



Ruolo predittivo e prognostico del valore basale e delle variazioni del rapporto neutrofili-linfociti (NLR) in pazienti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (MCC) in stadio II-III sottoposti a radioterapia adiuvante



Torchio M¹, Prinzi N¹, Manca P¹, Corti F¹, Colombo E¹, Cattaneo L², Milione M², Bedini N³, Maurichi A⁴, Mattavelli I⁴, Patuzzo R⁴, Coppa Jorgelina⁵, Platania M¹, Di Bartolomeo M¹, de Braud F^{1,6}, Pusceddu S¹

¹Medical Oncology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori (ENETS Center of Excellence), Milan; ²First Pathology Division, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori (ENETS Center of Excellence) Milan; ³Radiotherapy Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan; ⁴Melanoma and Sarcoma Surgical Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori (ENETS Center of Excellence,) Milan; ⁵GI and Liver Transplantation Surgical Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori (ENETS Center of Excellence) Milan, ⁶Università degli Studi di Milano Milan, Italy

BACKGROUND

Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC) è una rara neoplasia cutanea di origine neuroendocrina con la più alta incidenza nei caucasici, nei maschi e nelle persone di età superiore ai 65 anni. L'immunosoppressione è un fattore particolarmente importante, poiché è stato notato un aumento di 10 volte dell'incidenza dopo il trapianto di organi solidi e un aumento di 16 volte nei pazienti HIV positivi, suggerendo quindi che anche per MCC, le interazioni tra il tumore e il sistema immunitario sono essenziali per la progressione del tumore (1). La neutrofilia può essere una manifestazione dell'infiammazione indotta dal tumore, diventando così promotori della crescita del tumore, attraverso l'angiogenesi e l'immunosoppressione. La rilevanza del monitoraggio dei neutrofili nel sangue e nei tessuti tumorali è stata segnalata per molti tumori umani durante l'ultimo decennio, con un impatto prognostico costantemente riportato di neutrofili ematici elevati e neutrofili infiltranti il tumore al basale. D'altra parte, i linfociti svolgono un ruolo cruciale nella risposta immunitaria antitumorale: hanno funzioni nella regolazione della proliferazione cellulare e dell'angiogenesi attraverso la secrezione di citochine antitumorali.

Il rapporto Neutrofili-Linfociti (NLR) del sangue periferico, sia al basale (diagnosi) sia durante la progressione metastatica, costituisce un marcatore indiretto ma semplice delle complesse interazioni tra reazioni infiammatorie e pro-angiogeniche e risposta immunitaria antitumorale. In recenti studi retrospettivi, un NLR assoluto elevato (maggiore o uguale a 4) è stato costantemente associato a un aumento della mortalità in un'ampia gamma di tumori, comprese le neoplasie solide (p. Es., Cancro ai polmoni, cancro al seno, cancro del colon-retto, cancro gastrico, carcinoma epatocellulare, e tumori urologici) e nelle malattie ematologiche (ad esempio, linfoma a cellule B e mieloma multiplo). Il valore prognostico dell'NLR ematico al basale è stato osservato anche nei pazienti con carcinoma a cellule di Merkel (MCC) (pts): un NLR alto al basale (NLR ≥ 4) è stato associato alla morte per MCC in univariato (rapporto di rischio 2,76, intervallo di confidenza al 95% 1.15-6.62, P = .023) e multivariata (hazard ratio 3.30, intervallo di confidenza 95% 1.21-9.01, P = .020), ma non con recidiva (2)(Figura1).

Per quanto riguarda gli effetti immunomodulanti della radioterapia (RT), studi recenti hanno dimostrato che la RT localizzata stimola i linfociti a infiltrarsi sia nel tumore primario che nei linfonodi drenanti e attiva il sistema immunitario innato tramite entrambi i recettori toll-like e la via di segnalazione del recettore NKG2D (3). Dato l'importante ruolo del sistema immunitario nella sorveglianza del cancro e nella stimolazione delle risposte immunitarie mediante irradiazione e la potenziale immunogenicità del MCC, è possibile che risposte cliniche immunologicamente mediate siano particolarmente ottenibili in questo tumore. Il presente studio esplora il ruolo prognostico e predittivo dell'NLR basale e le sue variazioni dopo la radioterapia adiuvante (RT) nei pazienti con MCC in stadio II-III.

METODI

Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di 95 pazienti MCC di stadio II-III riferiti alla nostra istituzione dal 2004 al 2019. Tutti i pazienti avevano Performance Status (ECOG PS) 0 o 1, con anamnesi negativa per infezioni acute e/o in fase attiva e malattie autoimmuni. Nessun paziente ha ricevuto contemporaneamente farmaci immunosoppressori / immunostimolanti. Abbiamo raccolto i valori NLR nei seguenti tempi: basale alla diagnosi, entro un mese prima dell'inizio della RT, entro un mese dal completamento della RT.

RISULTATI

La sopravvivenza libera da malattia (DFS) mediana complessiva (m) e la sopravvivenza globale (OS) sono state rispettivamente di 17,9 e 42,1 mesi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico radicale, seguito da trattamento RT (28,5%, 27 pazienti) o solo follow-up (FU) (71,5%, 68 pazienti). La FU mediana era di 42,6 mesi, compresa tra 4,6 e 235,5 mesi. L'NLR al basale era significativamente associato a DFS (HR 1,71 IC 95% 1,43-2,05, p <0,001) e OS (HR 1,40 IC 95% 1,11-1,77 p = 0,004). In 11 pazienti su 27 (40,7%) sono stati sottoposti a RT è stata osservata una diminuzione dell'NLR dopo il trattamento rispetto all'NLR raccolto prima della RT. C'è stata una tendenza peggiore in mDFS nei pazienti con aumento di NLR (13,1 mesi) rispetto ai pazienti con NLR diminuito dopo RT (52 mesi) (HR 2,73 CI 0,86-8,62 p = 0,087). Nel modello multivariato, diverso dall'età avanzata, l'H-NLR basale era fortemente associato sia a una DFS peggiore (HR 1,63 IC 95% 1,34-1,99 p <0,001) che a quella OS (HR 1,44 IC 95% 1,10-1,90 p = 0,008).

CONCLUSIONI

Nonostante sia un disegno di studio retrospettivo, RT sembra essere in grado di modulare le frequenze dei sottoinsiemi immunitari periferici e si correla con il passaggio a un profilo immunitario periferico più favorevole. Sono necessari ulteriori studi per determinare il ruolo di NLR come potenziali biomarcatori prognostici e predittivi da considerare quando si selezionano pazienti MCC per il trattamento adiuvante.

Bibliografia

1. Johson ME et al. J Am Acad Dermatol 2014, 70(6): 1028-1035.
2. Zaragoza J et al. J Am Acad Dermatol 2016, 75(4): 712-721.
3. Naseri S et al. Cancers 2020, 12: 888-998.

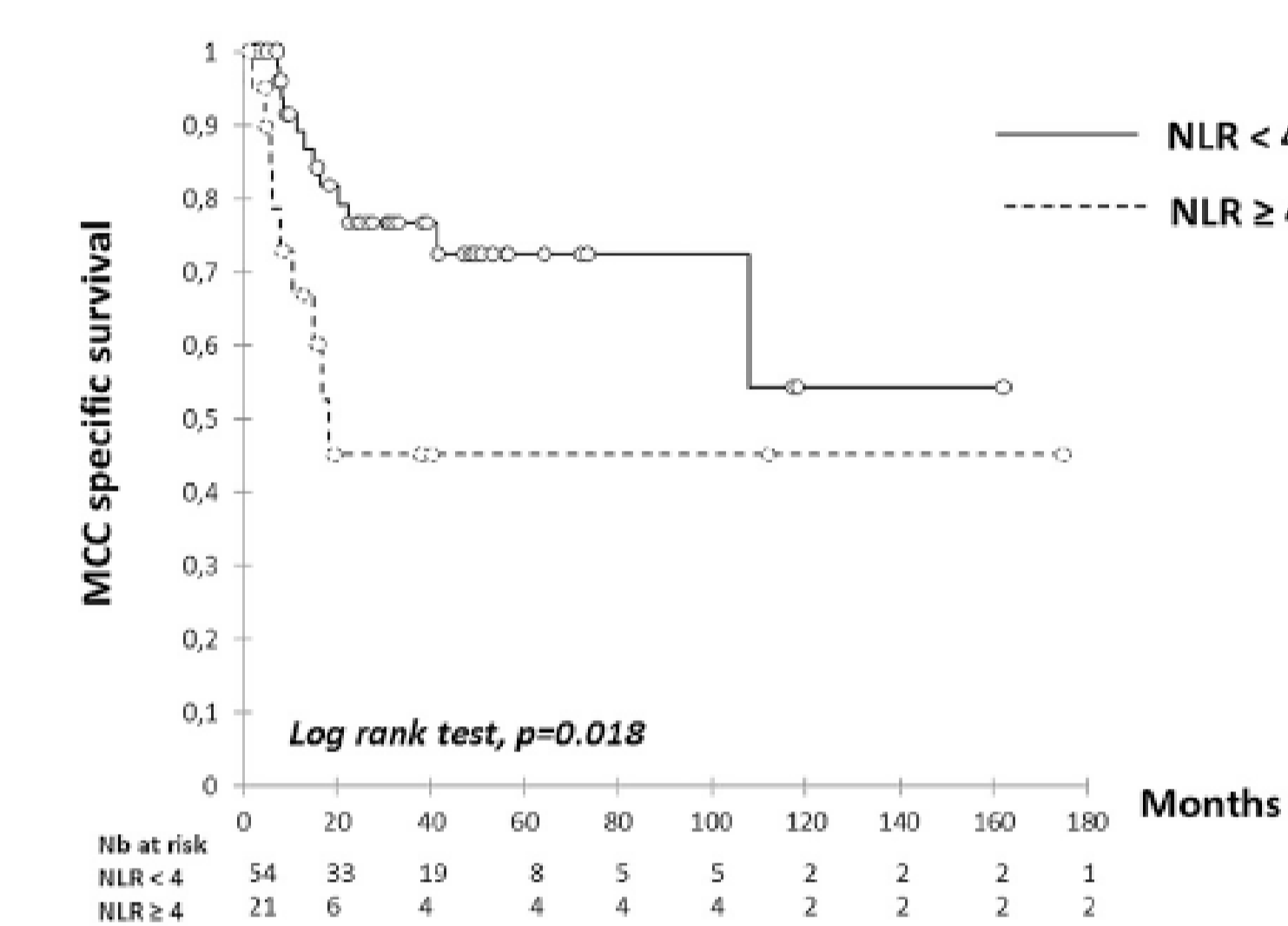


Figura 1. Sopravvivenza MCC-specifica, in base ai valori NLR.