

TALIDOMIDE PER IL MIELOMA MULTIPLO

Tradotto da Myeloma Today, Raymond Alexanian, MD

Prima del 1958, anno in cui fu dimostrata l'efficacia del Melphalan nella terapia del mieloma multiplo, il trattamento di questa patologia era solo di tipo palliativo e di supporto con una mediana di sopravvivenza di circa un anno. Negli ultimi 40 anni l'approccio terapeutico è evoluto, passando da una terapia combinata, quale ad esempio il DAV, a terapie intensificate con supporto di cellule staminali. La frequenza delle remissioni complete è cresciuta dal 5% al 30% con il trattamento intensivo. Mentre la sopravvivenza mediana dei pazienti è aumentata a circa 3 anni, vi è circa un 20% di pazienti con una aspettativa di vita che supera i 10 anni. Escludendo la mortalità correlata al trapianto, che si attesta intorno al 5%, la mediana di sopravvivenza dei pazienti in remissione completa è approssimativamente di 10 anni. Di conseguenza l'obiettivo principale della terapia è il raggiungimento della remissione completa. Nonostante la prognosi sia ormai chiara, sorprendente è stata la scoperta del Dr. Barlogie e del suo gruppo dell'Università dell'Arkansas che la Talidomide è efficace nel controllare molti casi di mieloma pluritrattati e/o resistenti a multiple terapie, incluso il trapianto autologo. Questo farmaco, inizialmente impiegato come antiemetico in gravidanza, è stato ritirato dal commercio più di 35 anni fa, a causa di gravi malformazioni neonatali avvenute in Europa e in Canada. Circa 3 anni fa ne è stato riapprovato l'uso limitatamente ai pazienti con lebbra o altri rari disordini cutanei. Quando la moglie di un paziente con mieloma in progressione e resistente insistette sulla sperimentazione della Talidomide a causa del suo ruolo nell'arrestare il flusso sanguigno diretto al tumore (ruolo anti-angiogenetico), il Dr. Barlogie ha iniziato studi clinici che hanno dimostrato che circa un quarto dei pazienti con malattia resistente o in recidiva otteneva una remissione clinica di rispettabile durata. Un ulteriore 1.5% di pazienti otteneva una risposta minore. Virtualmente le stesse conclusioni sono state raggiunte in studi successivi dal M.D. Anderson Cancer Center in Texas e in altri centri. La Talidomide viene assunta oralmente, sembra essere assorbita in modo non prevedibile a livello intestinale e ha raramente causato una grave tossicità. Tutti gli effetti collaterali sembra siano associati con le dosi più alte (> 400 mg). Il trattamento, quindi, di solito inizia con 200 mg ogni sera e poi la dose viene aumentata settimanalmente fino a raggiungere la massima tolleranza. La dose accettata dalla maggioranza dei pazienti è stata di 150-400 mg, ma i pazienti più anziani possono non tollerare più di 100 mg. I principali effetti collaterali sono stipsi, fatica e tremori, secchezza cutanea e rash, e neuropatie localizzate prevalentemente alle mani e ai piedi. Per i nostri pazienti la stitichezza è stata prevenuta con una dieta ricca di fibre e lassativi se necessario. La sonnolenza e la stanchezza mattutina si sono risolte con un modesto introito di caffeina e la secchezza cutanea con una crema idratante. Se, nonostante queste misure, si verificano effetti collaterali, è utile sospendere il trattamento per qualche giorno per poi ricominciare con una dose minore. Altri meno comuni effetti collaterali sono la secchezza della lingua, leucopenia e tumefazione alle caviglie. Rari casi

di flebotrombosi o aritmie cardiache potrebbero essere accidentali. La Talidomide è un importante farmaco per il trattamento del mieloma, specialmente nei casi in cui la malattia è diventata resistente ai trattamenti standard. E' stato inoltre osservato che l'associazione con cicli periodici di desametasone è molto più efficace, anche nei casi di mieloma resistenti al solo desametasone o alla sola Talidomide. Sono in corso studi per valutare l'efficacia della Talidomide in associazione ad altri farmaci nella terapia di mantenimento o per i pazienti alla diagnosi. Il meccanismo d'azione responsabile della riduzione della massa tumorale e di molti degli effetti collaterali non è ancora del tutto chiaro: il ruolo anti-angiogenetico da solo non spiega alcune risposte che si sono verificate in tempi molto brevi, al punto da far supporre un ruolo anti-tumorale diretto, forse immunologico. Il chiarimento di questi dubbi potrebbe rivelare nuovi meccanismi anti-tumorali e forse nuovi farmaci più efficaci e meno tossici. Tutti i pazienti con mieloma dovrebbero essere candidati ad una terapia con Talidomide nel corso della loro storia clinica. A causa delle difficoltà riscontrate nella prescrizione e nell'ottenimento del farmaco, non tutti i medici sono nelle condizioni di poter prescrivere la Talidomide. Queste difficoltà dovrebbero essere superate appena saranno disponibili un maggior numero di dati sull'efficacia e la sicurezza di questo farmaco.