

## GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEL MIELOMA MULTIPLO

### TALIDOMIDE

La Talidomide come trattamento per il mieloma multiplo: idee correnti dopo l'ASH di Miami, 1998.

La Talidomide veniva usata come lieve sedativo finché nel 1961 si dimostrò che era responsabile di malformazioni congenite in neonati, le cui madri l'avevano assunta durante la gravidanza. In seguito venne ritirata dal commercio e attualmente la FDA (Federal Drug Administration) la approva solo per l'infiammazione acuta che si associa alla leprosia lepromatosa.

Recenti studi, comunque, dimostrando che la Talidomide è un inibitore dell'angiogenesi e un potente e selettivo inibitore della sintesi di Tumor Necrosis Factor (TNF), hanno riacceso l'interesse clinico per l'uso di questo farmaco in molte patologie, variabili dall'AIDS al cancro.

Nell'ultimo anno l'Università dell'Arkansas ha condotto uno studio per valutare la Talidomide come terapia per il mieloma multiplo nei pazienti in progressione di malattia dopo multiple precedenti terapie, incluso il doppio autotrapianto. I risultati preliminari di tale studio sono stati presentati al congresso dell'American Society of Hematology (ASH) di Miami Beach, il 7 dicembre 1998.

In questo studio sono stati arruolati 89 pazienti, a cui è stata somministrata Talidomide alla dose di 200-800 mg al giorno, usando capsule di 50 mg. Dieci pazienti (11%) hanno ottenuto una riduzione della Componente Monoclonale (CM) superiore al 75% con miglioramento degli altri parametri, inclusa la normalizzazione del quadro midollare in 5 pazienti. Un ulteriore 9% (8 pazienti) ha avuto una riduzione della CM superiore al 50% ma uguale o minore al 75%. In base ai criteri standard, questa è una percentuale risposta del 20%. Altri 12 pazienti (14%) hanno avuto un minor grado di stabilizzazione e/o risposta. In questo studio la tossicità è stata importante, specialmente alle dosi più alte: tossicità neurologica nel 75% dei pazienti (sonnolenza, confusione, tremori, incoordinazione), tossicità gastrointestinale nel 66% (costipazione, nausea, vomito, gastrite) e costituzionale nel 60% (debolezza, perdita di peso e febbre). Un follow-up più lungo sarà necessario per una valutazione più approfondita di questi dati. Con un follow-up così breve inoltre è difficile valutare la tossicità a lungo termine della Talidomide.

Il meccanismo d'azione della Talidomide nel mieloma multiplo non è ancora ben chiaro: sebbene abbia proprietà anti-angiogenetiche, produce anche numerosi altri effetti sia in vitro che in vivo. Uno degli effetti più importanti è quello di inibire selettivamente la produzione di TNF da parte di monociti/macrofagi. In molti sistemi tumorali, questo sembra essere uno dei meccanismi anti-tumorali più efficaci; nel mieloma multiplo il meccanismo d'azione principale non è conosciuto. In conclusione se è chiaro che alcuni pazienti possano beneficiare di una terapia con Talidomide, ancora da chiarire sono i meccanismi d'azione, la minima dose efficace e i possibili effetti collaterali a breve e a lungo termine.

L'International Myeloma Foundation (IMF), interessata dal fatto che molti nuovi farmaci possano avere un ruolo nel trattamento del mieloma, ma viste le passate esperienze nell'uso della Talidomide, si raccomanda che il suo uso sia limitato all'interno di studi clinici mirati a valutarne l'efficacia e la sicurezza e che tali studi siano effettuati in centri qualificati e in stretta collaborazione con la ditta farmaceutica, che produce il farmaco.

Tali studi clinici sono l'unico strumento che potrà definire il preciso impiego di tale farmaco.