

## SOCIETA' ITALIANA DI EMATOLOGIA / 41° CONGRESSO NAZIONALE

Bologna 14-17 Ottobre 2007

Il Congresso Nazionale si è articolato, come ormai usuale, in Sezioni Educazionali, Comunicazioni orali e Comunicazioni orali selezionate.

Il Congresso è stato preceduto dalla lettura magistrale del Prof. M.F. Martelli (Perugia) che ha fatto la storia e descritto l'esperienza clinica e scientifica del Centro Trapianti di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE) di Perugia. In particolare ha riferito i brillanti risultati raggiunti nel TCSE da donatore aploidentico (familiare incompatibile) che in alcuni casi è l'unica opzione terapeutica praticabile. La ricerca in tal caso è stata rivolta alla elaborazione di protocolli di condizionamento ed a programmi di prevenzione della GVHD nonché alla manipolazione dell'inoculo per garantire attecchimento ed abrogazione della GVHD senza la necessità di immunosoppressione post-trapianto. Condizionamenti immuno-mieloablativi o a ridotta intensità, seguiti dalla infusione di megadosi di CSE periferiche immunoselezionate (in positivo o in negativo), o di dosi standard di CSE midollari o periferiche non sottoposte ad alcuna manipolazione, sono impiegati con analoga probabilità di attecchimento ma con diversa incidenza e severità della GVHD.

Dall'esperienza clinica del trapianto aploidentico T-depletato in pazienti con leucemia acuta mieloide, sono derivate nuove acquisizioni biologiche, quali l'alloreattività NK-mediata, che rappresentano oggi criteri di selezione del donatore in virtù dello specifico effetto anti-leucemico. Sopravvivenza, Event-Free Survival, recidiva leucemica, e mortalità trapianto-correlata, non sono dissimili da quelle riportate dopo trapianto da donatore alternativo per categorie di pazienti ad alto rischio.

I miglioramenti che deriveranno dagli studi nel potenziamento della ricostituzione immunologica favoriranno l'arruolamento dei pazienti in fasi

più precoci di malattia con vantaggi in termini di sopravvivenza. Tali considerazioni e risultati sono stati ripresi anche da F. Aversa (sempre del Centro Trapianti di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia).

A. Venditti (Roma, Università Tor Vergata) ha affrontato il tema delle "Terapie Innovative nella Leucemia Mieloide Acuta".

In particolare l'utilizzo di Inibitori delle Tirosin-Chinasi, della Farnesyl-Transferasi e del Proteasoma, hanno già dato risultati promettenti anche se non determinanti, e meritano ulteriori valutazioni in studi di fase III.

Il tema della Genetica e Prognosi delle Leucemie Mieloidi Acute è stato affrontato da G. Saglio (Torino) sottolineando le alterazioni citogenetiche e genetico-molecolari che condizionano la stratificazione di rischio e quindi la prognosi e la terapia delle Leucemie Acute Mieloidi.

In particolare nelle Leucemie Acute Linfoidi la vecchia concezione di MIC (Morphology-Immunology-Cytogenetics) si sta modificando in MIG (Morphology-Immunology-Genomics) per la necessità di trasferire le conoscenze dal cromosoma al genoma con l'integrazione della citogenetica attraverso la Fish, la Comparative Genomics Hybridization, l'analisi mutazionale, i microarrays.

L'accelerazione delle conoscenze biologiche non corrisponde però a tutt'oggi ad una validazione clinica definitiva in termini di stratificazione prognostica che può essere ottenuta solo sulla base di studi multicentrici controllati. D'altra parte la comprensione dei meccanismi molecolari che stanno all'origine del clone leucemico è il presupposto per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche mirate. L'impiego estensivo della Fish, dell'analisi mutazionale e dei microarrays consentirà di delineare le anomalie genomiche addizionali significative nello sviluppo e nella progressione del processo neoplastico.

L'introduzione dei microarrays ha permesso di:

- 1) comprendere ulteriormente i meccanismi di leucemogenesi e correlare la presenza di aberrazioni note con determinati profili;
- 2) correlare il profilo genomico con l'andamento clinico e valutare l'efficacia di specifici farmaci;
- 3) rappresentare una alternativa alle procedure diagnostiche;
- 4) aprire nuove prospettive terapeutiche.

I microarrays attualmente consentono di quantificare circa 54.000 geni partendo da minime quantità di RNA. Uno studio del St. Jude Children Hospital di Memphis ha dimostrato che mediante il profilo di espressione genica (gene expression profiling) è possibile identificare numerosi sottogruppi che coincidono precisamente con le caratteristiche immunofenotipiche, citogenetiche e molecolari note.

Il gene expression profiling è stato anche messo in relazione con la possibilità di somministrare specifici farmaci in base al profilo di espressione genica. Gli esempi più significativi sono: 1) l'identificazione dell'iperespressione di Flt3 in alcuni pazienti che potrebbero rispondere agli inibitori di Flt3; 2) i livelli di espressione dell'asparagina sintetasi (ASNS) sono inversamente correlati alla sensibilità al trattamento con L-asparagina (L-ASP) e quindi potrebbero rappresentare un indice di risposta al trattamento.

L'utilizzo delle tecniche di microarrays e lo studio del "gene expression profiling" porteranno altri e più precisi dati alla stadiazione e quindi alla prognosi, bisogna però non dimenticare che comunque un determinante fattore predittivo della prognosi è il grado di risposta alla terapia, che oggi molto spesso possiamo valutare quantizzando la Malattia Minima Residua (MMR).

R. Foà (Roma) parlando di "Algoritmo, Diagnostico, Prognostico e Terapeutico della Leucemia Acuta Linfoide (LAL)" ha ugualmente concluso che anche nella LAL l'evoluzione continua delle tecnologie permette oggi strategie sempre più raffinate per la caratterizzazione delle cellule leucemiche, ed attraverso un approccio diagnostico integrato clinico-biologico è possibile non solo una stratificazione prognostica dei pazienti, ma anche pianificare terapie differenziate sulla base del livello di rischio. Una migliore conoscenza biologica delle LAL, associata al monitoraggio della MMR, sta gradualmente consentendo il disegno di algoritmi terapeutici sempre più personalizzati.

Marzano A. (Torino) ha affrontato il tema "Chemioterapia nei pazienti portatori di Virus Epatici, Fisiopatologia e Diagnosi".

La riattivazione di HBV è una complicanza comune tra i pazienti HbsAg positivi sottoposti ad immuno-chemioterapia, pertanto è necessario uno screening basale che comprenda la ricerca dei vari markers dell'epatite B nei soggetti portatori che devono essere trattati e monitorizzati con il dosaggio di HBV-DNA.

Martinelli G. (Bologna) ha affrontato il tema delle Sindromi Ipereosinofile, le problematiche della diagnostica differenziale con le forme reattive, e la possibilità di definire sin dall'esordio forme mieloproliferative clonali cui consegue un trattamento specifico.

Infatti riarrangiamenti FIP1L1-PDGFR $\alpha$  definiscono l'attivazione di una Tirosin-Kinasi che può essere specificamente trattata con l'inibitore (Imatinib).

Comunque resta l'ampio spettro di Sindromi Ipereosinofile ad andamento aggressivo (spesso d'organo), non definibili da markers biologici le cui possibilità terapeutiche variano tra corticosteroidi, interferoni, idrossiurea, citosina-araboside e Imatinib empirico.

Il Simposio del Gruppo Italiano del Trapianto di Midollo Osseo si è occupato di Trapianto nella Leucemia Mieloide Acuta ad alto rischio di recidiva in prima Remissione Completa, con il contributo di diversi Centri Trapianto. Le conclusioni sono state che il trapianto è un'opzione terapeutica utile in questi pazienti, senza particolari differenze tra trapianto da donatore familiare (MUD), da donatore volontario non correlato (VUD) o da cordone ombelicale (SCO).

Due sono a mio avviso le considerazioni che si possono trarre dai dati riportati: 1) è necessario offrire in tempi adeguati una delle tre procedure trapiantologiche a pazienti per i quali l'indicazione è indiscutibile; 2) i protocolli chemioterapici dovrebbero prevedere l'opzione trapiantologica non in base alla presenza di un donatore familiare (donatore vs non donatore) ma in base all'indicazione al trapianto o meno (trapianto vs non trapianto), tenendo conto che una possibilità trapiantologica può essere oggi offerta a tutti.

Nei Simposi pre-Congressuali e nelle Comunicazioni è poi stato dato ampio spazio alle problematiche terapeutiche della Leucemia Mieloide Cronica (patologia non frequente ma presente in età pediatrica).

I successi ottenuti recentemente con inibitori della tirosin-kinasi hanno mostrato i limiti legati a fenomeni di resistenza (soprattutto di mutazioni possibili in corso di trattamento) che determinano resistenza a vari tirosin-kinasi inibitori di prima, seconda, ecc. generazione.

In tal modo si complica in tale patologia la strategia terapeutica che deve prevedere sia la scelta (variabile nel tempo) dell'Inibitore specifico che la necessità di collocare con un giusto timing, il Trapianto di cellule staminali emopoietiche, che resta tuttora un approccio terapeutico determinante; il monitoraggio dell'alterazione genetico-molecolare è indispensabile per stabilire nel tempo la strategia terapeutica.

Nel Simposio Presidenziale Augusto B. Federici (Milano) ha parlato dei nuovi approcci clinici e molecolari ai difetti del fattore von Willebrand, fattore coagulativo che gioca un ruolo fondamentale nei meccanismi dell'emostasi e della trombosi poiché la sua principale attività biologica è quella di promuovere l'adesione e l'aggregazione piastrinica nella circolazione arteriosa e di cui esistono difetti qualitativi e quantitativi ereditari ed acquisiti. La malattia di von Willebrand (vWD) rappresenta la causa più frequente di diatesi emorragica nella popolazione generale ma la diagnosi di vWD può risultare difficile, soprattutto nei casi lievi, per l'estrema eterogeneità del quadro clinico. E' stato poi affrontato il tema del trattamento che si diversifica a seconda del tipo di vWD e prevede l'utilizzo della desmopressina, dei concentrati di fattore VIII ricchi di vWillebrand Factor, dell'infusione di piastrine. Molto interessante la definizione della sindrome di Willebrand acquisita che sembra associata principalmente a malattie linfo-mieloproliferative. I diminuiti livelli circolanti di von Willebrand factor non sono dovuti a sintesi anomala ma alla sua aumentata eliminazione per la presenza di anticorpi, recettori anomali, flusso turbolento nelle camere cardiache e vasi stenotici.

Prof. Giulio De Rossi

Dott. Matteo Luciani