

Leucemia mieloide cronica

Introduzione

La terapia della **Leucemia Mieloide Cronica** (LMC) è stata profondamente modificata negli ultimi anni dalla introduzione di **Glivec®** (Imatinib mesilato). Ciò ha permesso di incrementare gli obiettivi della terapia: non più solo l'eliminazione dei sintomi e la normalizzazione dei parametri emocromocitometrici, ma piuttosto il raggiungimento della risposta citogenetica completa e molecolare sino alla possibile eradicazione della malattia. E' necessaria a questo punto una breve premessa "biologica" per comprendere l'azione di Glivec ed il suo impatto sulla malattia.

Basi biologiche della terapia con Glivec

Il cromosoma Philadelphia (Ph) è il marcatore genetico caratteristico della Leucemia Mieloide Cronica (LMC). Deriva dalla traslocazione reciproca tra un cromosoma 9 ed un cromosoma 22.

Questa traslocazione, la t(9;22), determina a livello molecolare la formazione di un gene di fusione tra il gene bcr (situato sul cromosoma 22) ed il gene abl (sul cromosoma 9).

Il gene ibrido bcr-abl codifica per una proteina di peso molecolare 210 Kd (p210) che è all'origine del meccanismo di trasformazione leucemica nella LMC.

La p210 è documentabile in pressoché tutti i casi di LMC ed in circa il 50% dei casi di leucemia acuta linfoblastica (LAL) Ph positiva.

Il gene abl sul cromosoma 9 appartiene alla categoria delle tirosin-chinasi (TK) non recettoriali, cioè enzimi che fosforilano i substrati a livello di residui di tirosina.

Si ritiene che abl sia in grado di attivare la trasduzione del segnale mitogenico tramite l'attivazione di RAS e a "cascata" di altre chinasi, attivanti a loro volta fattori trascrizionali che innescano i meccanismi della proliferazione cellulare.

Nella t(9;22) abl viene pressoché interamente traslocato sul cromosoma 22 e la proteina ibrida derivata dal gene ibrido bcr-abl mantiene una attività TK elevata e costitutivamente attivata. Da ciò deriva il potenziale leucemogeno della proteina ibrida.

Tale potenziale leucemico si esprime attraverso:

- 1) interferenze con l'attività proliferativa della cellule emopoietiche;
- 2) alterazione dei meccanismi di adesione e responsività ai fattori regolanti la proliferazione;
- 3) ridotta apoptosi (morte cellulare).

Dato che l'attività TK della proteina bcr-abl è un momento essenziale nella patogenesi della LMC, sono state progettate e sperimentate una serie di **molecole in grado di inibire l'attività chinastica di abl**.

Tra i prodotti ad attività inibente specifica per abl si è imposto nella pratica clinica il composto noto come STI571 (STI: Signal Transduction Inhibitor), o Imatinib mesilato, nome commerciale in Italia **Glivec**.

E' una molecola relativamente semplice, derivata dalla 2-fenilaminoprimidina, in grado di occupare competitivamente la tasca occupata dall'ATP nella proteina bcr-abl, inibendo così la fosforilazione dei substrati.

Studi in vitro su linee cellulari Ph positive e su cellule di LMC hanno dimostrato che **Glivec inibisce la crescita dei progenitori emopoietici Ph positivi e favorisce l'apoptosi** delle cellule appartenenti al clone leucemico, mentre risulta inattivo su cellule emopoietiche normali e su cellule leucemiche Ph negative.

Nell'animale di laboratorio ha mostrato efficacia antitumorale se somministrato continuativamente; l'azione inibente la TK è infatti reversibile.

I risultati degli studi in vitro ed i risultati dei primi studi clinici condotti su pazienti, permettono quindi di presentare Glivec come uno dei primi e migliori esempi di **"terapia**

molecolare" specificamente diretta contro l'evento molecolare causale di una neoplasia. Nella LMC la cellula midollare Ph positiva rappresenta il "target" contro cui è diretta la terapia con Glivec ("targeted therapy"), mentre **le cellule midollari normali (Ph negative) vengono risparmiate.**

Dal momento che Glivec ha mostrato in vitro attività inibente anche nei confronti di altre due TK, c-kit (recettore per stem cell factor) e PDGF-R (recettore per PDGF), il suo impiego come terapia molecolare può essere proposto in neoplasie, ematologiche e non, caratterizzate da alterazione di c-kit (GIST, mastocitosi, mielofibrosi idiopatica, neoplasie del polmone e della mammella, neuroblastoma) o di PDGF-R (LMMCr, glioma, alcune neoplasie solide).

Glivec nella terapia della LMC: risultati degli studi clinici

Ampi studi multicentrici internazionali e nazionali hanno permesso di verificare l'efficacia di Glivec nelle diverse fasi che caratterizzano il decorso della LMC: fase cronica, fase accelerata, fase blastica.

Attualmente la dose standard di Glivec è 400 mg/die nei pazienti a fase cronica e 600-800 mg/die in quelli in fase accelerata o blastica.

Fase cronica

I buoni risultati ottenuti dapprima in pazienti con lunga storia di fase cronica e già esposti all'interferone (IFN), hanno portato ad elaborare protocolli di trattamento con Glivec in pazienti con LMC **all'esordio di malattia.**

Uno studio internazionale ha randomizzato più di mille pazienti tra Glivec e Interferone+ARA-C.

A 60 mesi dall'arruolamento in questo studio dell'ultimo paziente (dati riportati al meeting dell'American Society of Hematology nel dicembre 2007) **la risposta ematologia completa** è stata osservata nel 97% dei pazienti trattati con Glivec.

La **risposta citogenetica completa** è stata raggiunta dal'84% dei pazienti riceventi Glivec e dal 10% dei pazienti riceventi IFN+ARAC.

Considerata l'efficacia nettamente superiore di Glivec e la scarsa tollerabilità della terapia di confronto, la quasi totalità dei pazienti randomizzati a IFN+ARAC sono passati al Glivec. Questo studio ha dimostrato anche che **la qualità della risposta** correla con la durata della sopravvivenza libera da progressione.

Infatti, i pazienti che dopo un anno di Glivec sono in risposta citogenetica completa (Ph = 0%) hanno un decorso più favorevole rispetto a quanti non hanno conseguito tale risposta (a 60 mesi di osservazione: sopravvivenza libera da progressione ad una fase più avanzata di malattia: 97% per i pazienti in risposta citogenetica completa, 93% per i pazienti con Ph compreso tra 1% e 35%, e 81% per i pazienti con Ph superiore a 35%).

Dal momento che Glivec consente la risposta citogenetica completa in un'alta percentuale di pazienti, è diventato importante studiare la malattia residua a livello ancora più profondo grazie alle indagini molecolari.

Le metodiche di PCR **quantitativa (PCR-Q)** permettono infatti di "dosare" la quantità di trascritto bcr-abl presente nel sangue periferico e midollare. Con questa tecnica si è visto che i pazienti in risposta citogenetica completa sono ancora generalmente positivi per bcr-abl, pur presentando quantità di trascritto molto differenti.

Solo il 15% circa di essi risulta negativo (**risposta molecolare completa**) ad analisi altamente sensibili di nested-PCR.

Se somministrato in fase cronica, Glivec appare quindi in grado di indurre un alto numero di risposte citogenetiche complete o maggiori e in un tempo breve. Sulla base di questi dati Glivec è impiegato come terapia di prima linea nei pazienti con LMC Ph+.

Fase cronica: problemi aperti della terapia con Glivec

Rimangono ancora problemi aperti, a cui il prolungamento del follow-up dei pazienti trattati nei primi studi ed i risultati delle ricerche in corso stanno dando risposta.

- *Quali sono i parametri predittivi di risposta a Glivec?*

E' riconosciuto il significato prognostico della categoria di rischio secondo lo "score" Sokal, che era stato formulato per la terapia con IFN.

Infatti, la percentuale di risposta citogenetica completa è significativamente più alta nei pazienti a basso rischio rispetto a quelli ad alto rischio.

Inoltre, l'assenza di delezione a carico del cromosoma 9 derivato dalla traslocazione t(9;22) avrebbe un significato favorevole.

I parametri clinico-ematologici tradizionali hanno perso valore predittivo di risposta, data la notevole efficacia di Glivec, mentre sta emergendo l'importanza di alcuni parametri per il momento valutabili solo in ambito sperimentale, che influiscono sulla concentrazione di Glivec nel sangue o nella cellula leucemica.

- *Qual'è il significato prognostico della risposta citogenetica e molecolare?*

Come già osservato nei pazienti in fase cronica trattati con IFN, l'ottenimento della **risposta citogenetica completa** con Glivec correla con una migliore sopravvivenza libera da progressione.

In questo ambito di pazienti però, a livello molecolare la risposta è eterogenea. Infatti, ad una stessa situazione di negatività citogenetica midollare può corrispondere una quota di trascritto bcr-abl molto variabile.

Sempre lo studio internazionale ha dimostrato che la qualità della risposta molecolare valutata su sangue periferico (i dati su sangue midollare e quelli su sangue periferico correlano strettamente) è importante per la prognosi.

Così i pazienti citogeneticamente negativi che hanno ottenuto ad un anno una riduzione del trascritto bcr-abl pari o superiore a 3 logaritmi (**risposta molecolare maggiore**, 40% dei casi a 12 mesi) sono liberi da progressione a fase avanzata, mentre i pazienti Ph negativi, ma con risposta molecolare meno buona hanno una maggior tendenza alla progressione (sopravvivenza libera da progressione 90% verso 98%).

E' fondamentale quindi, dal punto di vista prognostico, che il paziente ottenga la risposta citogenetica completa e una risposta molecolare perlomeno "maggiore". Lo scopo ottimale della terapia sarà ottenere la **negatività molecolare**, per quanto anche questa situazione non significhi probabilmente l'eradicazione della malattia.

- *Come deve essere condotto il monitoraggio dei pazienti?*

L'analisi citogenetica su midollo deve essere eseguita ogni 6 mesi sino al raggiungimento della risposta citogenetica completa, poi una volta all'anno.

L'analisi molecolare in PCR quantitativa su sangue periferico deve essere eseguita ogni tre mesi, indefinitamente.

La risposta ematologica, citogenetica e molecolare ottenuta deve essere confrontata con le indicazioni proposte da European Leukemia-Net (Blood 2006) che definisce i criteri di risposta ottimale, di risposta sub-ottimale e di fallimento a diversi tempi di terapia (3 mesi, 6 mesi, 12 mesi, 18 mesi...)

- *Quale sarà l'efficacia a lungo termine della terapia con Glivec?*

Sappiamo che è necessaria una esposizione continua al farmaco, ma non è ancora chiaro se la monoterapia potrà portare alla eradicazione del clone leucemico.

Le cellule staminali della malattia, CD34+ Ph+, sono infatti poco sensibili all'apoptosi (morte cellulare) da Glivec e la loro persistenza documentata in pazienti in risposta citogenetica completa comporta un rischio di ricaduta.

Tuttavia, con Glivec è possibile mantenere sotto controllo la malattia, prevenendo l'evoluzione verso la fase accelerata o blastica e trasformando quindi la LMC in una malattia mieloproliferativa cronica più facilmente controllabile.

Il progresso della ricerca in questo campo darà prevedibilmente ulteriori risultati.

La **resistenza secondaria** cioè la perdita di risposta può essere dovuta ad amplificazione del gene bcr-abl con conseguente iperespressione dell'oncoproteina o a riduzione della concentrazione intracellulare di farmaco per aumentato efflusso (a causa della glicoproteina della multidrug resistance o MDR).

Ma la causa più frequente (50% dei casi) sembra essere rappresentata **dalle mutazioni di abl** nel gene ibrido bcr-abl, mutazioni che interferiscono con il legame di Glivec.

Sono classificate in 4 tipi diversi a seconda del punto in cui è avvenuta la mutazione; alcune condizionano solo una ridotta sensibilità a Glivec, altre (come le mutazioni cosiddette P-loop o la mutazione T315I) causano una perdita completa della sensibilità al farmaco.

Un'altra possibile causa di resistenza secondaria è l'evoluzione clonale cioè la comparsa di alterazioni genetiche aggiuntive a carico di altri sistemi che rendono la progressione della malattia indipendente da bcr-abl.

La resistenza secondaria viene definita come:

- perdita della risposta ematologia
- perdita della risposta citogenetica completa
- aumento della positività Ph >30%
- comparsa di anomalie citogenetiche aggiuntive
- aumento del trascritto alla PRC-Q > 1 logaritmo
- presenza di mutazioni Abl P-loop o T315I

Sono in studio le possibili **strategie di superamento della resistenza**.

E' innanzi tutto importante cercare di **identificare la causa** della resistenza attraverso l'analisi citogenetica e la ricerca delle mutazioni di abl, tenendo presente che attualmente nella pratica clinica la causa della resistenza non è nota nel 40% circa dei casi.

Si può aumentare il dosaggio di Glivec in quanto alcune mutazioni sono sensibili a concentrazioni di Glivec più alte di quelle ottenibili con 400 mg/die o impiegare i **nuovi inibitori delle tirosin kinasi**; questi sono **Dasatinib**, attualmente in commercio con indicazione al trattamento della LMC resistente/intollerante a Glivec, e **Nilotinib**, che sarà disponibile con le stesse indicazioni.

Dasatinib è più potente di Glivec ed è attivo anche su altre kinasi diverse da bcr-abl che partecipano a determinare la malattia.

Nilotinib è un inibitore simile a Glivec, ma più potente su bcr-abl.

Entrambi i farmaci hanno mostrato efficacia nei pazienti resistenti a Glivec e sono attivi verso la maggior parte delle mutazioni di abl, esclusa la mutazione T315I, completamente resistente a Glivec, Dasatinib e Nilotinib.

L'emergenza di resistenza a Glivec deve far riconsiderare l'ipotesi di trapianto allogenico o nel caso di mutazione T315I anche l'impiego di farmaci sperimentali.

- *Quale è il dosaggio ottimale di Glivec in fase cronica?*

Sinora la terapia è stata condotta a 400 mg/die. Si sta valutando però l'aumento di dose a 600-800 mg/die in base a diverse osservazioni:

- dosi più alte hanno consentito di "recuperare" pazienti ricaduti
- in studi monocentrici 800 mg/die sin dall'inizio hanno consentito risposte citogenetiche complete più numerose e più precoci, con un maggior numero di negativizzazioni molecolari
- concentrazioni più alte consentono di superare la resistenza legate ad alcune mutazioni di abl
- sono discretamente tollerate

Non è ancora definito se dosi alte debbano essere impiegate in tutti i pazienti sin dall'inizio oppure introdotte in base alla valutazione precoce della risposta citogenetica/molecolare

oppure si debbano riservare ai pazienti appartenenti alla categoria Sokal ad alto rischio. Sono in corso studi che daranno una risposta a questi quesiti.

- *Che significato hanno le anomalie citogenetiche osservate nelle cellule Philadelphia negative?*

Il 6% circa dei pazienti in risposta citogenetica completa con Glivec sviluppa anomalie citogenetiche clonali nelle cellule Ph negative.

Il tempo mediano al riscontro è di circa 6 mesi.

Più frequentemente si tratta di anomalie a carico dei cromosomi 5, 7, 8 e 20, come nelle malattie mielodisplastiche o mieloproliferative.

Non è chiaro se Glivec possa determinare l'insorgenza di queste anomalie o semplicemente porti in evidenza cloni di cellule già presenti all'inizio ma offuscati da quello Ph+.

Nei casi segnalati non si è sinora osservata evoluzione in sindrome mielodisplastica o in leucemia acuta mieloide.

- *Come migliorare i risultati di Glivec?*

Considerati gli ottimi risultati ottenuti con Glivec in termini di risposta ematologica e citogenetica, si devono ricercare strategie per **migliorare la risposta a livello molecolare**, per eradicare le cellule staminali CD34+ Ph+ e per **prevenire l'insorgenza di resistenza**.

L'aumento del dosaggio giornaliero può rappresentare un modo per migliorare l'efficacia del farmaco.

Un altro metodo può essere l'impiego di Glivec in associazione con altri farmaci.

Sono noti gli effetti sinergici di Glivec con altri farmaci di provata efficacia nella LMC ma con differente meccanismo d'azione, come IFN, ARA-C, Idarubicina, Omoarringtonina. Sono in corso studi clinici che prevedono l'associazione, sequenziale o concomitante, di Glivec con IFN +/- ARA-C in pazienti con LMC in fase cronica all'esordio.

Sono inoltre in sperimentazione i nuovi inibitori delle tirosin chinasi Dasatinib e Nilotinib ad azione simile a Glivec ma più potenti e farmaci che agiscono attraverso meccanismi completamente differenti (inibitori della farnesil transferasi, agenti ipometilanti).

Questi farmaci potrebbero essere proposti già all'esordio da soli o in associazione a Glivec per potenziare l'efficacia terapeutica e limitare l'emergenza di cellule mutate a livello di abl e quindi resistenti.

Effetti collaterali di Glivec

Per quanto la terapia con Glivec sia ben tollerata, non è del tutto priva di effetti collaterali. La mielodepressione è comune, più frequente e marcata nei pazienti in fase accelerata o blastica. Dal momento che nei pazienti con LMC la maggior parte dell'emopoiesi è sostenuta dal clone Ph+, la mielodepressione è da intendersi come un effetto terapeutico atteso. Il rischio di sviluppare mielodepressione marcata è inversamente correlato all'entità della emopoiesi normale residua, che a sua volta dipende dalla fase di malattia.

Un ruolo secondario potrebbe essere sostenuto dalla inibizione di c-kit nelle cellule emopoietiche normali, soprattutto ai dosaggi più elevati del farmaco.

In caso di neutropenia o piastrinopenia di grado 3, nei pazienti in fase cronica è opportuno monitorare strettamente il caso sospendendo temporaneamente il trattamento, per poi riprenderlo a dosaggio ridotto non inferiore a 300 mg/die.

Un altro effetto collaterale frequente (50%) è l'edema. Generalmente si tratta di moderata ritenzione idrica, evidente soprattutto in regione periorbitaria.

Fortunatamente rara è invece la sindrome da marcata ritenzione idrica con anasarca, versamenti sierosi, edema polmonare e cerebrale.

Questi sintomi, peraltro, rispondono scarsamente ai diuretici.

Il rischio di edema generalizzato è più alto nei pazienti anziani con iniziale insufficienza cardiaca o renale.

Non sono attualmente noti gli effetti a lungo termine legati alla prolungata inibizione di c-kit nelle cellule emopoietiche normali, né la tossicità epatica e cutanea per esposizione prolungata (anni) a Glivec, né la tossicità epatica e cutanea per esposizione molto prolungata a Glivec.

Ruolo di Glivec in ambito trapiantologico

Risultati incoraggianti sono stati ottenuti in pazienti in **ricidiva dopo trapianto** allogenico ed è in corso di valutazione l'impiego sistematico di Glivec in combinazione (concomitante o sequenziale) con la procedura detta Donor Lymphocyte Infusion in questa categoria di pazienti. Sulla base di questi dati Glivec può essere proposto per ridurre il rischio di recidiva post-trapianto allogenico o autologo.

Inoltre, nei pazienti in fase accelerata o blastica, Glivec può consentire di raggiungere uno stato di malattia "stabile" importante per affrontare un eventuale trapianto con maggiori probabilità di successo.

Ruolo di Glivec nel paziente con LMC di nuova diagnosi

La decisione di come trattare un paziente di nuova diagnosi deve tenere conto dei risultati del trapianto allogenico (sia in termini di "guarigione" che di mortalità precoce) e dei risultati della terapia con Glivec che appaiono molto incoraggianti, ma non ancora passati al vaglio di una osservazione a lungo termine.

Tenendo conto del fatto che la materia è in evoluzione, la scelta terapeutica va discussa dal paziente insieme allo specialista ematologo il quale prospetterà tutte le opzioni oggi disponibili ed i relativi possibili benefici. Una prima linea di terapia con Glivec, con valutazione della risposta citogenetica e molecolare a 6-12 mesi, non compromette successive opzioni di cura. In conclusione, Glivec rappresenta un importante passo avanti nella terapia della LMC.

Come "terapia molecolare" consente un approccio terapeutico completamente differente dalla chemioterapia convenzionale, specificamente diretto contro le basi molecolari della malattia. Dal punto di vista clinico, Glivec si propone attualmente come un'efficace terapia con possibilità di combinazione con altri farmaci.

Fase accelerata e blastica

Nei pazienti che esordiscono in fase accelerata, Glivec alla dose di 600 mg/die consente un buon controllo ematologico (risposta ematologica completa nel 30-35% dei casi) che può essere mantenuto nel tempo. Le percentuali di risposta citogenetica sono superiori a quelle ottenibili con la chemioterapia convenzionale (cellule Ph+ midollari tra 0 e 35% nel 25-30% dei casi).

Quindi Glivec appare complessivamente più efficace della chemioterapia, anche se la tossicità soprattutto ematologica non è trascurabile, verosimilmente per la scarsa riserva midollare in questa fase di malattia. Sembra comunque più indicato un atteggiamento aggressivo, con sospensione temporanea della terapia solo in caso di citopenia severa e prolungata. Ciò implica ovviamente la necessità di un supporto più intensivo.

In fase blastica i risultati del trattamento con Glivec sono meno brillanti: una risposta ematologica si osserva nel 50-55% dei casi, ma solo in alcuni pazienti è completa. Quindi nelle fasi più avanzate di malattia la resistenza a Glivec, dopo una iniziale risposta, rappresenta un fenomeno molto più frequente e rilevante rispetto alla fase cronica.

Ciò è in rapporto con la comparsa di eventi molecolari e genetici diversi dal cromosoma Ph e patogenetici della trasformazione blastica o con l'emergenza precoce di mutazioni di abl altamente resistenti. Tuttavia, data la buona tollerabilità, Glivec può essere impiegato come trattamento palliativo nei pazienti in fase blastica che non sono candidati a terapie più aggressive ed è senz'altro utile il suo inserimento in protocolli chemioterapici in associazione ai citostatici (ARA-C ad alte dosi, HyperCVAD).

Domande e risposte: i più frequenti quesiti posti dai pazienti con LMC

Cosa è la Leucemia Mieloide cronica (LMC)?

La LMC è una malattia mieloproliferativa, cioè una malattia che colpisce le cellule del midollo emopoietico da cui derivano i globuli bianchi, i globuli rossi e le piastrine.

Alla base della malattia è un evento genetico che porta alla formazione del cromosoma Philadelphia (Ph), osservabile con metodiche adeguate nelle cellule midollari in pressoché tutti pazienti.

Il cromosoma Ph è responsabile della malattia in quanto determina una eccessiva produzione di globuli bianchi, sfuggendo ai normali meccanismi di controllo. Nella storia naturale della malattia si distinguono tre fasi successive: una fase cronica, ben controllabile dalle terapie, una fase accelerata, ed una fase blastica il cui quadro clinico è simile a quello di una leucemia acuta.

Quali sono le terapie più impiegate?

Sino ad alcuni anni fa la terapia standard era rappresentata dall'Interferone (IFN), da solo o in associazione con un citostatico, la citosina arabinoside o ARA-C.

Attualmente la terapia di prima scelta nella terapia della LMC Ph+ è Glivec che ha dato risultati nettamente migliori di IFN in termini di risposta citogenetica completa e di risposta molecolare. Inoltre è tollerata molto meglio. L'impatto a lungo termine della terapia con Glivec tuttavia non è ancora ben definito.

L'unica forma di terapia tuttora ritenuta in grado di "guarire" la malattia è il trapianto di midollo allogenico. Questa procedura è però gravata da complicazioni severe e da una mortalità che dipende da vari fattori (primo fra tutti l'età del paziente). Inoltre, solo una minoranza dei pazienti dispone di un donatore idoneo tra i familiari o dai Registri Internazionali di donatori di midollo.

Attualmente la terapia iniziale per tutti i pazienti che esordiscono in fase cronica è il Glivec; la procedura trapiantologia potrà essere presa in considerazione successivamente secondo indicazioni ben precise.

Cos'è il Glivec ?

Glivec è un farmaco concettualmente nuovo, diretto in maniera specifica contro la proteina anomala che viene prodotta dal cromosoma Ph e che è responsabile della malattia.

Perché Glivec è differente dalla chemioterapia?

Glivec appartiene ad una nuova classe di farmaci (farmaci molecolari) e ad un nuovo modo di affrontare la leucemia (terapia diretta alla specifica alterazione della malattia (terapia al bersaglio molecolare "target therapy"). Essendo specificamente diretta contro l'evento responsabile della malattia, colpisce solo le cellule malate. Non danneggia le cellule normali che non contengono il cromosoma Ph. Non si hanno quindi gli effetti collaterali tipici della chemioterapia, dovuti alla mancanza di specificità della maggior parte dei chemioterapici in uso.

Quali sono i risultati sinora ottenuti con Glivec?

La risposta ematologia completa si osserva nel 97% dei pazienti trattati all'esordio con Glivec. La risposta citogenetica completa nell'84% dei pazienti. La qualità della risposta correla con la durata della sopravvivenza libera da progressione: i pazienti che dopo un anno di terapia con Glivec sono in risposta citogenetica completa hanno un decorso più favorevole rispetto a quanti non hanno conseguito tale risposta.

Dopo 12 mesi di terapia nel 40% dei pazienti si ottiene la risposta molecolare maggiore e nel 15% circa la negativizzazione molecolare.

Quali sono gli effetti collaterali di Glivec?

Glivec è un farmaco efficace e complessivamente ben tollerato, ma non è privo di effetti collaterali. Innanzitutto, può provocare abbassamento dei globuli bianchi, dell'emoglobina e delle piastrine (mielotossicità), specie all'inizio della terapia. Può causare inoltre ritenzione idrica (edema) specie orbitario, disturbi intestinali (nausea, vomito, dolori addominali, diarrea), crampi muscolari, dolori ossei ed articolari, eritema cutaneo su base allergica, cefalea ed alterazione funzionale del fegato. Gli effetti collaterali sono generalmente di moderata entità e controllabili con le usuali terapie del caso a seconda delle necessità (diuretici, antidiarroici, antinausea, antiinfiammatori non steroidei, antistaminici).

Solo raramente tali effetti richiedono di interrompere momentaneamente o definitivamente il trattamento.

Recentemente sono comparse nella letteratura scientifica episodiche segnalazioni di scompenso cardiaco in corso di terapia con Glivec, che tuttavia non hanno trovato conferma nella revisione di casistiche molto numerose.

Come deve essere preso Glivec?

La dose tuttora considerata standard nel trattamento della LMC in fase cronica è di 400 mg al giorno. Glivec è rapidamente ed efficacemente assorbito per via orale; si preferisce l'assunzione durante il pasto o appena dopo, con molta acqua, per contrastare l'effetto irritante la mucosa gastrica. La dose giornaliera di 400 mg si prende in una sola volta, data l'emivita di 14-18 ore del farmaco.

Studi recenti tendono a dimostrare che una dose più elevata di Glivec (600-800 mg al giorno) può consentire maggiori percentuali di risposta citogenetica completa e molecolare, senza un eccesso di tossicità rispetto a 400 mg. Se il dosaggio è di 600-800 mg, la dose viene frazionata ai due pasti principali.

La terapia con Glivec può essere interrotta?

L'azione di Glivec si realizza solo in presenza di adeguate concentrazioni di farmaco, per cui è necessaria l'assunzione continua. Naturalmente, in presenza di tossicità si provvede alla riduzione del dosaggio o alla sospensione temporanea della terapia, secondo precise indicazioni.

Non vi sono dati certi per dire se la terapia può essere interrotta in pazienti che siano in risposta citogenetica completa e che abbiano raggiunto la negatività molecolare da almeno un anno.

Sono segnalati in letteratura alcuni casi sporadici ed i risultati sono diversi: dal mantenimento della risposta alla ricaduta anche ematologia piuttosto rapidamente. Per il momento non si ritiene quindi che la terapia possa essere interrotta.

Vi sono interferenze con altri farmaci eventualmente assunti dal paziente per altre patologie?

Il farmaco è metabolizzato a livello epatico da un particolare sistema enzimatico. Il metabolismo può quindi essere influenzato dalla contemporanea assunzioni di altri farmaci che utilizzano le stesse vie metaboliche. Sono state studiate le interazioni con alcuni farmaci di uso più comune. Particolare attenzione deve essere usata in caso di contemporanea assunzione di anticoagulanti orali, derivati digitalici, antiepilettici, ciclosporina.

Glivec può essere assunto anche da pazienti anziani?

L'età avanzata non crea particolari problemi. Anzi, Glivec sembra annullare l'impatto prognostico sfavorevole dell'età. Nei pazienti ultraottantenni comunque è indicato l'impiego di dosi più basse (300mg/die) ed una maggior attenzione agli effetti collaterali, soprattutto la ritenzione idrica.

Quali sono i problemi a carico della sfera genito-sessuale?

Nel maschio, Glivec può (raramente) provocare ginecomastia. Più frequente la riduzione della conta degli spermatozoi nel liquido seminale (oligospermia). Se un paziente maschio in terapia con Glivec decidesse di generare un figlio, dovrebbe sospendere per alcune settimane la terapia.

Il problema è più complesso nella donna: Glivec potrebbe essere teratogeno ed è quindi sconsigliato il concepimento mentre si assume Glivec. Nel caso una paziente rimanesse incinta in corso di terapia con Glivec o desiderasse iniziare una gravidanza, si possono considerare diverse possibilità di intervento, ma non è possibile fare generalizzazioni e la situazione deve essere discussa individualmente.

Cosa si può fare se la risposta a Glivec non è adeguata o viene persa?

La decisione dipende da vari fattori: dopo avere ricercato le possibili cause attraverso analisi citogenetica, analisi molecolare e ricerca delle mutazioni di abl, si può aumentare il dosaggio (ad esempio nel caso di mutazioni parzialmente sensibili a Glivec) o passare ad un nuovo inibitore. Deve essere riconsiderata anche la possibilità di procedere ad allotrapianto o, nel caso di mutazione T315I, a terapia con farmaci sperimentali concettualmente diversi dagli inibitori delle tirosin kinasi.