grado di attivare una vera risposta antitumorale con la genesi di cellule LAK (Lymphokine Activated Killer), fenomeno descritto per la prima volta nel 1982 ed al quale si erano riversate gran parte delle aspettative dell'oncologia moderna.

Queste premesse d'ordine immunologico come possibile base per un approccio immunoterapeutico associato alla chirurgia oncologica sono quelle che hanno posto le condizioni razionali per un impiego clinico sperimentale dell'Interleuchina-2 in fase pre-chirurgica. Tale applicazione, ci impegna ormai da oltre 15 anni e l'esperienza acquisita ci permette di poter trarre delle conclusioni che, ormai, per quanto ci riguarda si possono considerare definitive e quindi passibili di tranquilla applicazione clinica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Kim U., Papatestas A., and Aufses A.H. : Prognostic significance of peripheral lymphocytes count and carcinoembryogenic antigens in colorectal carcinoma.  
J. Surg. Oncol. 1976; 8: 257-262
- 2- Yamaguchi K., Maeda S., and Kitamura K.: Prognostic factors in colorectal carcinoma: significance of peripheral T lymphocytes.  
Int. Surg. 1989; 74: 232-239
- 3- Lissoni P., Barni S., Rovelli F., and Tancini G. : Lower survival in metastatic cancer patients with reduced Interleukin-2 blood concentrations.  
Oncology 1991; 48: 125-127
- 4- Monson JRT., Ramsden CW., Guillou PJ. : Decrease interleukin-2 production in patients with gastrointestinal cancer.  
Br. J surg. 1986; 73: 483-486
- 5- Fischer JR, Schindel M., Stein N., Lahm H., Gallati H., Krammer PH., and Drings P. : Selective suppression of cytokine secretion in patients with small cell lung cancer.  
Ann. Oncol. 1995; 6: 921-926
- 6- Palmer PA., Vinke J., Philip J., Negrier S., Atzpodien J., Kirchner H., Oskam R., and Granks CR: Prognostic factor for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant IL-2.  
Ann: Oncol. 1992; 3: 474-480
- 7- Donskov L., Hokland M., Marcussen N., Torp Madsen HH., and von der Maase H. Monocytes and neutrophils as “bad guys” for the outcome of interleukin-2 with or without histamine in metastatic renal cell carcinoma – results from a randomised phase II trial  
Brit J cancer 2006; 94: 218-226
- 8- Akiyoshi T., Koba F., Arniga S., Miyazaki S., Wada T., Tsuji H. : Impaired production of Interleukin-2 after surgery.  
Clin. Exp. Immunology 1985; 59: 45-49
- 9- Eggermont AMM, Steller EP., Sugarbaker PH. : Laparotomy enhances intraperitoneal tumor growth and abrogates the antitumor effect of interleukin-2 and lymphokine activated killer cells.  
Surgery 1987; 102: 71-78
- 10- Brivio F., Fumagalli L., Brivio O., Castaldi M., Franciosi C., Rescaldani R., Uggeri F. . : La risposta immunitaria al trauma chirurgico e sua relazione con la prognosi nei pazienti operati per carcinoma del colon-retto.  
Chirurgia 1998; 11: 379-381
- 11- Lundy J., Lovett EJ., Wolinsky S.- Immune impairment and metastatic tumor growth: the need for an immunorestorative drug as an adjuvant to surgery  
Cancer 1979; 43: 945-9511

- 12- Colacchio TA., Yeager MP., Hildebrandt LW.- Perioperative immunomodulation in cancer surgery.  
Am. J. Surg. 1994; 167: 174-179
- 13- Brivio F., Lissoni P., Tisi E., Barni S., Tancini G., Rescaldani R., Nociti V. : Effect of a pre-operative therapy with interleukin-2 on surgery induced lymphocytopenia in cancer patients.  
Oncology 1992; 49: 215-218
- 14- Brivio F., Lissoni P., Barni S., Tancini G., Ardizzoia A., Erba L. : Effect of pre-operative course of interleukin-2 on surgical and immunological variables in patients with colorectal cancer  
Eur. J. Surg. 1993; 159: 43-47