

## / Immunità innata e sospensione della terapia nella leucemia mieloide cronica /

A: Il cromosoma "Philadelphia", responsabile della patogenesi della LMC; B: differenti profondità di risposta alla terapia con inibitori della tirosina chinasi; C: differenti percentuali di guarigione rispetto al profilo genetico "KIR" nei pazienti con LMC

La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) rappresenta un modello ideale per valutare il ruolo del sistema immunitario nella patogenesi e nella risposta alle terapie antitumorali. Si tratta di uno dei migliori esempi del successo della farmacogenomica nella lotta contro i tumori, dovuto all'introduzione degli inibitori delle tirosin chinasi (TKIs), che ha consentito di ottenere una sopravvivenza del 90% dei pazienti a 8 anni dalla diagnosi. Questo risultato ha alimentato le speranze di poter giungere alla cura definitiva della malattia. Infatti la nuova sfida è rappresentata dall'interruzione del trattamento a seguito della totale scomparsa dei marcatori molecolari della LMC (risposta molecolare completa). Scopo della tesi è stato quello di valutare il ruolo delle cellule Natural Killer e dei loro recettori KIR nella risposta alla terapia e di utilizzarli come marcatori nella decisione di sospendere il trattamento. A tal fine è stato valutato il profilo immunogenetico dei geni KIR e del sistema di Istocompatibilità in 36 pazienti che avevano sospeso la terapia dopo aver ottenuto una risposta molecolare completa. La percentuale di pazienti che mantenevano la remissione, a distanza di 2 anni dalla sospensione, era significativamente più elevata tra coloro che presentavano il profilo genetico KIR omozigote per l'aplotipo A, rispetto alle restanti combinazioni (85.7% vs 45.5%;  $p=0.029$ ). In base a questi risultati tale profilo genetico può rappresentare un utile criterio per guidare il medico nella delicata decisione di sospendere la terapia in pazienti con LMC potenzialmente guariti.

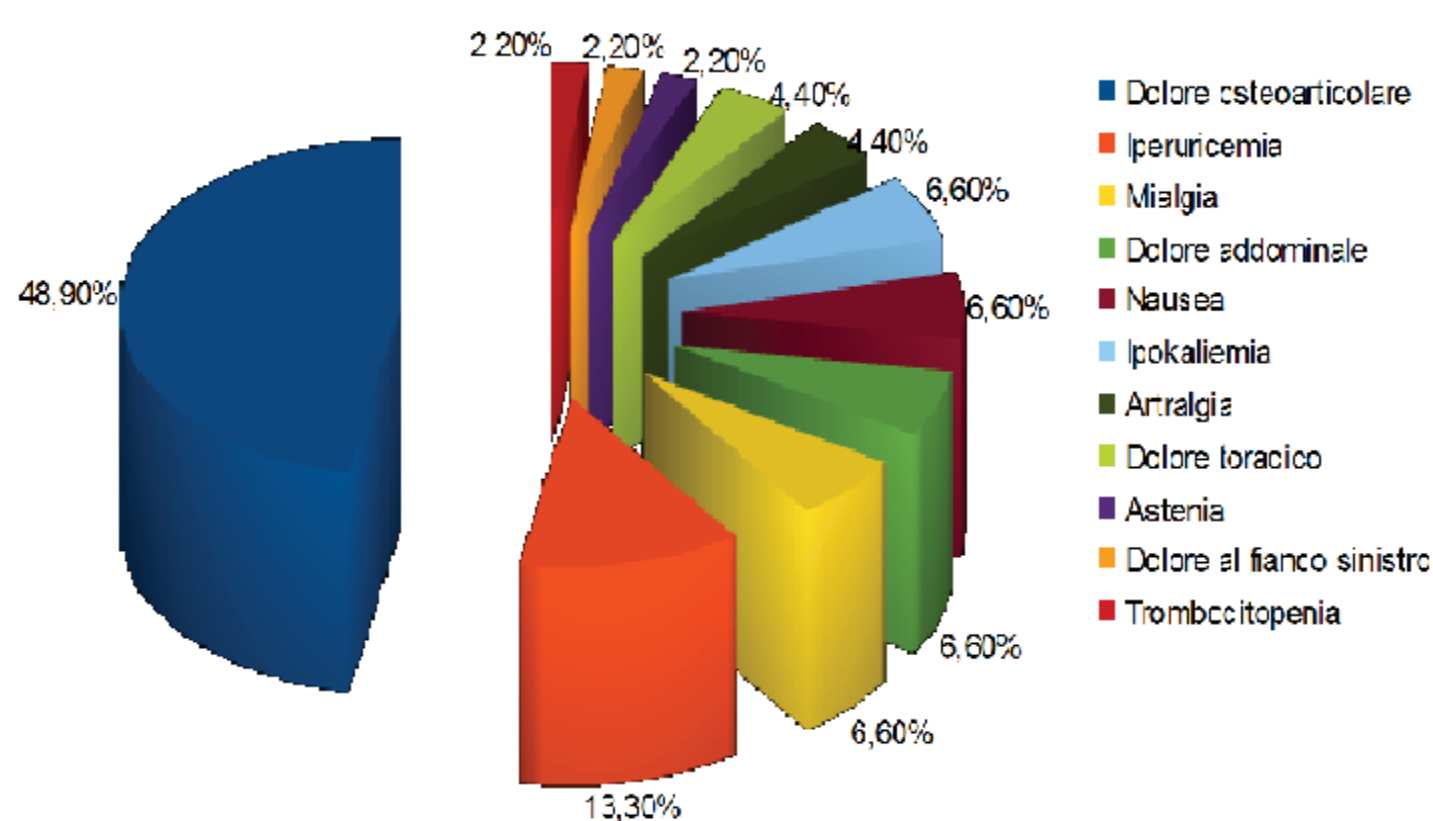


GRADO	Valore assoluto dei neutrofili	Durata della neutropenia	Strategia terapeutica messa in atto
1	1700/ $\mu$ L	1 giorno	Approccio watchful waiting
	1700/ $\mu$ L	12 settimane	Approccio watchful waiting
2	1400/ $\mu$ L	1 giorno	Approccio watchful waiting
	1400/ $\mu$ L	1 giorno	Approccio watchful waiting
3	800/ $\mu$ L	2 giorni	Sospensione del ciclo chemioterapico
	900/ $\mu$ L	3 giorni	Sospensione del ciclo chemioterapico
4	100/ $\mu$ L	2 giorni	Somministrazione di Lenograstim + Levofloxacin 500mg

**A**

Tossicità associate alla terapia con G-CSF

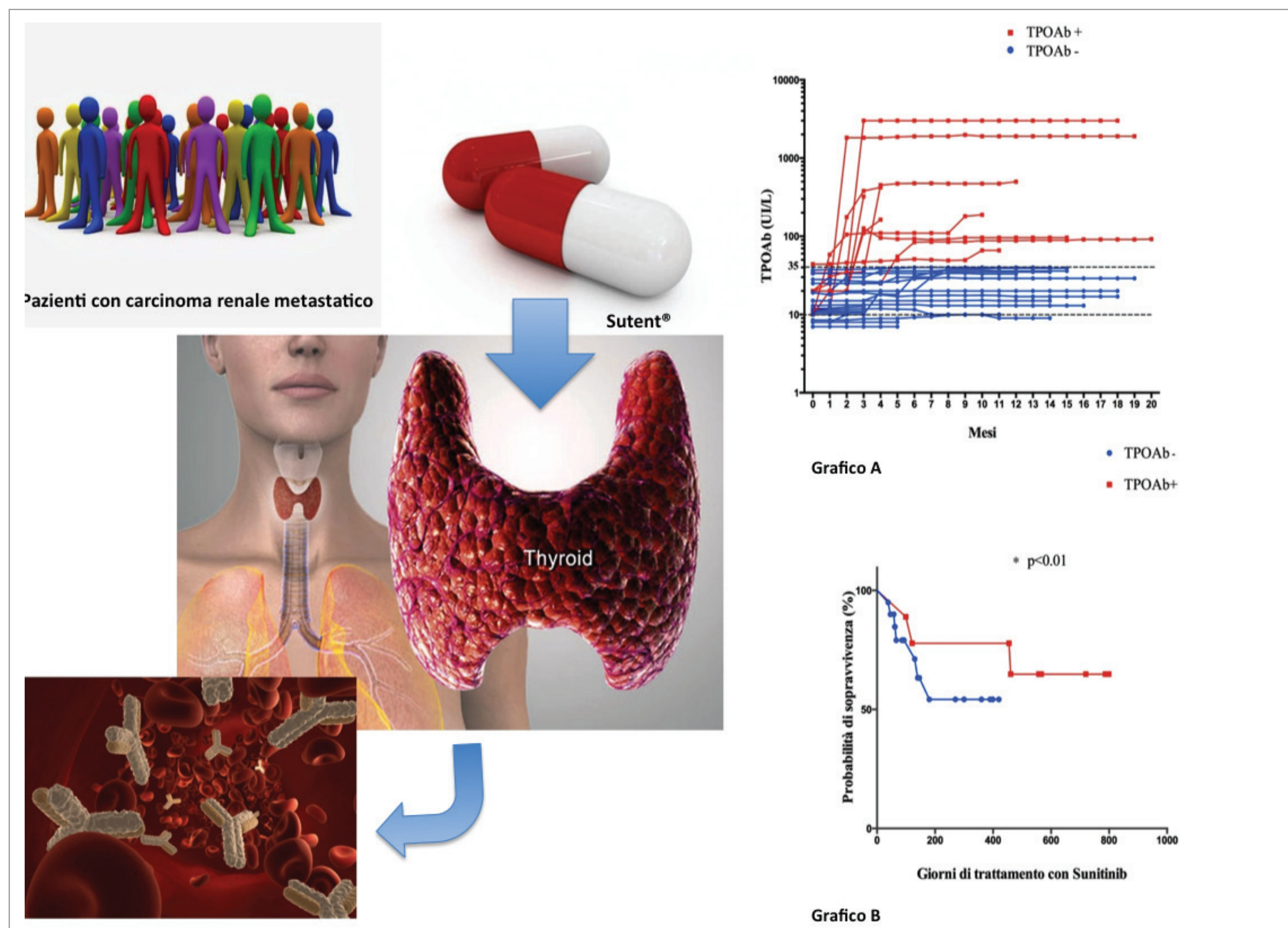
**B**



## / Neutropenia post-chemioterapia: scelta della miglior strategia terapeutica /

A: Incidenza della neutropenia, strategia terapeutica adottata ed efficacia del trattamento con G-CSF  
B: Principali tossicità osservate nel corso del trattamento con G-CSF.

La neutropenia post-chemioterapia consiste nella riduzione del numero di granulociti neutrofili che può essere distinta in lieve, moderata e grave (granulociti < 500/ $\mu$ L). La neutropenia febbrile in particolare è una condizione gravata da un' elevata morbilità e mortalità. La terapia della neutropenia si basa sull'uso dei G-CSF (granulocyte colony stimulating factors), glicoproteine che regolano la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo, utilizzabili in profilassi primaria, secondaria o in setting curativo. Esistono 4 molecole di G-CSF: due a breve emivita, filgrastim e lenograstim (costo limitato e necessità di somministrazione multiple s.c.) e due formulazioni a lunga emivita, pegfilgrastim e lipegfilgrastim (costo elevato e monosomministrazione s.c. nell'intervallo fra i cicli). L'effetto collaterale più frequente della terapia con G-CSF è il dolore osseo (osservato nel 15 al 39% dei pazienti). L'obiettivo principale del presente lavoro è stato quello di valutare l'efficacia e la tossicità dei diversi G-CSF al fine di individuare dei criteri di scelta per una specifica molecola rispetto ad un'altra. Lo studio è stato condotto su 45 pazienti vergini da trattamento con G-CSF ed ha documentato una efficacia e tossicità sovrapponibili delle 4 molecole confermando come unici criteri guida per la scelta di una specifica molecola rispetto ad un'altra, il minor costo delle formulazioni a breve emivita e la miglior compliance del paziente verso le molecole che richiedono una singola somministrazione rispetto a quelle con somministrazioni multiple.



## / Trattamento con sunitinib e funzione tiroidea /

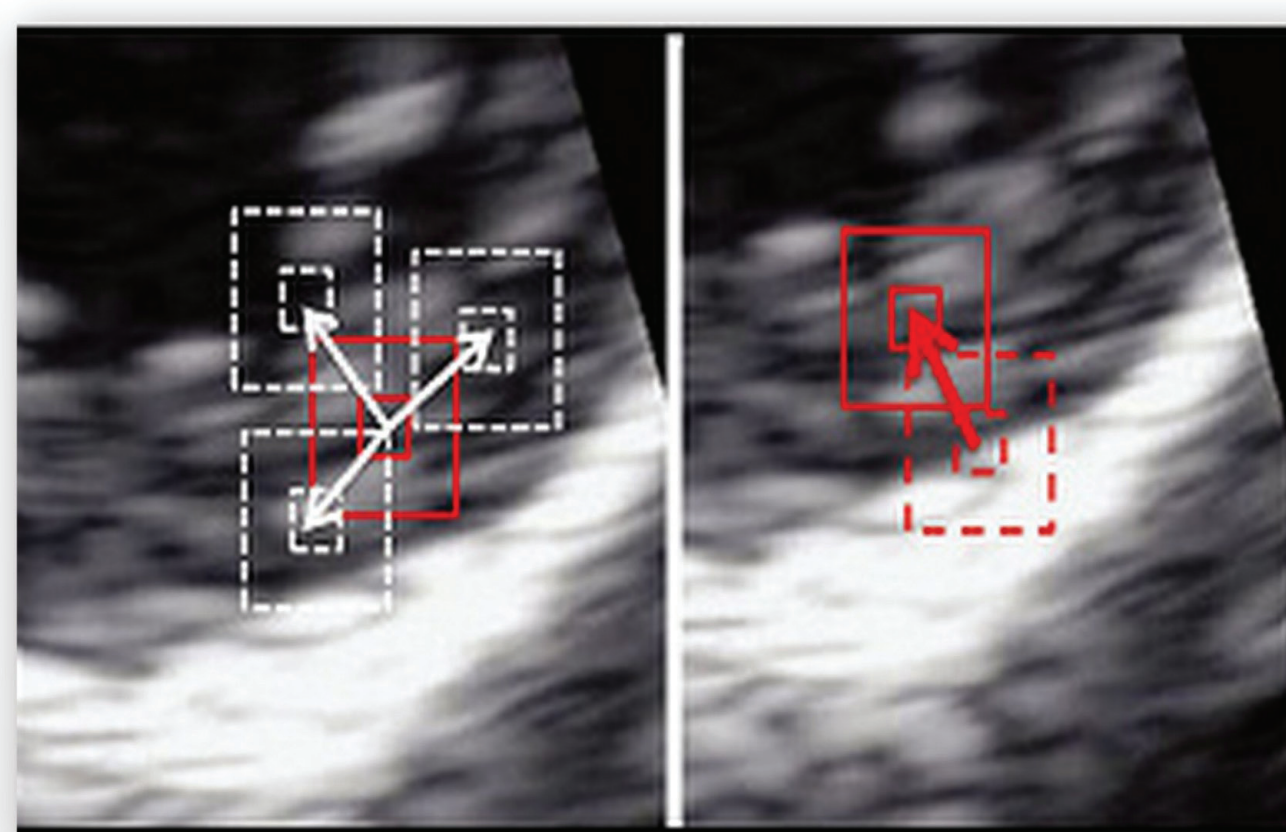
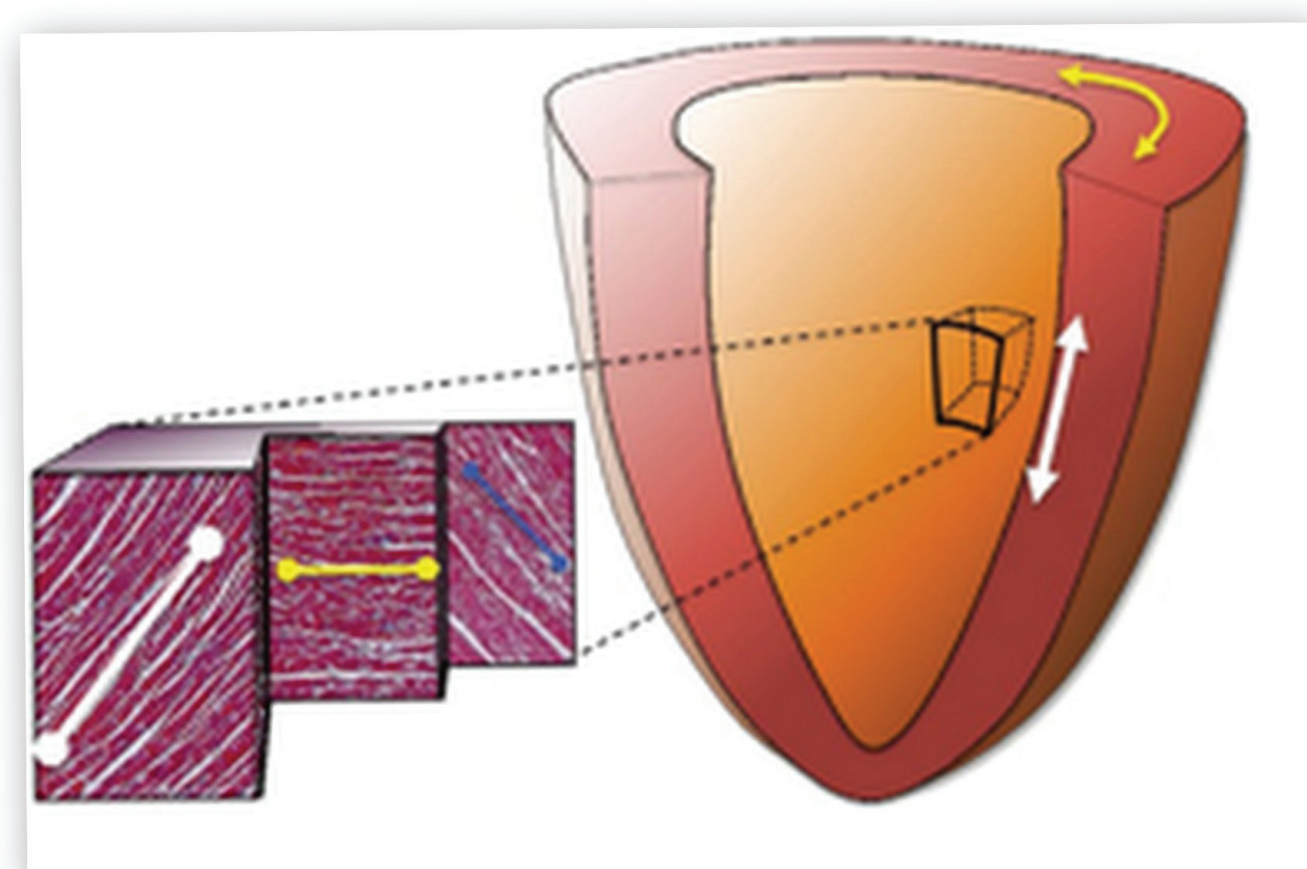
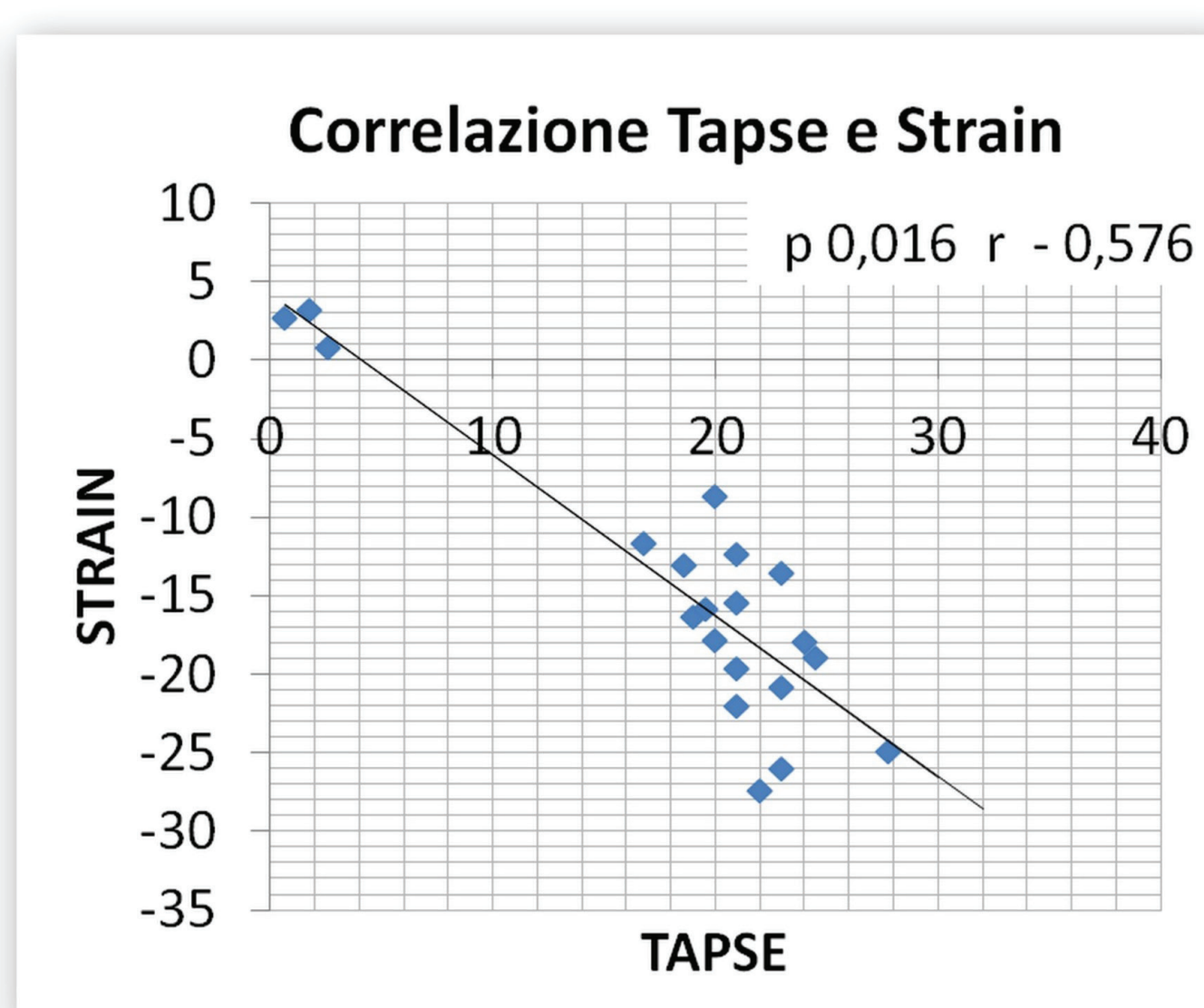
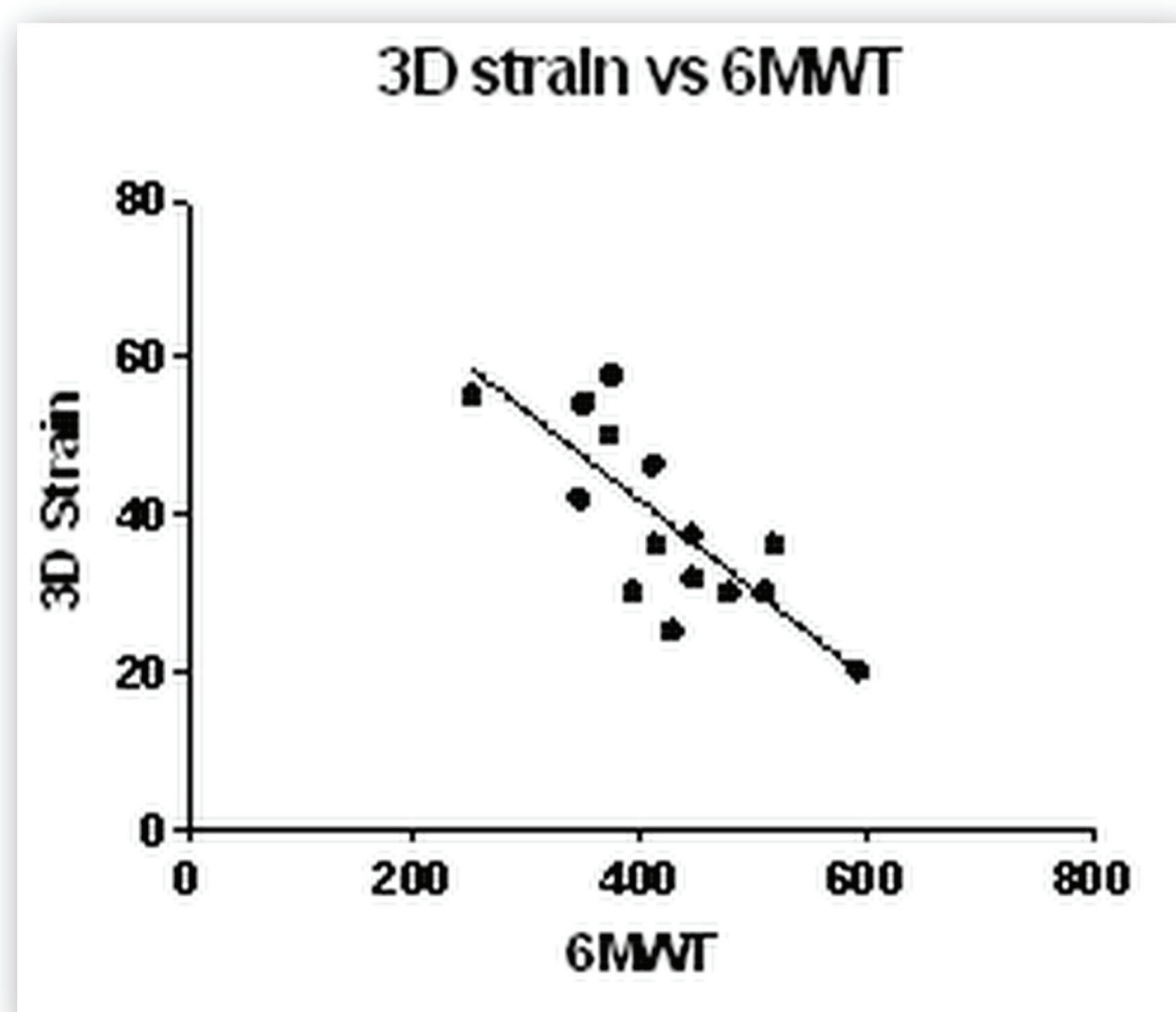
Il trattamento con Sunitinib produce danno tiroideo nella maggior parte dei pazienti. Concausa di tale disfunzione ghiandolare è l'autoimmunità tiroidea (comparsa di autoanticorpi anti-tiroide, AbTPO grafico A). I pazienti con AbTPO sopravvivono più a lungo (Grafico B).

I recettori tirosino-chinasici (TKR) sono ampiamente presenti nel nostro organismo e TKI mutati sono importanti nello sviluppo di neoplasie solide ed ematologiche.

Per tal motivo sono utilizzati in campo oncologico farmaci inibitori dei TKR denominati TKI. I TKI sono gravati da alcuni effetti avversi, fra i quali alterazioni della funzionalità tiroidea. Scopo di questo studio è stato verificare se il danno tiroideo prodotto da TKI coinvolga meccanismi autoimmuni.

Sono stati arruolati 29 pazienti con carcinoma renale metastatico in trattamento con Sunitinib (Sutent®), un TKI ampiamente utilizzato in ambito oncologico; in ogni paziente è stata valutata mensilmente la funzione tiroidea, gli autoanticorpi anti-tiroide (AbTPO) e l'ecografia tiroidea. I risultati hanno evidenziato che il 62% dei pazienti è diventato ipotiroideo, il 34% ha sviluppato AbTPO (Grafico A) e 28/29 pazienti è sviluppata marcata atrofia ghiandolare. Di particolare interesse il fatto che la sopravvivenza dei pazienti che hanno sviluppato AbTPO è risultata significativamente maggiore (Grafico B).

In conclusione, il trattamento con Sunitinib determina frequentemente ipotiroidismo ed atrofia tiroidea su base autoimmune, che richiede stretto monitoraggio endocrinologico. Lo sviluppo di autoimmunità tiroidea è d'altra parte associato a sopravvivenza più prolungata e potrebbe essere fattore prognostico di efficacia terapeutica.



## / Sclerosi Sistemica: diagnosi precoce di insufficienza Ventricolare Dx /

Correlazione fra distanza percorsa e 3D strain,  $p < 0,001$   $r = 0,76$ . TAPSE (indice sistolico). Strain (deformazione cellule cardiache) =  $(L_t - L_0) / L_0$ ;  $L_0$  è la lunghezza iniziale e  $L_t$  la lunghezza al tempo  $t$ . Speckle Tracking: analisi dello spostamento nello spazio di punti su fotogrammi bi-tridimensionali.

La SS è una malattia multiorgano che nella sua forma più grave sovrverte la funzionalità di organi vitali, soprattutto cuore. La sua patogenesi può essere ricondotta alla triade: danno endoteliale, disregolazione Immunitaria e Fibrosi. Nella valutazione cardiaca ci si avvale di strumenti sofisticati (ecocardiografia) e di strumenti clinici (Test cammino). Nuove metodiche consentono di valutare il ventricolo destro che a causa della sua geometria, era di difficile valutazione. Lo studio è stato articolato in due momenti:

1. confronto di ecocardio tradizionale vs Speckle Tracking e 3D;
2. correlazione dei dati clinici con gli indici delle valutazioni ecocardiografiche.

È emerso che la nuova metodica è affidabile e accurata nella valutazione globale del ventricolo destro e che quando questo inizia ad essere sofferente le cellule cardiache rispondono aumentando la loro deformazione e la velocità di deformazione in senso longitudinale. Infine nei pazienti che hanno percorso le distanze minori durante l'esecuzione del test del cammino vi è un aumento della funzione globale del ventricolo destro. Meno il paziente cammina, maggiore è la funzione globale del VD: risposta compensatoria iniziale delle cellule cardiache alla SS.