

TIMUNOX

**TIMUNOX<sup>\*</sup>**  
timopentina

RASSEGNA  
BIBLIOGRAFICA



\* marchio brevettato

Congress on "Frontiers in Autoimmune Diseases" - Berlino - 2-3 dicembre 1990

## L'ASSOCIAZIONE CHEMIOTERAPIA-TIMOPENTINA NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DEL COLON-RETTO IN STADIO AVANZATO

V. Leone, L. Lottini, S. Fabbroni, S. Bruno

*Divisione di Chirurgia Generale - Ospedale Olga Basilewsky - Firenze*

Risalgono alla fine degli anni '60 i primi impieghi clinici dell'associazione tra chemio- ed immunoterapia in campo oncologico, associazione in seguito dimostratasi efficace in base alle migliori risposte terapeutiche ed alle maggiori sopravvivenze riscontrate rispetto ai pazienti trattati con sola chemioterapia.

Gli immunoterapici usati vengono attualmente indicati con il termine di modulatori della risposta biologica (BRM) in quanto in grado di intervenire nei confronti dei naturali meccanismi di difesa dell'organismo esaltandoli o, con termine più appropriato, modulandoli.<sup>1</sup> Nei confronti della neoplasia i BRM interverrebbero sul rapporto tumore/ospite modificando la risposta biologica nei riguardi della cellula neoplastica in senso positivo e realizzando quindi un effetto terapeutico. Qualora poi tale stimolazione immunitaria si realizzi senza ricorrere all'impiego di antigeni caratteristici del tumore, si parla più propriamente di immunoterapia aspecifica.

Abbiamo pertanto impiegato la timopentina, ormone timico di sintesi ad azione immunostimolante aspecifica, in associazione alla chemioterapia in pazienti con tumore del colon-retto in stadio avanzato e già sottoposti in precedenza ad intervento chirurgico di asportazione della neoplasia primitiva.

### Materiali e metodi

Sono stati studiati 14 pazienti (8 maschi e 6 femmine) con età media di 64,2 anni (range 42-76), affetti da tumore del colon-retto in stadio IV.

Tutti i pazienti erano stati in precedenza sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione della neoplasia primitiva (resezione palliativa). In 8 pazienti erano presenti metastasi epatiche, in 1 polmonari, mentre nei rimanenti 5 esisteva una carcinosi peritoneale.

Abbiamo suddiviso i pazienti in due gruppi:

- Gruppo A: 7 pazienti (4 maschi e 3 femmine), sottoposti a chemioterapia antiblastica secondo il seguente schema: ac. folinico 500 mg/mq in perfusione e.v. lenta seguito da 5-fluorouracile 375 mg/mq in bolo e.v. dal 1° al 5° giorno, ogni 28 giorni per 4 cicli.
- Gruppo B: 7 pazienti (4 maschi e 3 femmine), sottoposti a chemioterapia secondo lo schema del gruppo A associato alla somministrazione di timopentina 50 mg per via s.c. 3 volte la settimana.

In tutti i pazienti la chemioterapia è stata intrapresa in media 6-8 settimane dopo l'intervento chirurgico. A distanza di 1-2 settimane dalla fine del trattamento abbiamo valutato nei due gruppi i parametri emopoietici, essendo noto che il calo dei leucociti presenta un nadir tra l'8° ed il 14° giorno dalla somministrazione dell'antiblastico. Abbiamo inoltre considerato l'incidenza di infezioni in corso di chemioterapia, lo stato nutrizionale secondo l'Instant Nutritional Assessment (INA o indice di Seltzer) ed i valori di transferrinemia, il performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Infine abbiamo rilevato i valori del CEA confrontandoli nei due gruppi con quelli pre-trattamento. Su tutti i valori sono state calcolate le medie, l'errore standard (E.S.) e la significatività della differenza delle medie con il metodo del "t" di Student.

### Risultati

Nelle tabelle I e II sono sintetizzati i valori dei parametri considerati. L'incidenza di infezioni è stata del 14,3% (1 caso) nel gruppo trattato con timopentina, rispetto al 28,6% (2 casi) nel gruppo non trattato. Maggiore evidenza di malnutrizione, secondo i parametri di valutazione sopraesposti, si è riscontrata nel gruppo non trattato. Infine la valutazione del performance status alla fine del trattamento ha dimostrato una più elevata concentrazione di pazienti del gruppo trattato nelle classi iniziali.

Tabella I - Chemioterapia

	Inizio trattamento	Fine trattamento	P
Linfociti (val. assoluti)	1.318 ± 157	1.221 ± 162	N.S.
Linfociti (val. %)	21,8 ± 3,1	21,7 ± 3,6	N.S.
Monociti (val. assoluti)	478 ± 59	415 ± 99	N.S.
Monociti (val. %)	7,54 ± 0,59	6,38 ± 1,36	N.S.
Emoglobina	12,3 ± 0,43	11,9 ± 0,86	N.S.
Albumina	3,41 ± 0,12	3,17 ± 0,22	N.S.
Transferrina	255 ± 16	218 ± 14	< 0,01
CEA	30,2 ± 13	82,8 ± 28	< 0,05

Tabella II - Chemioterapia + timopentina

	Inizio trattamento	Fine trattamento	P
Linfociti (val. assoluti)	1.578 ± 221	1.605 ± 134	N.S.
Linfociti (val. %)	22,3 ± 2,7	26,9 ± 2,1	< 0,05
Monociti (val. assoluti)	377 ± 67	530 ± 67	N.S.
Monociti (val. %)	5,42 ± 0,94	8,62 ± 1,06	< 0,05
Emoglobina	13,2 ± 0,71	12,6 ± 0,92	N.S.
Albumina	3,61 ± 0,29	3,68 ± 0,25	N.S.
Transferrina	243 ± 25	231 ± 17	N.S.
CEA	23,8 ± 11,5	51 ± 18	N.S.

## Discussione

Da una valutazione dei parametri emopoietici si può notare come nel gruppo non trattato sia presente un calo più evidente, al termine del trattamento, dei valori di linfociti, monociti ed emoglobina, sia riguardo i valori assoluti che percentuali, mentre nei pazienti trattati con timopentina si osserva un incremento dei valori di linfociti e monociti, incremento risultato significativo per quanto riguarda i valori percentuali ( $p < 0,05$ ) (tab. 2). Tale comportamento risulta spiegabile in base alle proprietà della timopentina, la quale, tramite l'interleuchina 2, induce proliferazione dei linfociti C citotossici e differenziazione dei linfociti T mediante l'acquisizione dell'antigene di membrana Thy 1. Essa inoltre induce la trasformazione dei protimociti (Thy 1 negativi) in timociti (Thy 1 positivi), mentre inibisce i linfociti B bloccando l'acquisizione dell'antigene di membrana delle plasmacellule.

Anche il performance status e lo stato nutrizionale valutato secondo l'indice di Seltzer ed i valori di transferrinemia (tab. 2) sono risultati migliori nel gruppo trattato, in cui si è anche rilevata una minore incidenza di infezioni, cosa spiegabile sia con il migliore stato nutrizionale che immunitario.

Infine ci sembra interessante rilevare che sebbene in entrambi i gruppi si sia osservato un incremento dei valori medi di CEA al termine della chemioterapia, tale incremento è però risultato significativo solo nel gruppo trattato ( $p < 0,05$ ) (tab. 1), il che starebbe ad indicare un migliore controllo della crescita neoplastica da parte dell'associazione timopentina-chemioterapia.

## Conclusioni

I dati riportati, anche se relativi ad un esiguo numero di pazienti, ci autorizzano ad affermare che l'impiego della timopentina può contribuire a contrastare l'immunodepressione secondaria alla malattia neoplastica ed alle terapie antiproliferative, anche alla luce del dimostrato deficit sia numerico che funzionale dei linfociti T e T-helper in tali pazienti. Per quanto riguarda poi le neoplasie in stadio avanzato, l'immunoterapia aspecifica con timopentina riveste a nostro avviso soprattutto una funzione di supporto, nel diminuire o contrastare l'incidenza delle complicanze legate all'immunodepressione che sia la chemio- che la radioterapia possono comportare, aumentare la tolleranza ad esse, consentendo quindi trattamenti più prolungati, anche con il ricorso a dosaggi più elevati.