

***“CANCER TESTIS ANTIGENS” COME  
TARGETS IMMUNOLOGICI NELLE  
NEOPLASIE GINECOLOGICHE SQUAMOSE  
VALUTAZIONE PROGNOSTICA E  
RISPOSTA IMMUNITARIA SPONTANEA***



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

***Dipartimento di Scienze Ginecologiche,  
Perinatologia e Puericoltura.  
Dipartimento di Medicina Sperimentale e  
Patologia.***

***Dott.<sup>ssa</sup> Pernice Milena***

**Relatore:**

***Chiar.<sup>mo</sup> Prof. Pierluigi Benedetti Panici***

**Correlatore:**

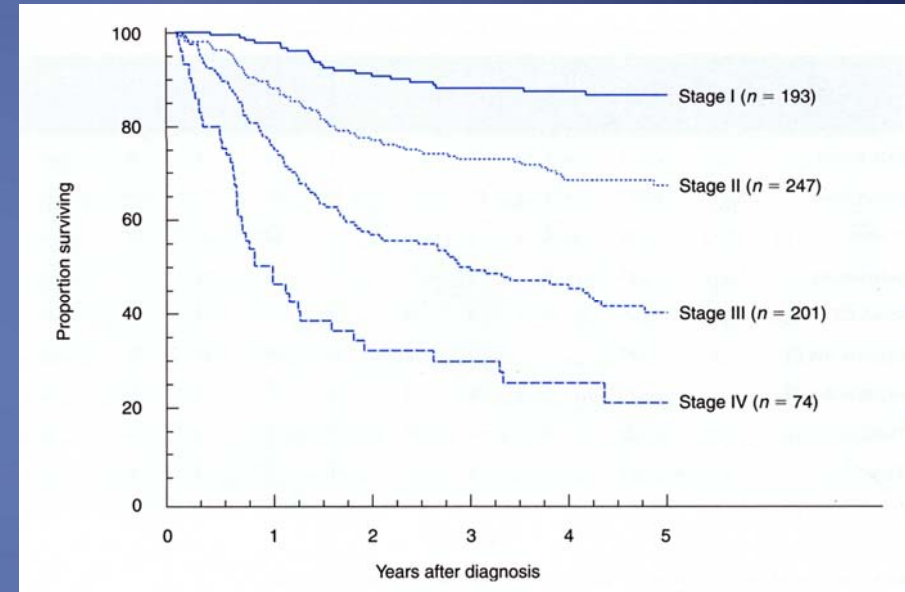
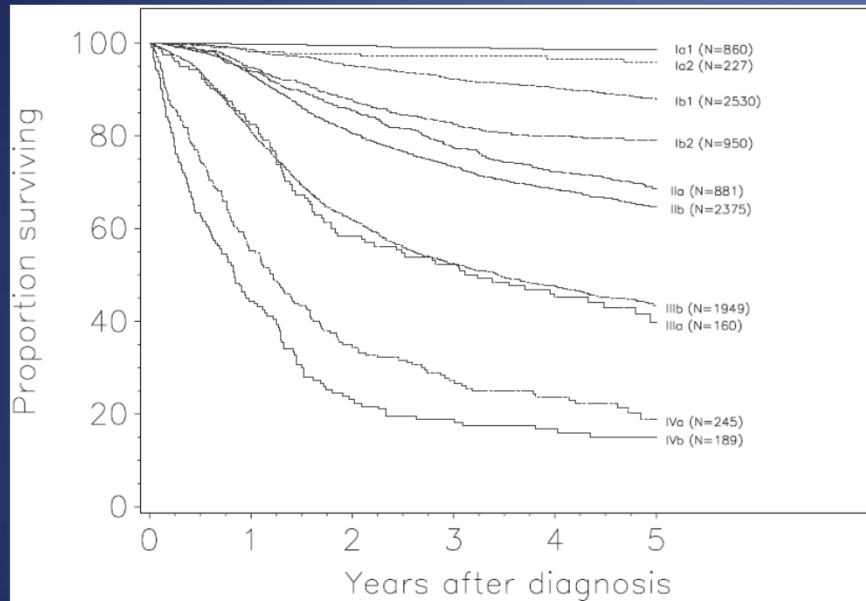
***Chiar.<sup>ma</sup> Prof.<sup>ssa</sup> Marianna Nuti***



## Ca della cervice



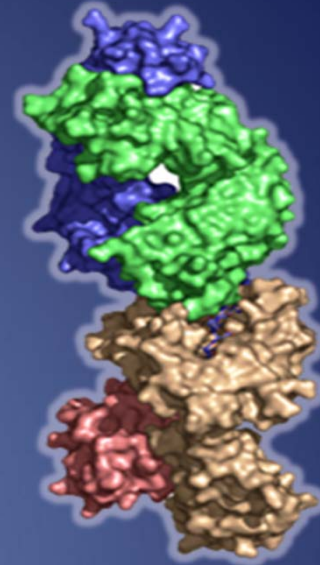
## Ca della vulva



**2007 nuovi casi USA 11.150**  
**2007 decessi USA 3.670**

**2007 nuovi casi USA 3,490**  
**2007 decessi USA 880**

# ***Immunoterapia: antigene tumore associato “ideale”***

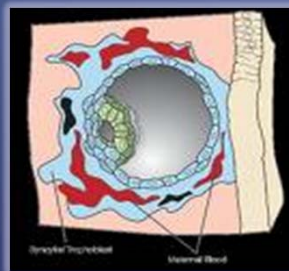
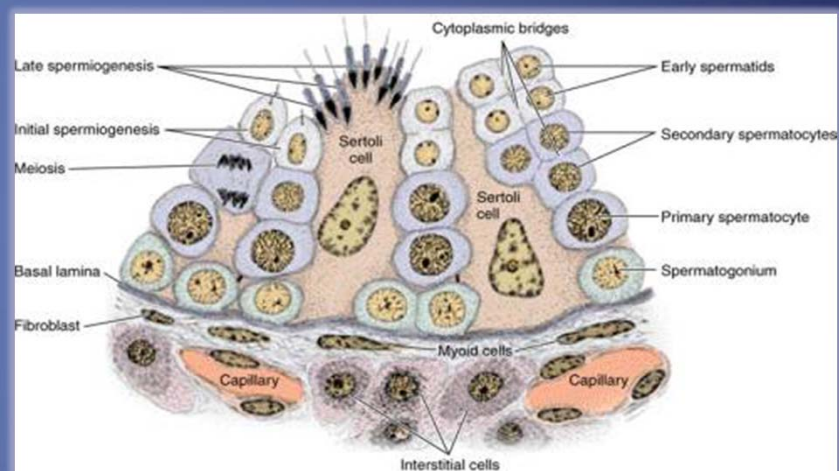


- Immunogenico
- Espresso con frequenza significativa nei tumori
- Non espresso nei tessuti normali
- Legato a fattori prognostici negativi

# Cancer Testis Antigens

## Caratteristiche:

- Non espressi dai tessuti normali, ad eccezione dei **SANTUARI IMMUNOLOGICI: GAMETI e TROFOBLASTO**
- Nuova espressione in una ampia gamma di differenti tipi di tumore
- Membri di famiglie multigeniche



(Old 2001)

*Junqueira and Carneiro, Basic Histology, a text and atlas, p. 433, Figure 22-4.*  
*Larsen, William J., Human Embryology, 2nd ed., pp. 33-47, 471-488.*

# Classificazione C/T-TAAs

## CT-X gene

CT antigen gene family	Number of gene in family	Expression during germline maturation
<b>MAGE-A</b>	12	Spermatogonia
MAGE-B	4	Migrating PGCs
GAGE-1	8	ND
SSX	5	ND
<b>NY-ESO-1</b>	3	Spermatogonia
MAGEC1	2	ND
MAGEC2	1	ND
PAGE5	2	ND

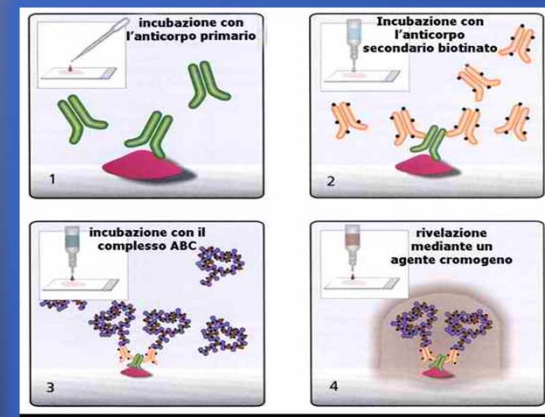
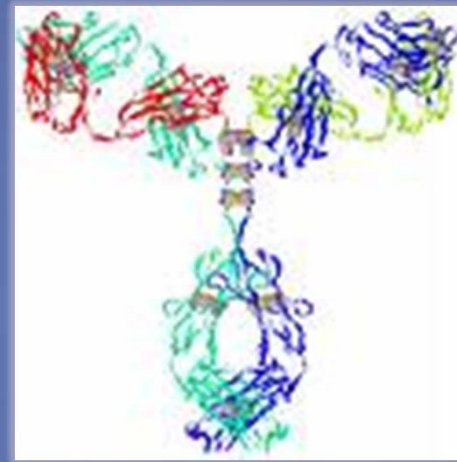
## non-X CT gene

CT antigen gene family	Number of gene in family	Expression during germline maturation
BAGE	5	Spermatogonia
BRDT	1	ND
ADAM2	1	Spermatocyte, spermatids
TSP50	1	Spermatocyte
BORIS	1	Spermatocyte

(Simpson 2005)

# Anticorpi monoclonali

- **57B:** MAGE-A3  
MAGE-A6  
MAGE-A12  
MAGE-A4
- **D8.38:** NY-ESO-1
- **77B:** MAGE-A1



# Caratteristiche clinicopatologiche delle pazienti con carcinoma cervice

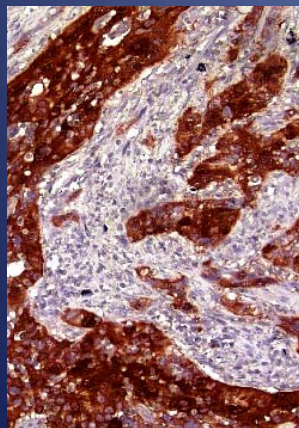


CARATTERISTICHE		RS(Ia1-Ib1)	NACT+RS (Ib,II,III,IVa)	RECIDIVE
<b>No. PAZIENTI</b>		34	60	15
<b>ETÀ MEDIA anni (RANGE)</b>		47 (31-77)	52 (29-78)	49 (31-77)
<b>ISTOTIPO</b>	Squamoso	26	51	15
	Altri	8	9	-
<b>GRADING</b>	1	4	6	4
	2	17	26	3
	3	13	28	8
<b>T MEDIA mm (RANGE)</b>		23 (3-35)	56 (40-90)	1.9 (0.8-4.3)
<b>LINFONODI</b>	N -	26	45	NA
	N +	8	15	NA

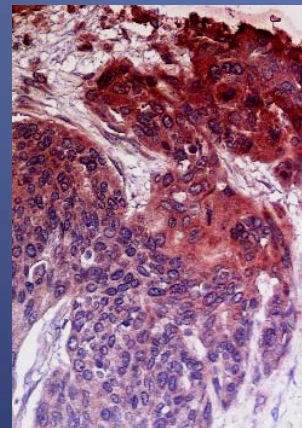
**Espressione antigenica in pazienti sottoposte a isterectomia radicale, prima e dopo chemioterapia neoadiuvante e pazienti con recidiva di malattia**

	MAGE-A		NY-ESO-1	
	58/162	36%	73/162	45%
	+/TOT	%	+/TOT	%
IST. RAD.	13/34	38	18/34	53
PRIMA NACT	19/60	32	28/60	47
DOPO NACT	19/53	36	21/53	40
RECIDIVE	7/15	47	6/15	40

A



B



**Espressione nucleare e citoplasmatica nel tessuto tumorale**

A :Espressione di MAGE-A

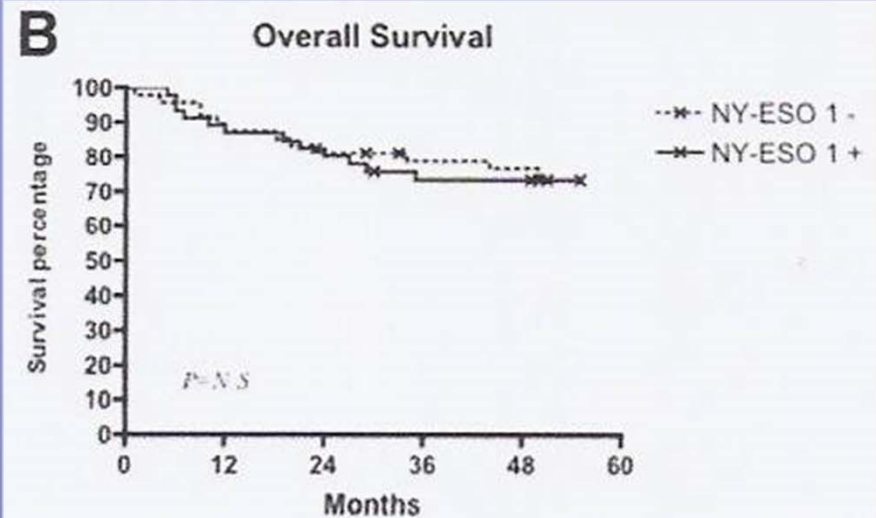
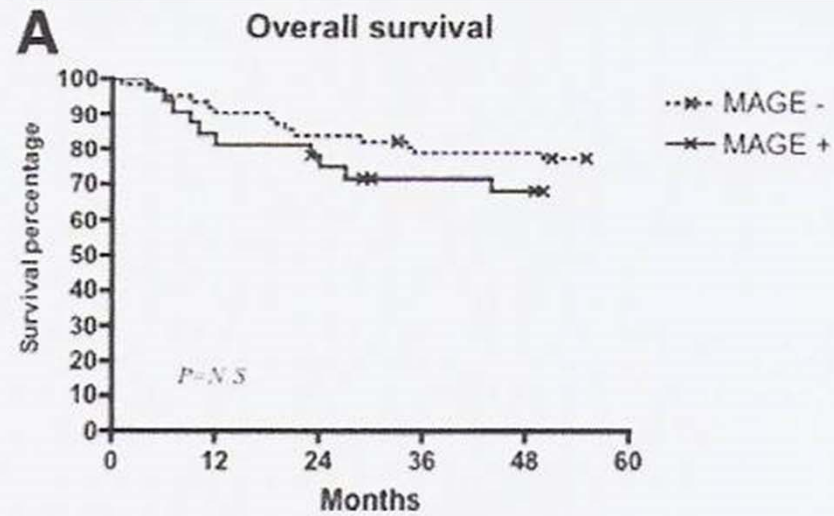
B :Espressione di NY-ESO-1



## Correlazione tra MAGE-A e NY-ESO-1 e fattori prognostici e clinicopatologici

		MAGE-A		NY-ESO-1	
		+ /TOT	P	+ /TOT	P
T	< 2 cm	1/11	<b>.024</b>	4/11	NS
	> 2cm	<b>12/23</b>	-	14/23	-
LINFONODI	N -	7/26	<b>.046</b>	14/26	NS
	N +	<b>6/8</b>	-	4/8	-
GRADE	1	6/21	NS	8/21	<b>.039</b>
	2-3	7/13	-	<b>10/13</b>	-

# Sopravvivenza



**Caratteristiche clinicopatologiche di 45 pazienti con carcinoma squamoso della vulva e di 14 pazienti con recidiva di malattia**



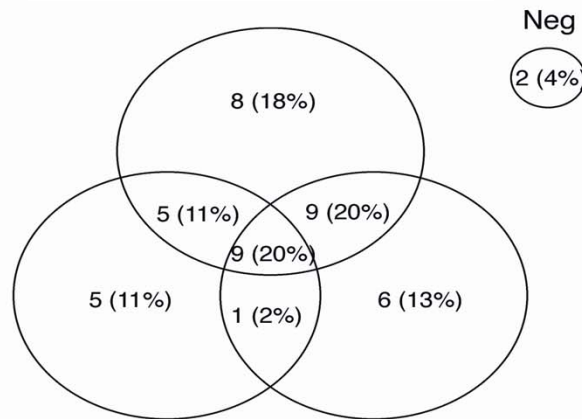
Caratteristiche	Pz. K	%
ETÀ IN ANNI (RANGE)	71 (41-85)	
STADIO T		
1	11	25
2	31	69
3	3	7
PROFONDITÀ IN MM	7(6-9)	
GRADING		
1	10	22
2	19	42
3	16	35
LINFONODI POSITIVI	13/42	31
STADIO FIGO		
I	7	16
II	22	49
III/IV	16	35

Caratteristiche	Pz. rec.	%
ETÀ IN ANNI (RANGE)	70 (52-82)	
STADIO FIGO DIAGNOSI		
IB	5	36
II	4	29
III	5	36
PROFONDITÀ IN MM	6 (4-10)	
GRADING		
1	3	21
2	8	57
3	3	21

# Percentuale di co-espressione di MAGE-A1, MAGE-A4 e NY-ESO-1 nel tumore primario vulvare e nelle recidive

## Primary vulvar cancer (45 patients)

**NY-ESO-1**  
Total positive **31 (68%)**

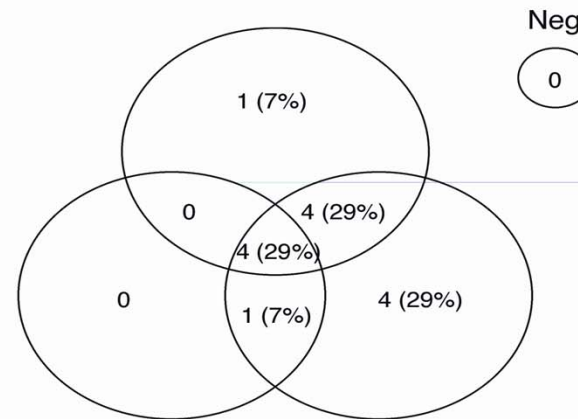


**MAGE-A1**  
Total positive **20**  
**(44%)**

**MAGE-A4**  
Total positive **25**  
**(55%)**

## Recurrent vulvar cancer (14 patients)

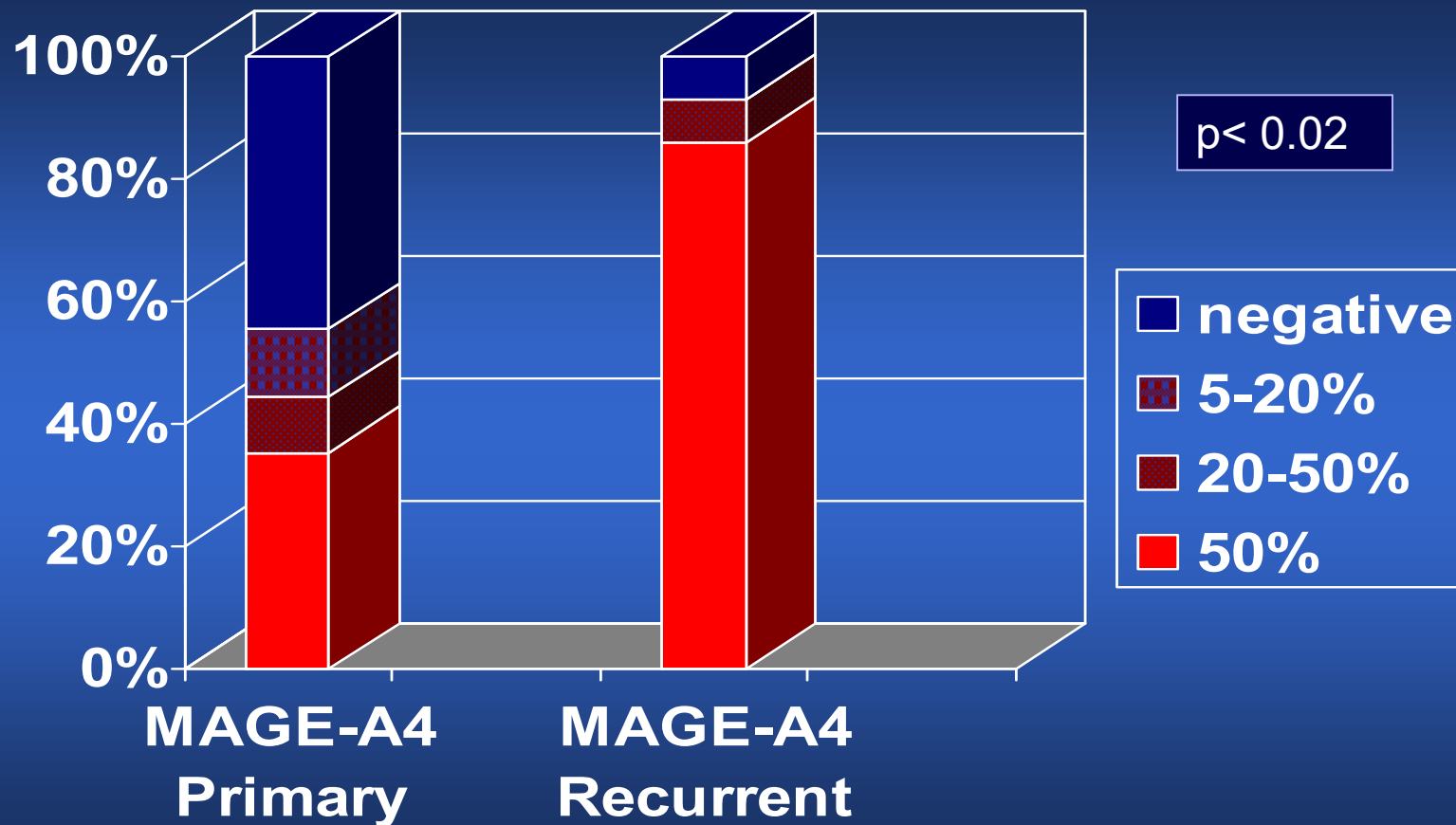
**NY-ESO-1**  
Total positive **9 (64%)**



**MAGE-A1**  
Total positive **5**  
**(36%)**

**MAGE-A4**  
Total positive **13**  
**(93%)**

# Comparazione tra espressione dei C/T-TAA nel tumore vulvare primario e nelle recidive

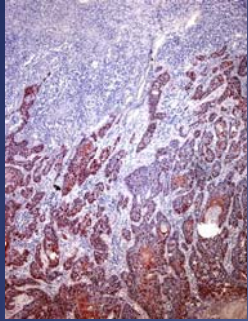


## Correlazione tra percentuale di espressione e comuni fattori prognostici

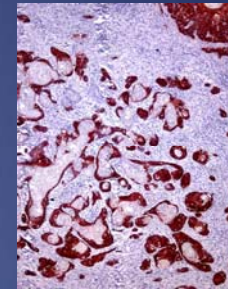
CARATTERISTICHE	K vulva			
	MAGE-A4		NY-ESO-1	
	+/tot	p	+/tot	p
<u>Grade</u>				
1	6/10	NS	3/10	< .01
2-3	19/35		28/35	
<u>Linfonodi</u>				
N-	11/29	< .002	22/29	NS
N+	12/13		7/13	

# IHC CANCRO VULVA

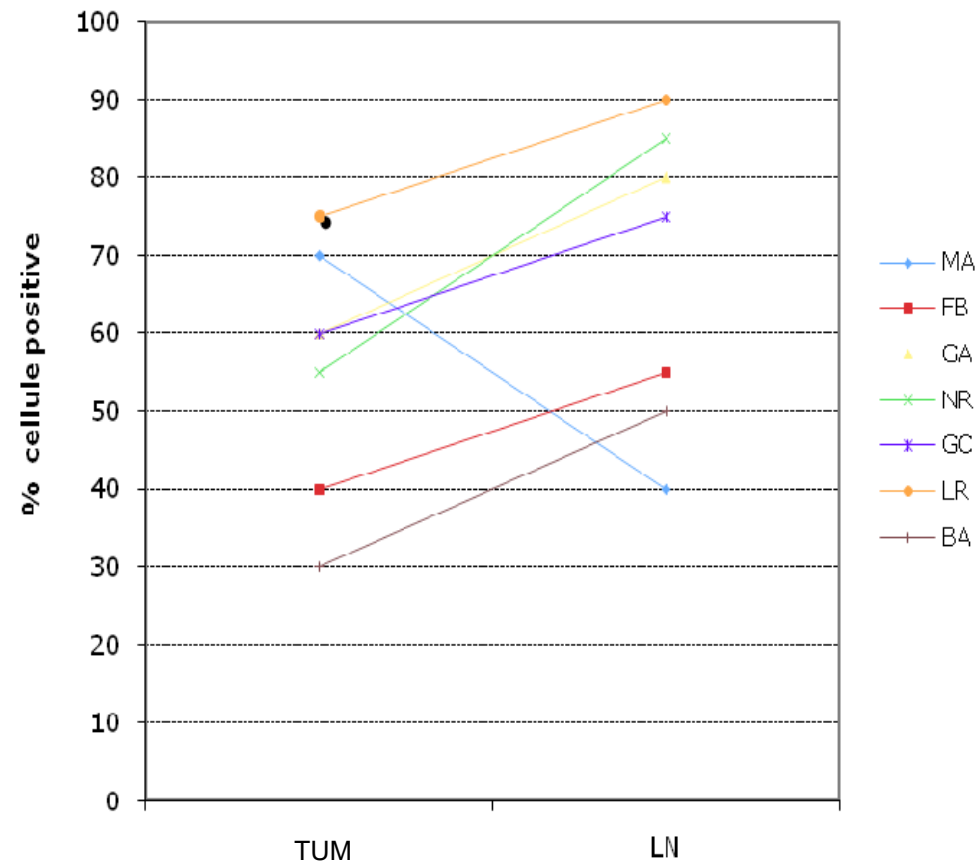
Paz: VU 31 RM TESSUTO TUMORALE



Paz: VU 31 RM LINFONODO



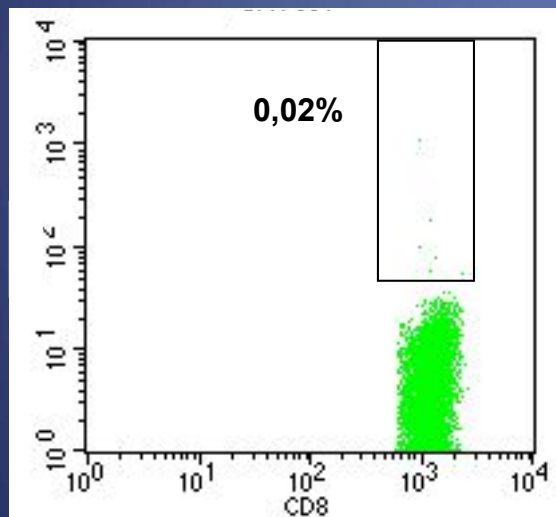
Espressione di MAGE-A nella Vulva



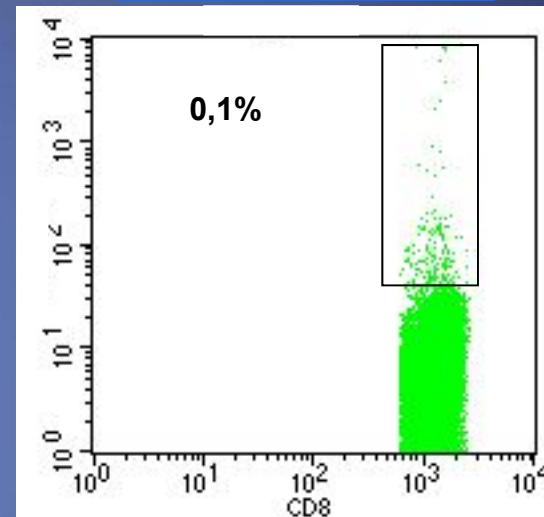
# RISPOSTA NATURALE CD8<sup>+</sup> VERSO MAGE-A4 E NY-ESO-1

Paziente HLA-A2<sup>+</sup>, MAGE-A4<sup>++</sup>, NY-ESO-1<sup>+</sup>

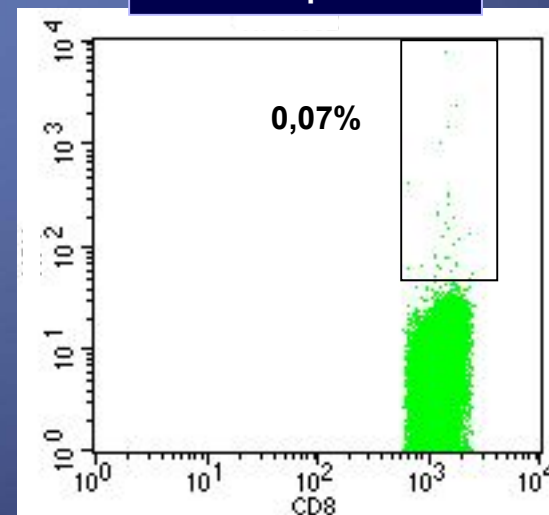
Controllo Negativo



MAGE-A4 pentameri



NY-ESO-1 pentameri

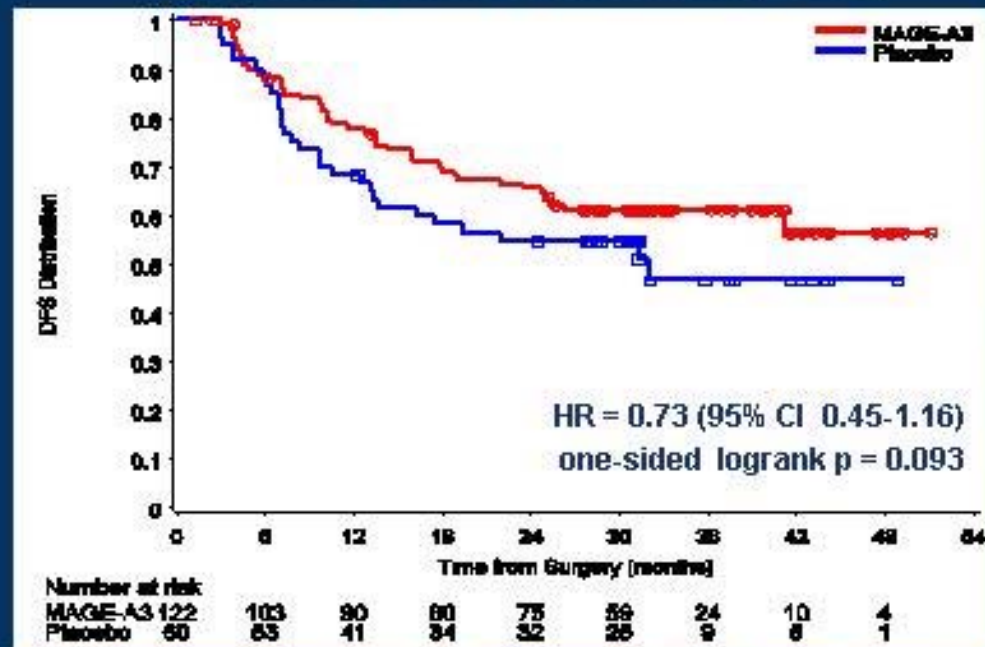




# NSCLC dati vaccinazione MAGE-A

ASCO<sup>®</sup> AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

## Disease-Free Survival (DFS)



DFS: Interval from the date of surgical resection to the date of recurrence OR death, irrespective of cause of death.

HR: Hazard ratio calculated by Cox analysis.



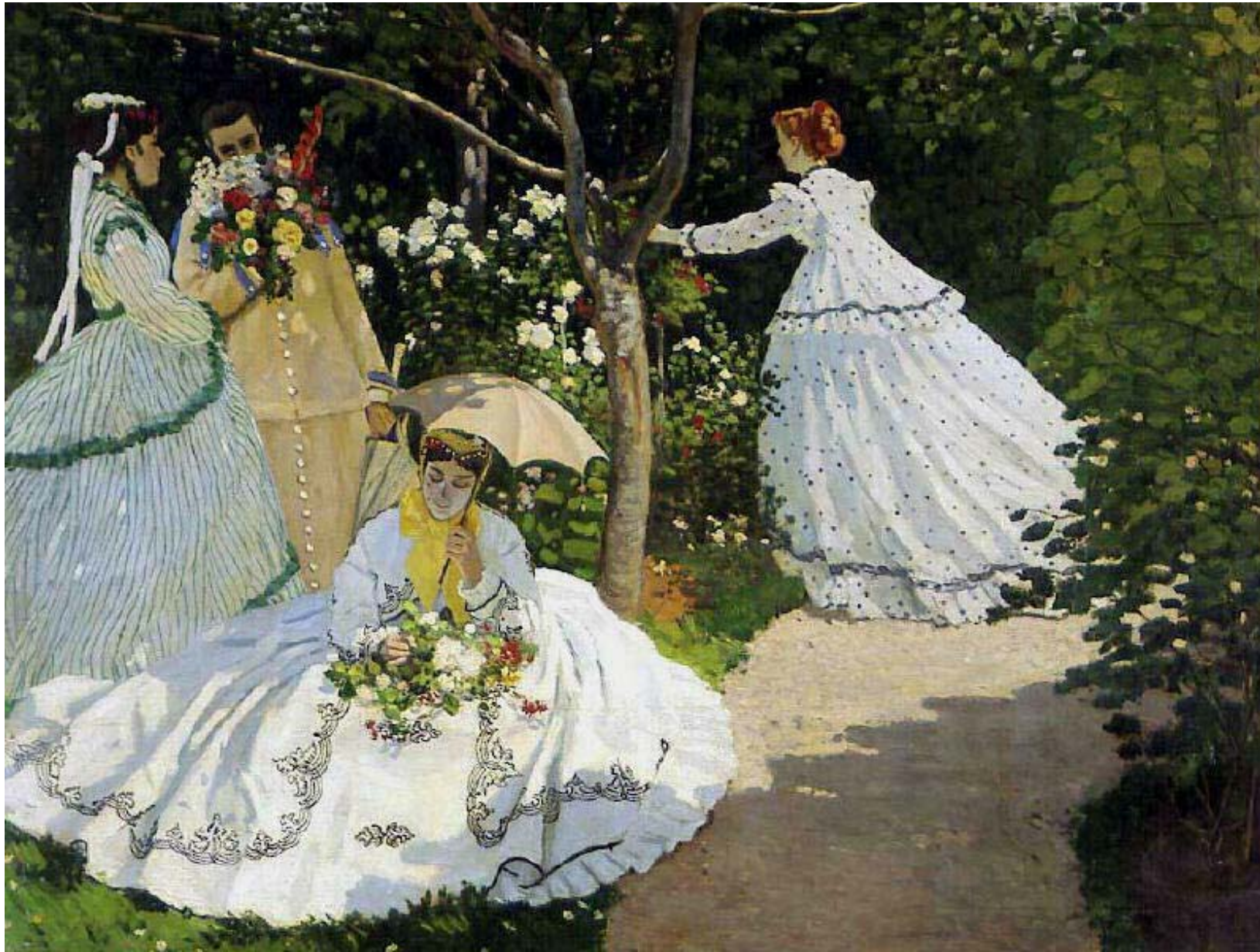
# CONCLUSIONI

**I TUMORI DELLA CERVICIA UTERINA E DELLA VULVA  
ESPRIMONO FREQUENTEMENTE MAGE-A E NY-ESO-1**

**TALI ANTIGENI SONO CORRELATI AI TUMORI CON  
UNA PIU' ALTA AGGRESSIVITA' BIOLOGICA  
(FATTORE PROGNOSTICO NEGATIVO)**

**DATI PRELIMINARI INDICANO CHE MAGE-A4 E NY-ESO-1  
POSSONO INDURRE UNA RISPOSTA IMMUNITARIA  
SPECIFICA CD8<sup>+</sup> MEDIATA NELLE PAZIENTI CON  
CANCRO DELLA CERVICIA**





*G  
R  
A  
Z  
I  
E*