

## Può la modulazione del microbiota migliorare la risposta alla terapia con checkpoint inhibitor? Case-report

Catarella MT<sup>1</sup>, Lo Giudice L<sup>1</sup>, Pizzardi N<sup>1</sup>, Zerilli F<sup>1\*</sup>.

\*(lead presenter) zerilli55@gmail.com

<sup>1</sup> Osp. S. Antonio Abate, Erice A.S.P. di Trapani

**Keywords:** immunoterapia, nivolumab, checkpoint-inhibitor, microbiota, Akkermansia muciniphila

Con il termine microbiota si fa riferimento alla popolazione di microrganismi in simbiosi con l'organismo umano, presente in maggior misura nell'intestino. Tale coorte ha molteplici funzioni (metabolica; protettiva e di immunomodulazione; strutturale). Numerosi fattori si sono dimostrati capaci di influenzare questo sistema. La recente introduzione sul mercato di farmaci oncologici che agiscono sul checkpoint immunitario ha dato il via a studi che mettono in correlazione analisi qualitative della flora intestinale e risposta all'immunoterapia, nell'ambito di vari tipi di cancro. Risulta logico chiedersi se modificazioni del microbiota intestinale mediante somministrazione di probiotici o trapianto fecale possano determinare un effetto positivo su pazienti oncologici in corso di immunoterapia.

Giunge alla nostra osservazione C.G., donna di 49 anni, con diagnosi di Carcinoma renale varietà a cellule chiare G2 sec Fuhrman, sottoposto nefrectomia destra. La TC postoperatoria mostrava la presenza di metastasi linfonodali, surrenaliche, ossee e polmonari. Veniva pertanto intrapresa terapia di prima linea con Sunitinib, sospeso per scarsa tolleranza. A seguito di progressione di malattia (PD) in tutte le sedi sopracitate iniziava terapia di seconda linea con nivolumab 3 mg/kg ogni 14 giorni. La TC eseguita dopo tre mesi di terapia aveva mostrato lieve PD. In tale occasione, nell'eventualità di una "pseudoprogressione" si è deciso di non interrompere il trattamento in corso. Una nuova TC eseguita a tre mesi di distanza mostrava ulteriore lieve PD nelle sedi di malattia con incremento dimensionale del linfonodo paraortico sovrenale di aspetto colliquato, sottoposto a radioterapia stereotassica. Dopo studio della letteratura la terapia in corso veniva affiancata da somministrazione di Omnilogic Plus (integratore di fibre alimentari stimolanti la crescita di specie batteriche anaerobiche quali Akkermansia muciniphila) 2 misurini / die. La TC a tre mesi evidenziava una stabilità di malattia perpetuata nei successivi controlli. La paziente sta tuttora proseguendo la terapia, in assenza di eventi avversi di rilievo.

L'implementazione dell'immunoterapia in oncologia ha determinato la nascita di studi mirati a valutare una possibile interazione tra microbiota intestinale ed efficacia terapeutica. Sebbene risulti di non facile dimostrazione, data la complessità nel riprodurre in vitro le reali condizioni presenti a livello intestinale (molti dei batteri la cui crescita intestinale ha dimostrato effetti benefici sono di difficile riproduzione in laboratorio in quanto anaerobi), tale scenario è indubbiamente affascinante. In tale ottica la presenza di stato di disbiosi intestinale potrebbe essere uno dei fattori chiamati in causa nella differente risposta terapeutica riscontrata nell'ambito della terapia con check-point inhibitor. Ciò implica che la diagnosi di questa condizione e l'eventuale individuazione di un microbiota "ideale" assumerebbero un ruolo di primo piano nel management della terapia. Si potrebbe ipotizzare che modificazioni della popolazione batterica intestinale (attraverso variazioni dietetiche, somministrazione di probiotici, trapianto fecale), potrebbero determinare in ultima analisi una migliore risposta all'immunoterapia.

