

CONFERENCE INSIGHT

*Lenalidomide:
cambia la prospettiva
del mieloma multiplo
ricaduto o refrattario*



CONFERENCE INSIGHT

Lenalidomide: cambia la prospettiva del mieloma multiplo ricaduto o refrattario

ISBN 978 88 7556 511 4

Comitato Editoriale

Stephanie Blick
Laura Brogelli
Giuliana Gerardo
Luisa Granziero
Claudio Oliveri
Siobhan Ward

Redazione

Rosy Bajetti

Produzione

Atlanta Biondi
Loredana Biscardi
Silvia Minora
Rita Sgreccia

Testi elaborati sulla base di quanto discusso durante il 42° Congresso Nazionale SIE - Società Italiana di Ematologia - Milano 18-21 ottobre 2009

 **inScience Communications**
a Wolters Kluwer business

Wolters Kluwer Health

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

© 2010 Wolters Kluwer Health Italy Ltd

Conference Insight. Registrazione del Tribunale di Milano n. 712 del 18 dicembre 2002

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di marzo 2010 dalle Arti Grafiche M. Bazzi S.p.A. Milano

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Si ringrazia Celgene Srl per il contributo bibliografico fornito.

CGNCZZ6598

Conference Insight

LENALIDOMIDE: cambia la prospettiva del mieloma multiplo ricaduto o refrattario

Indice

La combinazione di qualità della risposta e durata del tempo libero da malattia: un nuovo paradigma di efficacia <i>Paolo Corradini</i>	2
Lenalidomide in combinazione: sinergie farmacologiche e strategie terapeutiche <i>Michele Cavo</i>	7
Razionale e <i>outcome</i> clinico della terapia a lungo termine con lenalidomide <i>Francesco Di Raimondo</i>	12
Lenalidomide: l'opzione terapeutica ideale per il paziente anziano e il paziente "fragile" <i>Antonio Palumbo</i>	17

La combinazione di qualità della risposta e durata del tempo libero da malattia: un nuovo paradigma di efficacia

Paolo Corradini, Divisione di Ematologia - Trapianto di Midollo Osseo, Istituto Nazionale dei Tumori, Università degli Studi di Milano

Controllo dei sintomi e cura

Il trattamento del mieloma multiplo (MM) ha avuto un sostanziale miglioramento nell'ultimo decennio grazie all'introduzione di nuovi farmaci che hanno consentito risposte di qualità più elevata e di durata superiore rispetto ai trattamenti precedentemente disponibili. Alcuni autori hanno quindi ipotizzato una nuova filosofia per la gestione della malattia che non si limita al semplice controllo dei sintomi – l'unico obiettivo possibile fino agli anni Novanta – ma introduce l'ottica di ottenere remissioni complete e potenzialmente di guarire la malattia^[1].

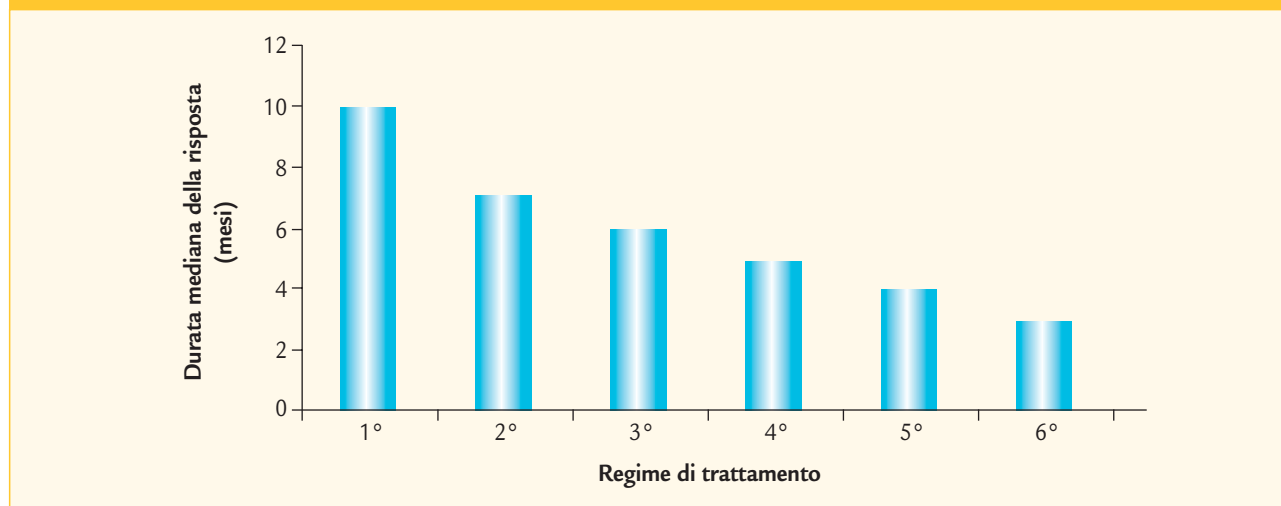
Endpoints di efficacia: raccomandazioni dell'ASH/FDA e pratica clinica

Dimostrazioni convincenti dei miglioramenti nell'effetto delle terapie richiedono studi comparativi rigorosi, disegnati utilizzando *endpoints* espliciti ben definiti, analizzati in gruppi di pazienti altrettanto ben definiti come profilo di rischio. In quest'ottica si inseriscono le raccomandazioni dell'*American Society of Hematology/US Food and Drug Administration (ASH/FDA) Workshop on Clinical Endpoints in Multiple Myeloma*^[2], redatte per agevolare il corretto confronto fra strategie terapeutiche diverse e consentire una rapida approvazione di nuovi farmaci.

Quasi tutti i pazienti con MM, anche se rispondono alla terapia di induzione e al trapianto, hanno ricadute che necessitano di trattamenti adeguati. Occorre ricordare come i regimi successivi di trattamento determinino tassi di risposta (*response rate*, RR) e durata della risposta progressivamente inferiori^[3] (Figura 1), probabilmente per un'aumentata resistenza ai trattamenti, che riflette possibili variazioni nella biologia della malattia, con un numero maggiore di cellule tumorali che esprimono un fenotipo più aggressivo, caratterizzato da maggiore capacità proliferativa e riduzione dell'apoptosi. Questo aspetto deve essere attentamente considerato nella selezione dei pazienti da arruolare negli studi clinici e nella valutazione dell'efficacia della terapia.

Nella popolazione di pazienti con MM ricaduto o refrattario, il *Consensus ASH/FDA* identifica la risposta globale (*overall response*, OR) e la durata del controllo della malattia come *endpoints* appropriati^[4]. In quest'ambito, la risposta completa (*complete response*, CR) e la risposta parziale (*partial response*, PR) vengono adottate come *benchmark*; tuttavia, anche la risposta minima (*minimal response*, MR) può essere importante, soprattutto se prolungata e associata a un beneficio documentato sui sintomi. Le valutazioni di trattamenti individualizzati

Figura 1. Graduale riduzione della durata della risposta con l'aumento dei regimi di trattamento (modificata graficamente da Kumar et al.^[3]).



con nuove combinazioni di molecole dovrebbero quindi tenere conto dell'OR (CR più PR più MR *versus* malattia stabile) e della durata del beneficio, che si traduce in durata della risposta, sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), cioè il tempo tra l'inizio delle terapie e la progressione, e sopravvivenza globale (*overall survival*, OS).

La tossicità resta ovviamente un aspetto fondamentale del trattamento che, però, può essere difficilmente considerato per confrontare regimi diversi. In sintesi, secondo le raccomandazioni attuali, gli *endpoints* chiave per i pazienti con MM ricaduto o refrattario includono la durata della risposta, la PFS e l'OS. È importante rilevare come anche nella pratica clinica dei centri italiani la valutazione dell'efficacia di un trattamento segua sostanzialmente l'impostazione delineata dall'ASH/FDA, in quanto considera la PFS come *endpoint* primario della terapia del MM ricaduto o refrattario.

Attualmente non ci sono studi in grado di definire con certezza se un singolo *endpoint* possa essere di per sé indicatore di OS. Dati preliminari, ottenuti anche da studi retrospettivi, indicano come la CR possa correlare con la sopravvivenza dei pazienti, la sopravvivenza libera da malattia e, quindi, anche con l'OS, come si verifica anche in molte altre malattie ematologiche. Si deve comunque ricordare che nel MM è difficile considerare l'OS come effetto di un'unica terapia: questo parametro dipende, infatti, da una strategia terapeutica che prevede l'impiego sequenziale di farmaci attivi nel controllo della malattia e che prolungano quindi la sopravvivenza del paziente.

Qualità della risposta

Nelle leucemie acute e nei linfomi aggressivi l'*endpoint* primario del trattamento è la sopravvivenza libera da malattia (*disease free survival*, DFS), cioè il tempo tra l'insorgenza della CR e la ricaduta dalla CR stessa, e non la PFS. Attualmente, nel MM la CR viene ottenuta in una percentuale limitata di pazienti (generalmente < 20%) e per la valutazione della terapia può essere necessario prendere in considerazione anche categorie di risposta intermedie tra la CR e la PR, come la risposta parziale molto buona (*very good partial remission*, VGPR) o quella quasi completa (*near-CR*, nCR). È prevedi-

bile che in futuro queste categorie verranno abolite; per la CR potranno essere fissati criteri sempre più stringenti e tale risposta, corrispondendo a una popolazione di cellule tumorali microscopica o nulla, finirà per correlare con la DFS e, di conseguenza, con l'OS. A oggi, dovendo forzatamente considerare anche le risposte buone ma non del tutto ottimali come definizione di *time to event endpoint*, è appropriato utilizzare la PFS.

L'esperienza clinica con lenalidomide

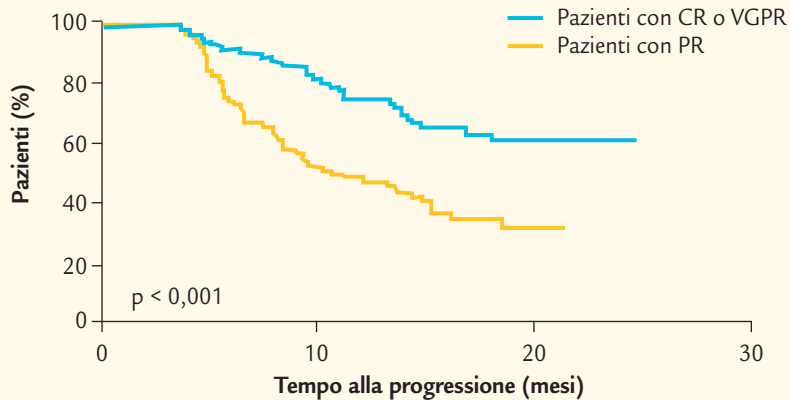
Lenalidomide, farmaco appartenente a una nuova classe di immunomodulatori (*immunomodulatory drugs*, IMiDs[®]) che riduce la proliferazione e accelera l'apoptosi delle cellule mielomatose, risponde ai parametri di efficacia raccomandati. Questa molecola, infatti, induce una buona percentuale di risposte di alta qualità migliorando la PFS (Figura 2)^[5]. Negli studi registrativi, gli unici studi prospettici finora completati, il farmaco è stato utilizzato per la malattia in ricaduta, in pazienti che avevano ricevuto almeno una precedente linea di trattamento. Il vero passo avanti nella terapia del MM potrebbe essere compiuto utilizzando questa molecola nella malattia all'esordio, nell'ambito di terapie di combinazione che prevedono già l'impiego codificato di talidomide e bortezomib.

I primi dati sull'attività del farmaco a lungo termine sono stati ottenuti da uno studio retrospettivo che ha coinvolto 11 centri italiani di ematologia^[6]. I risultati si riferiscono a 81 pazienti, in ricaduta dopo almeno due linee di terapia, trattati con lenalidomide/desametasone per una mediana di 6 cicli (*range*: 3-29). Il 90% dei pazienti ha ricevuto 25 mg/die, i rimanenti 10-15 mg/die per l'insorgenza di tossicità ematologiche. L'OR è stata circa dell'85%, con una maggioranza di pazienti che ha avuto una PR (59,3%), mentre la malattia stabile (*stable disease*, SD) o la progressione della malattia (*progressive disease*, PD) sono state osservate, rispettivamente, nell'8,6% e nel 6,2% dei pazienti (Figura 3).

L'incidenza cumulativa di ricaduta è risultata del 34% a 1 anno e del 54% a 2 anni. Età, isotipo, stadio della malattia, linee precedenti di terapia, pregresso trapianto autologo o allogenico e dose di lenalidomide non hanno avuto alcun impatto sull'OS e sulla PFS.

Il 34,6% dei pazienti, con caratteristiche demografi-

Figura 2. Tempo medio alla progressione (TTP) in pazienti con risposta completa (CR)/risposta parziale molto buona (VGPR) e in pazienti con risposta parziale (PR) dopo trattamento con lenalidomide più desametasone. Analisi congiunta dei sottogruppi di pazienti con mieloma multiplo ricaduto o refrattario negli studi registrativi di fase III con disegno sovrapponibile, denominati MM-009 e MM-010 (modificata graficamente da Harousseau et al.^[5]; dati aggiornati presentati all'ASH 2007).



che e cliniche paragonabili a quelle del resto della popolazione in studio, ha ottenuto una risposta parziale o migliore della durata di almeno 12 mesi (vedi Figura 3). In questi pazienti, l'OS e la PFS a 2 anni sono risultate, rispettivamente, del 93% e 64%. Nei pazienti con ricaduta prima di 12 mesi, l'OS e la PFS a 2 anni sono risultate invece, rispettivamente, del 56% e del 23%. Nella popolazione generale in studio l'OS a 1 e 2 anni è stata, rispettivamente, dell'83% e del 64%; la PFS (con una mediana di 514 giorni) del 62% a 1 anno e del 45% a 2 anni (Figura 4).

Il 43% dei pazienti è andato incontro a progressione della malattia o è deceduto. In questo gruppo, l'età ≥ 70 anni ha influenzato significativamente la PFS ($p = 0,04$) e ha fatto registrare un trend anche per l'OS ($p = 0,07$); la risposta a lenalidomide, anche di breve durata, ha migliorato sia l'OS ($p < 0,001$) sia la PFS ($p < 0,001$). Un'analisi *landmark* ha mostrato come i *responders* a 3 mesi avessero una probabilità del 45% di mantenere la risposta a 12 mesi. Inoltre, un'analisi di regressione logistica multivariata ha mostrato co-

Figura 3. Risposta alla terapia con lenalidomide a lungo termine. Risultati preliminari di uno studio retrospettivo condotto in 11 centri italiani di ematologia. CR, risposta completa; PD, progressione della malattia; PR, risposta parziale; sCR, risposta completa stringente; SD, malattia stabile; VGPR, risposta parziale molto buona (modificata graficamente da Spina^[6]).

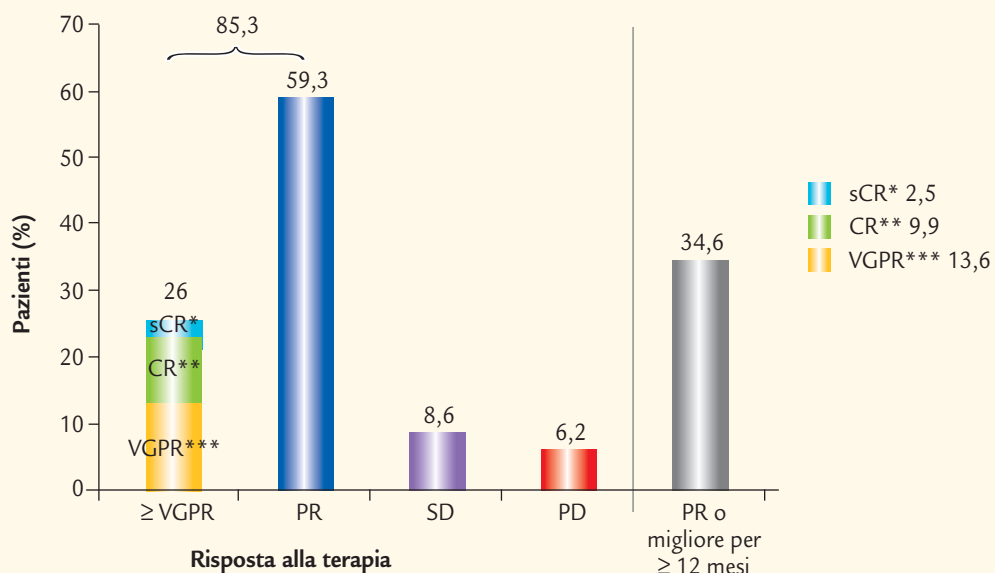
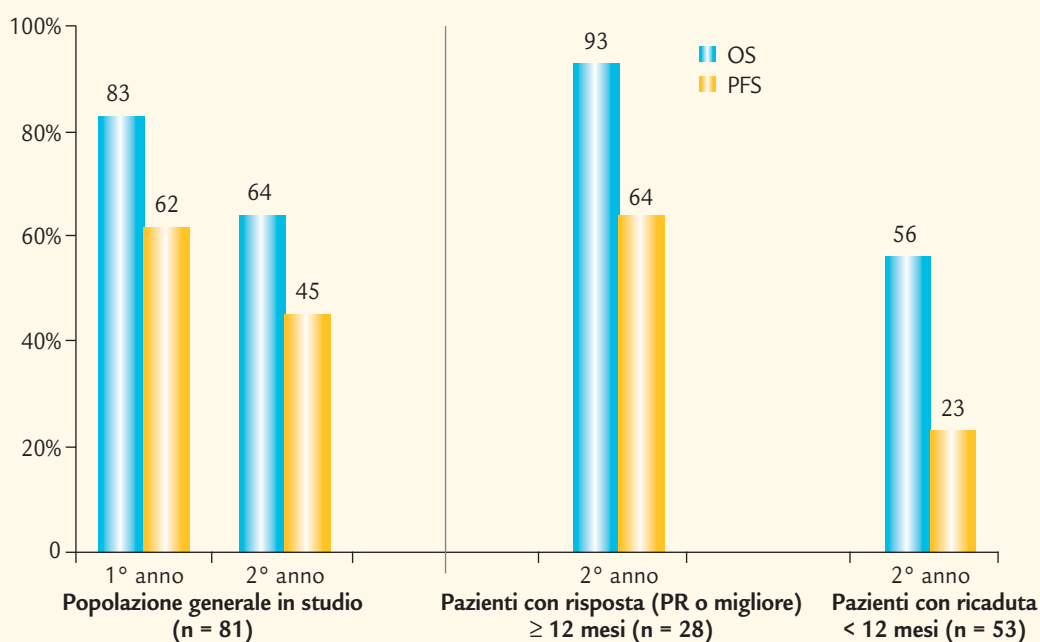


Figura 4. Sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da progressione (PFS) durante la terapia con lenalidomide a lungo termine. Risultati preliminari di uno studio retrospettivo condotto in 11 centri italiani di ematologia (modificata graficamente da Spina^[6]).



me la qualità della risposta a 3 mesi sia stata l'unico fattore significativamente predittivo di risposta a lungo termine ($p = 0,001$): tanto più alto era il livello di risposta 3 mesi dopo l'inizio del trattamento, quanto più alta era la possibilità di un beneficio in termini di risposta a lungo termine e di sopravvivenza.

Pazienti con MM trattati con lenalidomide in terza linea o in linee successive hanno quindi avuto il 35% circa di probabilità di ottenere una risposta a lungo termine, risposta associata al prolungamento dell'OS e della PFS. È interessante sottolineare come la qualità della risposta dopo 3 mesi di trattamento sia stata l'unico fattore in grado di predire significativamente la risposta a lungo termine^[6]. Studi prospettici e la ricerca di biomarker potranno confermare i risultati di questa analisi retrospettiva.

La ricerca di biomarkers: una necessità ineludibile

Malgrado le resistenze che il tema della sostenibilità economica di una terapia può talvolta sollevare, poter scegliere la terapia mirata per ciascun paziente tenendo conto delle sue caratteristiche

specifiche è il target al quale la ricerca oncologica in generale e quella del MM in particolare devono essere oggi forzatamente orientate. L'alternativa è il collasso dei sistemi sanitari dei Paesi avanzati. Per garantire al paziente la cura migliore che sfrutti appieno le potenzialità delle nuove e costose strategie terapeutiche e affinché il sistema sanitario possa continuare a sostenerne il carico, è infatti necessario arrivare quanto prima a codificare il trattamento non più genericamente per una patologia, ma per le sottoclassi di quella patologia con determinate alterazioni genetiche, che vengono quindi utilizzate come biomarker specifici.

Purtroppo, allo stato attuale delle conoscenze, disponiamo solo di dati di citogenetica, di FISH (*fluorescence in situ hybridization*) e di immunofenotipo per stratificare il rischio dei pazienti. Peraltro, occorre ricordare come un fattore prognostico quale la delezione del cromosoma 13, determinata appunto attraverso la metodica FISH, sembra essere cancellato dai nuovi farmaci: è quindi verosimile che si stia entrando in un'era in cui i noti fattori prognostici citogenetici diventano inutilizzabili.

Informazioni abbastanza interessanti derivano da

uno studio prospettico spagnolo che, utilizzando l'immunofenotipizzazione con citofluorimetria multiparametrica (*multiparameter flow cytometry*, MFC) per marcare la popolazione neoplastica del sangue in pazienti con MM sintomatici alla diagnosi, ha identificato i soggetti con un maggiore rischio di ricaduta già al giorno 100 dopo il trapianto autologo^[7]. Pur trattandosi di un biomarker non particolarmente raffinato, che si limita a misurare la quantità di cellule neoplastiche con maggiore accuratezza rispetto a una normale analisi morfologica di una biopsia ossea, questo esame abbastanza semplice, non molto costoso, potrebbe essere impiegato nella diagnostica di routine per identificare i pazienti destinati a non mantenere la remissione dopo il trapianto autologo, o quelli che difficilmente trarrebbero vantaggi terapeutici da un secondo trapianto. In pratica, il semplice studio della malattia minima residua effettuato in protocolli prospettici potrebbe diventare un primo biomarker informativo e dal costo contenuto.

È necessario ricordare che i geni coinvolti nel MM sono numerosissimi; nella stessa malattia, pattern di espressione genica differenti portano ad altrettanti comportamenti biologici differenti. Probabilmente, l'unica via per unificare e interpretare queste variabili sarà rappresentata dagli studi di *systems biology*, un approccio che valuta contemporaneamente vari sistemi perturbati unendo le conoscenze derivate dall'applicazione di tecnologie avanzate (come la proteomica) alla bioinformatica. Senza un approccio di questo tipo, infatti, ogni variabile identificata dal *gene profiling* dovrebbe essere validata da uno studio clinico e i tempi per arrivare a risultati recepibili nella pratica clinica sarebbero enormemente lunghi con costi insostenibili.

Conclusioni

Allo stato attuale delle conoscenze, la sopravvivenza libera da progressione è l'*endpoint* primario che permette di determinare meglio l'efficacia di una terapia per il MM. Questo *endpoint*, riconosciuto come parametro per arrivare all'approvazione di nuove terapie, trova applicazione anche nella pratica clinica. Nella valutazione del trattamento è fondamentale considerare anche la qualità della risposta, perché una risposta di buona qualità, come quella ottenuta con lenalidomide nel MM ricaduto o refrattario, correla sempre con una sopravvivenza prolungata.

Bibliografia

1. Rajkumar SV. Treatment of myeloma: cure vs control. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1142-5
2. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, et al., on behalf of the ASHTM/FDA Panel on Clinical Endpoints in Multiple Myeloma. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 231-9
3. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 867-74
4. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al.; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-73
5. Harousseau JL, Weber D, Dimopoulos M, et al. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with Lenalidomide/Dexamethasone Who Achieve a Complete or near Complete Response Have Longer Overall Survival and Time to Progression Compared with Patients Achieving a Partial Response. *Blood* 2007; 110 (abstract 3598)
6. Spina F, Montefusco V, Crippa C, et al. Long term response after lenalidomide treatment for patients with multiple myeloma relapsed after at least two lines of therapy. *Blood* 2009; 114 (abstract 4946)
7. Paiva B, Vidrales MB, Cerveró J, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008; 112: 4017-23

Lenalidomide in combinazione: sinergie farmacologiche e strategie terapeutiche

Michele Cavo, Istituto di Ematologia e Oncologia Medica Lorenzo e Ariosto Seragnoli, Università degli Studi di Bologna

Strategie terapeutiche a base di lenalidomide per il trattamento del mieloma multiplo ricaduto o refrattario

L'indicazione all'impiego di lenalidomide nel mieloma multiplo (MM) ricaduto o refrattario dopo almeno una linea di terapia è basata sui favorevoli risultati di due ampi studi di fase III nei quali lo schema di trattamento lenalidomide + desametasone è stato testato vs desametasone solo^[1,2].

Studi in aperto di fase I/II hanno valutato la risposta al trattamento quando a un nucleo centrale di terapia costituito da lenalidomide + desametasone sono stati aggiunti altri farmaci di classi diverse (Tabella 1). Sono state così testate combinazioni nelle quali il terzo farmaco poteva essere un agente alchilante, come ciclofosfamide, o un'antraciclina, come doxorubicina, o anche un farmaco non chemioterapico, come bortezomib. Gli studi condotti finora hanno interessato campioni limitati di pazienti e hanno arruolato per lo più soggetti pesantemente pretrattati, che avevano ricevuto uno o due trapianti autologhi e che, in percentuale rilevante, avevano già ricevuto una terapia di salvataggio comprensiva di talidomide, bortezomib o della stessa lenalidomide. I risultati, disponibili nella maggior parte dei casi come presentazioni a congressi internazionali, sono complessivamente molto incoraggianti in termini sia di tollerabilità sia di efficacia.

Il protocollo RAD (lenalidomide + adriamicina + desametasone), per esempio, ha fornito una percentuale consistente di risposte di alta qualità caratte-

rizzate anche da una durata considerevole, mostrando come questa combinazione abbia permesso di superare fattori prognostici avversi ben noti. L'analisi *intent to treat* condotta da Knop et al.^[3] ha indicato, infatti, una percentuale globale di risposta (*overall response rate*, ORR) del 73%.

È interessante sottolineare come all'aumentare del dosaggio di lenalidomide si sia osservato un aumento della percentuale di CR (*complete response*). Considerando i pazienti del gruppo di trattamento DL 5 + G-CSF, è stata raggiunta un'ORR del 77%, di cui il 74% di CR più risposta parziale molto buona (*very good partial response*, VGPR) [Figura 1 e Tabella 2]. Il profilo di tossicità di questa combinazione è stato complessivamente accettabile^[3].

Anche la combinazione di lenalidomide con doxorubicina + vincristina + desametasone a dosaggio ridotto (DVd-R) è stata ben tollerata e ha ottenuto un elevato tasso di risposte in una popolazione di 62 pazienti, dei quali la maggior parte con MM refrattario^[4] (Figure 2 e 3).

Dopo un *follow-up* mediano di 7,5 mesi, infatti, l'ORR della combinazione DVd-R è stata del 75%, con il 29% dei pazienti che ha raggiunto una CR o una risposta quasi completa (nCR); la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) mediana è stata di 12 mesi^[4].

Considerazioni analoghe valgono per i 21 pazienti trattati con lenalidomide + ciclofosfamide + desametasone (RCD) che hanno avuto un'ORR [CR + VGPR + risposta parziale (PR)] del 65%^[5,6].

Tabella 1. Studi di fase I/II su pazienti con mieloma multiplo ricaduto e/o refrattario nei quali lenalidomide è stata testata in combinazione con uno o più farmaci attivi

- Lenalidomide + adriamicina + desametasone (RAD)^[3]
- Doxorubicina + vincristina + desametasone a frequenza ridotta + lenalidomide (DVd-R)^[4]
- Lenalidomide + ciclofosfamide + desametasone (RCD)^[5,6]
- Lenalidomide + desametasone + bortezomib (RVD)^[7,8]
- Lenalidomide + desametasone ± bortezomib^[9]
- Ciclofosfamide + prednisone + lenalidomide (CPR)^[10]
- Lenalidomide + melfalan + prednisone + talidomide^[11]

Figura 1. Protocollo di somministrazione della combinazione lenalidomide + adriamicina + desametasone (RAD). G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor* (elaborata graficamente da Knop et al.^[3]).

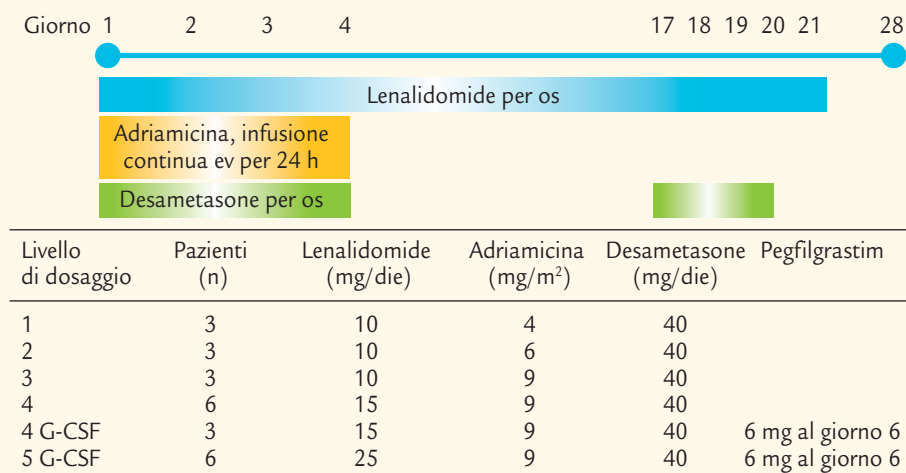


Tabella 2. Qualità della risposta con la combinazione lenalidomide + adriamicina + desametasone (RAD) in funzione dei dosaggi utilizzati (elaborata graficamente da Knop et al.^[3])

Risposta	N. pazienti (%) per livello di studio		
	Livello da 1 a 4 + G-CSF 22 (32)	Livello 5 + G-CSF 47 (68)	Totale 69 (100)
CR	0 (0)	10 (21)	10 (14,5)
VGPR	5 (23)	25 (53)	30 (43)
PR	7 (32)	1 (2)	8 (11,5)
SD	6 (27)	7 (15)	13 (19)
PD	2 (9)	3 (6)	5 (7)
Non valutabile	2 (9)	1 (2)	3 (4)

G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*.

Figura 2. Protocollo di somministrazione della combinazione doxorubicina + vincristina + desametasone a dosaggio ridotto (Dvd-R) [modificata graficamente da Baz et al.^[4]].

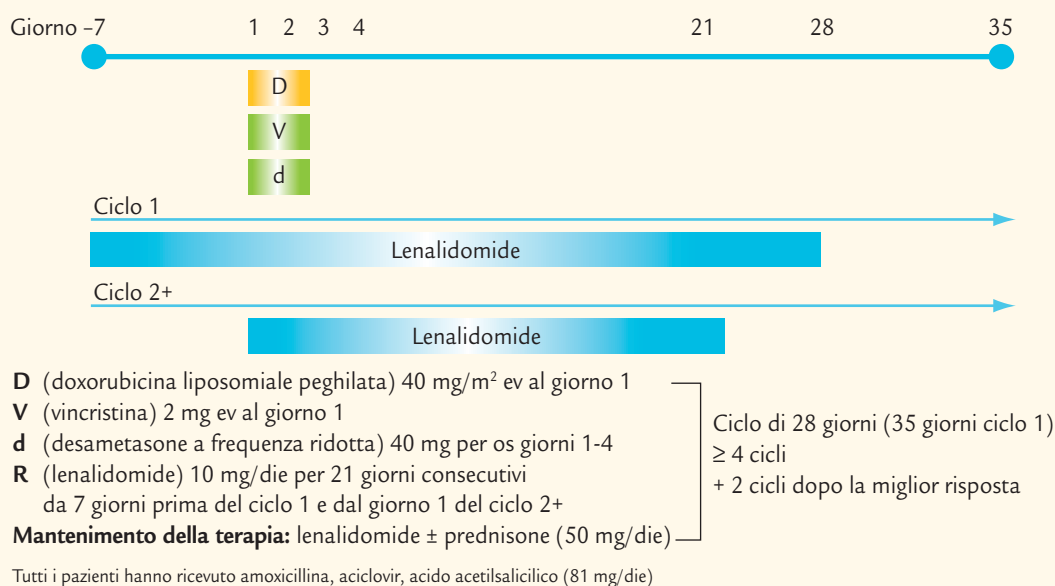


Figura 3. Curve di Kaplan-Meier per PFS (a) e OS (b) relative a pazienti con mieloma multiplo recidivante e/o refrattario trattati con la combinazione doxorubicina + vincristina + desametasone a dosaggio ridotto (DVd-R) [follow-up mediano: 7,5 mesi] (modificata graficamente da Baz et al.^[4]).

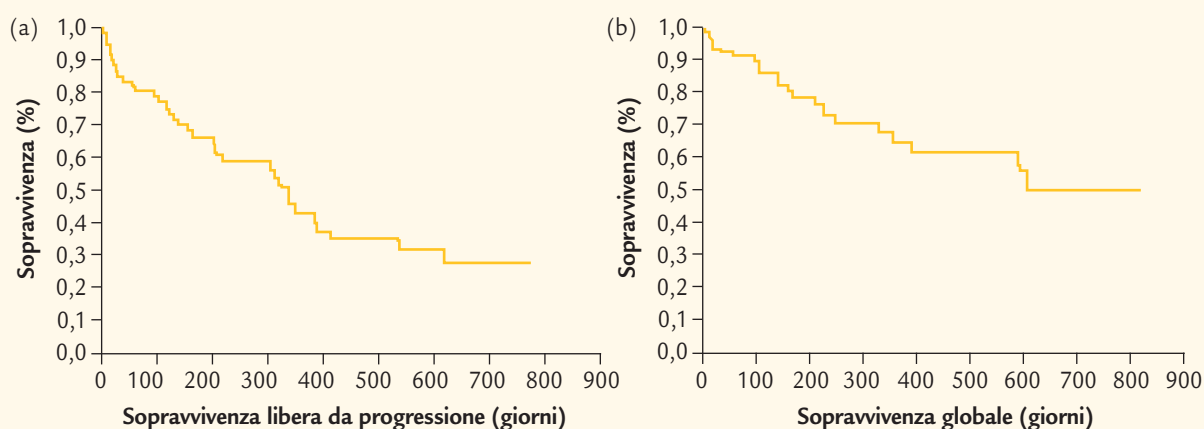


Tabella 3. Qualità della risposta con la combinazione lenalidomide + ciclofosfamide + desametasone (RCD) [modificata graficamente da Morgan et al., Schey et al.^[5,6]]

Risposta	N. pazienti (%)
ORR (CR + PR), n (%)	15 (65)
CR	1 (5)
VGPR	3 (15)
PR	9 (45)
MR	2 (10)

Tabella 4. Qualità della risposta con la combinazione lenalidomide + melfalan + prednisone + talidomide (RMPT) [modificata graficamente da Palumbo et al.^[13]]

Risposta	Pazienti (%) della coorte totale (n = 44)	Pazienti (%) trattati con RMPT come seconda linea (n = 26)	Pazienti (%) trattati con talidomide 100 mg	Pazienti (%) trattati con talidomide 50 mg
PR	75	73	82	68
VGPR	20	23	23	-
CR/nCR	14	19	23	-

Sopravvivenza libera da progressione a 1 anno 51,5%; sopravvivenza totale a 1 anno 72%.

Gli eventi avversi erano neutropenia di grado 3 o 4 (63%), trombocitopenia (33,8%) e anemia (34,1%); non è stato riportato alcun evento tromboembolico di grado 3 o 4.

Complessivamente, la combinazione RCD è risultata efficace in pazienti con mieloma multiplo pesantemente pretrattati, presentando un buon profilo di tossicità e un'altrettanto buona maneggevolezza (Tabella 3).

In uno studio multicentrico di fase II, anche la

combinazione lenalidomide + melfalan + prednisone + talidomide (RMPT) si è dimostrata un'efficace terapia di salvataggio: il 75% dei pazienti ha raggiunto almeno una risposta parziale, comprendente una VGPR pari al 20% (Tabella 4)^[11,12].

Importanti risultati sono stati ottenuti anche da

Tabella 5. Qualità della risposta con la combinazione lenalidomide + desametasone + bortezomib (RVD)
[modificata graficamente da Anderson et al.^[8]]

Risposta	N. pazienti (%)
VGPR/nCR/CR	12 (36)
PR	18 (55)
MR	3 (9)
TTP mediano, mesi	Non raggiunto
OS mediana, mesi	Non raggiunta

Mediana di 7 cicli di trattamento, 12 pazienti continuano la terapia di mantenimento.
Mediana della durata della risposta: 39 settimane.

gli studi che hanno valutato la combinazione lenalidomide + desametasone + bortezomib (RVD), una combinazione tra farmaci nuovi che trova il suo razionale nell'azione sinergica di lenalidomide e bortezomib nei confronti del clone tumorale del mieloma multiplo (*dual apoptotic signaling*) e in evidenze cliniche secondo le quali pazienti refrattari a uno dei due farmaci rispondono alla combinazione^[7].

In uno studio di fase II che ha arruolato 64 pazienti con una mediana di 2 linee di terapia precedenti (di cui 78% talidomide e 68% bortezomib) è stato ottenuto il 36% di risposte di alta qualità (VGPR/nCR/CR) [Tabella 5]^[8].

In un altro studio di fase I condotto su 38 pazienti (55% con impiego precedente di bortezomib e 87% con impiego precedente di talidomide) è stata ottenuta un'ORR (CR/nCR + PR + MR) pari al 61%^[7].

In sintesi, dai risultati di questi numerosi studi preliminari emerge come l'inserimento di uno o più farmaci nella combinazione lenalidomide + desametasone migliori i risultati terapeutici (in termini di risposta di alta qualità e di riduzione della componente monoclonale > 90%) rispetto a quanto osservato nella popolazione storica inserita negli studi registrativi. Il raggiungimento di questi favorevoli obiettivi in pazienti pesantemente pretrattati è estremamente incoraggiante. Sarà interessante poter disporre presto di studi randomizzati prospettici che confrontino le nuove associazioni al regime attualmente approvato in un numero di pazienti sufficientemente ampio da poter valutare anche l'impatto della terapia in particolari sottogruppi di pazienti, definendo così il setting nel quale la terapia potrebbe garantire il maggiore beneficio.

Profilo di sicurezza

Nel contesto dei pazienti con MM ricaduto o refrattario con precedenti di terapia, un elemento clinico di grande importanza è la presenza di neuropatia periferica. Lenalidomide, essendo priva di neurotossicità, è perciò di particolare interesse per il trattamento di pazienti con neuropatia preesistente. Inoltre, la tollerabilità di lenalidomide in questo ambito la rende il farmaco di elezione per la terapia di mantenimento sia dopo trapianto autologo con cellule staminali (TACS), sia dopo una terapia non trapiantologica in pazienti anziani. Il principale limite di talidomide è infatti quello di provocare neuropatia periferica, che classicamente insorge dopo circa 1 anno di trattamento e che, in una percentuale non trascurabile di pazienti, rappresenta il principale fattore che porta all'interruzione della terapia. La neurotossicità di bortezomib dipende fortemente dalla frequenza di somministrazione; la possibilità di impiegare questa molecola nella terapia di mantenimento è quindi subordinata all'adozione di regimi che ne prevedano una somministrazione dilazionata. Tra i nuovi farmaci, solo lenalidomide viene in gran parte eliminata immodificata attraverso l'escrezione renale. Aggiustamenti della dose ben codificati, non necessari nei pazienti con lieve insufficienza renale, consentono comunque l'impiego anche nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave o con malattia renale allo stadio finale.

Presenza di alterazioni citogenetiche

Particolari alterazioni citogenetiche si accompagnano generalmente a una risposta breve alla te-

rapia e, di conseguenza, a una sopravvivenza significativamente più breve. Ne sono esempi noti la delezione del cromosoma 17, la traslocazione reciproca tra il cromosoma 4 e il 14 o la traslocazione tra 14 e 16, alterazioni che identificano circa il 25% di pazienti con MM, definiti per questo ad alto rischio. Per questi pazienti il regime ideale con nuovi farmaci dovrebbe essere quello con durata di risposta più lunga, tale da permettere il superamento della cattiva prognosi. L'interessante profilo di attività di lenalidomide potrebbe giustificare il suo impiego in questi pazienti. Finora, però, i dati disponibili sono controversi, pesantemente condizionati dall'essere stati ottenuti in un numero limitato di pazienti. Nonostante la centralità del tema, non siamo quindi attualmente in grado di individualizzare la terapia in considerazione della presenza o assenza di determinate alterazioni citogenetiche.

Conclusioni

I dati disponibili sono a sostegno di un ruolo centrale per lenalidomide nella terapia di combinazione del MM. Grazie alla sua grande versatilità, il farmaco può essere inserito in diverse combinazioni, sia con chemioterapici delle diverse classi, sia con nuovi farmaci non chemioterapici. Lenalidomide può essere impiegata con successo nel paziente giovane candidato al trapianto così come nell'anziano, può essere posizionata in diverse fasi della terapia - dall'induzione, subito dopo la diagnosi, alla terapia di consolidamento, a quella di mantenimento. Tutte queste caratteristiche rendono lenalidomide parte essenziale di un trattamento al quale associare differenti molecole, che studi futuri permetteranno di scegliere secondo le caratteristiche del singolo paziente.

Bibliografia

1. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133-42
2. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123-32
3. Knop S, Gerecke C, Liebisch P, et al. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood* 2009; 113: 4137-43
4. Baz R, Walker E, Karam MA, et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy. *Ann Onc* 2006; 17: 1766-71
5. Morgan GJ, Schey SA, Wu P, et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol* 2007; 137: 268-9
6. Schey S, Morgan G, Davies F, et al. A phase I dose escalation study to determine the maximum tolerated dose of cyclophosphamide when given in combination with dexamethasone and lenalidomide in relapse/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93 (Suppl. 1) (abstract 0646)
7. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5713-9
8. Anderson KC, Jagannath S, Jakubowiak A, et al. Phase II study of lenalidomide (Len), bortezomib (Bz), and dexamethasone (Dex) in patients (pts) with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl.) (abstract 8545)
9. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 1-6
10. Reece DE, Leitch HA, Atkins H, et al. Treatment of relapsed and refractory myeloma. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 1470-85
11. Palumbo A, Falco P, Sanpaolo G, et al. Combination of lenalidomide, melphalan, prednisone and thalidomide (RMPT) in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a multicenter phase II clinical trial. *Blood* 2008; 112 (abstract 868)
12. Palumbo A, Falco P, Sanpaolo G, et al. Lenalidomide, melphalan, prednisone and thalidomide (rmpt) for relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93 (Suppl. 1) (abstract 0636)
13. Palumbo A, Larocca A, Sampaolo G, et al. A multicenter Phase II Clinical Trial of Lenalidomide, Melphalan, Prednisolone and Thalidomide (RMPT) in Patients with Relapsed/Refractory multiple Myeloma. *Haematologica* 2009; 94 (Suppl. 2): 153 (abstract 0383)

Razionale e *outcome* clinico della terapia a lungo termine con lenalidomide

Francesco Di Raimondo, Istituto di Ematologia, Università degli Studi di Catania

Dalla distruzione delle cellule al controllo della crescita tumorale: un'evoluzione nella terapia del mieloma multiplo

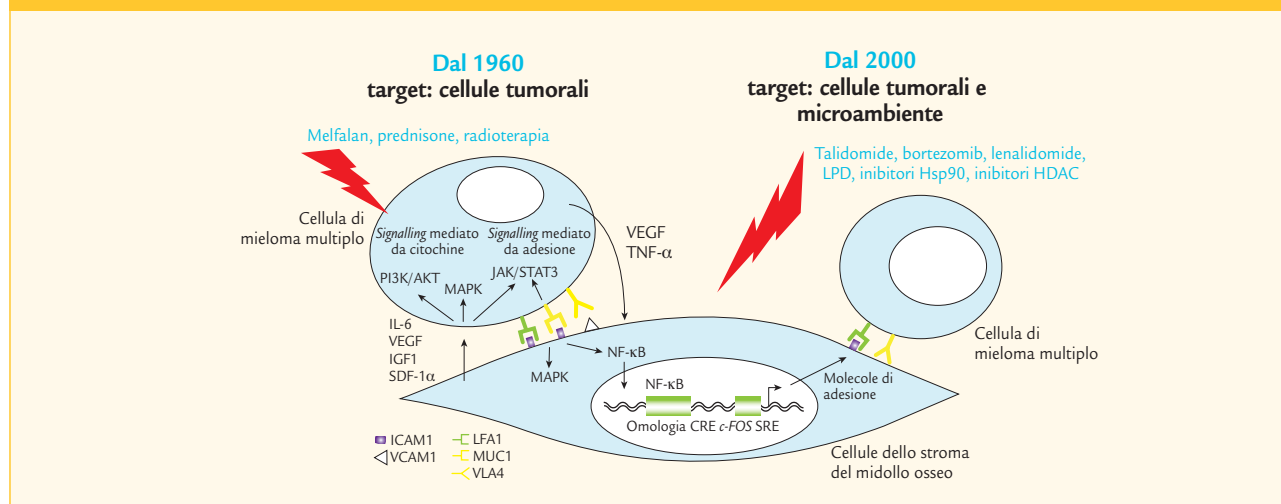
Per decenni la terapia del mieloma multiplo (MM) si è basata sull'impiego di glucocorticoidi e chemioterapici citotossici, che avevano come unico target l'eliminazione delle cellule del clone neoplastico (*cell killing*) senza però essere in grado di eliminare la malattia. Studi pubblicati dall'inizio degli anni 2000^[1] hanno permesso di caratterizzare alcuni dei meccanismi molecolari attraverso i quali interazioni reciproche tra cellule tumorali e cellule del microambiente midollare regolano la progressione del MM. È stato osservato, infatti, come la distruzione dell'omeostasi tra compartimenti cellulari ed extracellulari altamente organizzati del midollo osseo, indotta dalla malattia, supporti la proliferazione delle cellule tumorali, la loro sopravvivenza, la disseminazione e la resistenza mediante l'attivazione di numerose vie metaboliche. Questi studi non hanno solo migliorato la comprensione della patogenesi del MM ma, identificando nuovi target molecolari, hanno anche fornito la cornice per nuovi più efficaci modelli di trattamento, che hanno come obiettivo aggiuntivo quello di interferire nelle interazioni tra le cel-

lule tumorali e il microambiente che serve da supporto alla loro crescita e provoca la progressione della malattia (*tumor growth control*) [Figura 1]^[1]. Questi farmaci includono due molecole strutturalmente simili: talidomide e il suo derivato immunomodulatore lenalidomide.

Impiego continuativo e a lungo termine di lenalidomide: quale razionale?

Sebbene i nuovi protocolli terapeutici abbiano aumentato la percentuale di risposta nei pazienti con MM, i trattamenti disponibili continuano a non consentire la guarigione della malattia. Sono quindi necessarie strategie efficaci di mantenimento per prolungare la durata della risposta. Studi che hanno valutato l'impiego di talidomide nella terapia di mantenimento hanno mostrato come questo farmaco sia in grado di aggiungere efficacia terapeutica alla terapia convenzionale, quando viene impiegato continuativamente in presenza di una quantità minima di malattia residua^[2,3]. Le modificazioni chimiche che caratterizzano lenalidomide rispetto a talidomide conferiscono alla nuova molecola numerosi vantaggi in termini di una più potente attività antimielomatosa e di una maggiore sicurezza nell'impiego a lungo termine,

Figura 1. Evoluzione nel trattamento del mieloma multiplo: da molecole citotossiche finalizzate alla distruzione delle cellule tumorali a nuovi composti che modificano le interazioni tra cellula tumorale e microambiente midollare (modificata graficamente da Hideshima et al.^[1]).



legata soprattutto alla riduzione degli effetti neurotossici. Di conseguenza lenalidomide risulta un candidato particolarmente promettente per un uso continuativo e a lungo termine, finalizzato a impedire la ripresa della malattia, per il quale la molecola capostipite è comunque stata impiegata con buoni risultati.

Lenalidomide agisce sul microambiente tumorale attraverso la *downregulation* della produzione di varie citochine critiche per la sopravvivenza del tumore, promuovendo contemporaneamente la risposta antitumorale mediata dall'attivazione delle cellule T e delle cellule *natural killer* (NK). Studi recenti indicano ulteriori interessanti aspetti del meccanismo d'azione polivalente di lenalidomide, come un aumento della risposta delle cellule T regolatorie, depresse nei pazienti con MM ricaduto/refrattario^[4,5] (Figura 2).

Attività antiproliferativa

In vitro, l'attività antiproliferativa di lenalidomide nei confronti dei tumori emopoietici è 300 volte superiore rispetto a quella osservata con talidomide^[6]. A tale inibizione indotta da lenalidomide potrebbe contribuire l'attivazione del gene di soppressione tumorale *EGR1*, del quale il farmaco induce l'attivazione della trascrizione. Ciò potrebbe essere correlato all'espressione di *EGR1* e spiegherebbe la maggiore sensibilità a lenalidomide dei cloni mielodisplastici con una delezione cromosomica 5q31^[7]. È stato osservato che lenalidomide, in combinazione con desametasone, induce l'e-

spressione di *EGR1* e di altri geni di soppressione tumorale, quali *EGR3*, p15, p27 e p21^[8].

Inoltre, studi recenti hanno mostrato come lenalidomide induca l'arresto del ciclo cellulare nelle cellule di MM attraverso l'*upregulation* del gene p21 e l'inibizione di CDK2 e pRb (Figura 3)^[8,9].

Attività antiangiogenica

In presenza di MM si osserva un aumento della vascolarizzazione che permette un maggiore apporto di nutrimento alle cellule tumorali. Analisi condotte mediante tecniche di imaging hanno mostrato che lenalidomide è in grado di ridurre la rete di neovasi, inibendo così la crescita tumorale^[10]. L'effetto antiangiogenico di lenalidomide, che si esplica attraverso il blocco della migrazione e dell'adesione delle cellule endoteliali e della formazione di microvasi, è superiore rispetto a quello riscontrato con talidomide^[11].

Attività immunomodulante

In cellule mononucleate del sangue periferico (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) stimulate con endotossina, lenalidomide ha mostrato una potenza da 10 a oltre 6000 volte superiore rispetto a talidomide nell'inibire la produzione di citochine proinfiammatorie, alcune delle quali svolgono un ruolo chiave nella sopravvivenza delle cellule tumorali. Lenalidomide può influire anche su altri componenti del microambiente tumorale, incluso il compartimento cellulare immunitario. In linfociti T umani CD4+ stimolati con anti-CD3 mAb, lenali-

Figura 2. Target multicellulare della classe di farmaci immunomodulatori IMiDs®, di cui fa parte lenalidomide (modificata graficamente da Chanan-Khan et al.^[4]).

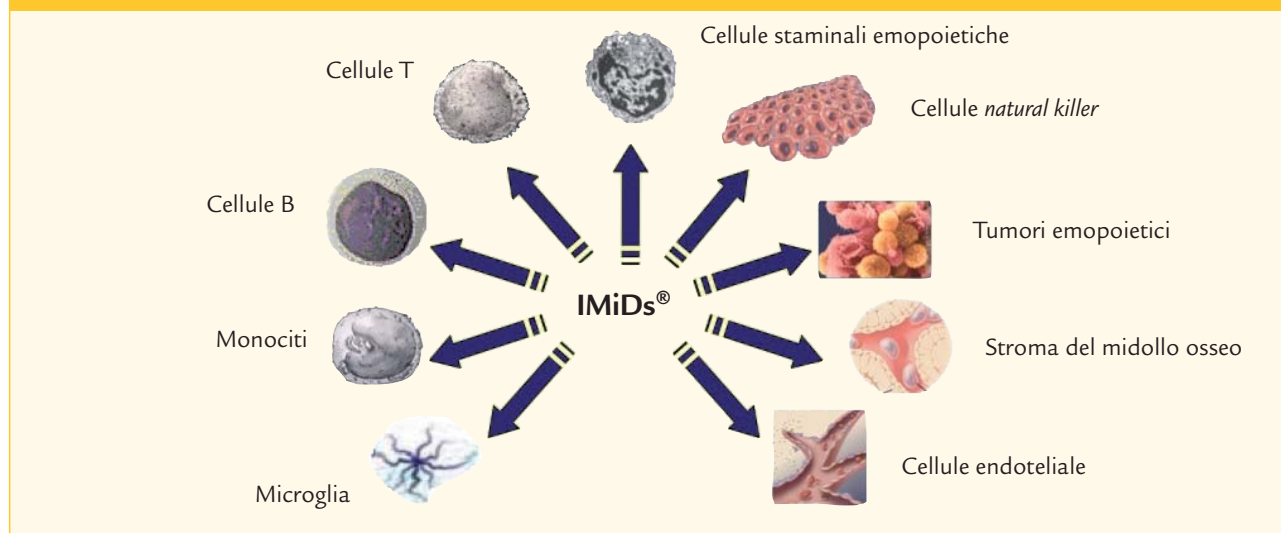
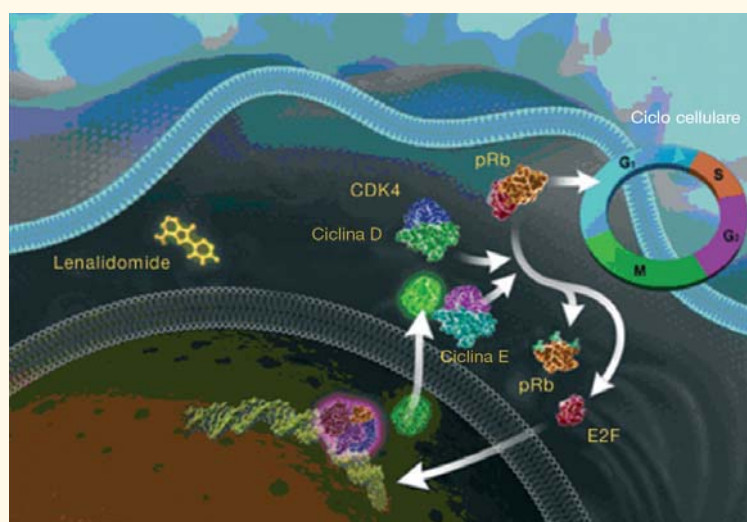


Figura 3. Meccanismo d'azione di lenalidomide sulle cellule tumorali di mieloma multiplo (modificata graficamente da Schafer et al.^[8]).



domide ha mostrato una potenza di stimolazione da 40 a oltre 1200 volte superiore, rispetto a talidomide, misurata in termini di produzione di interleuchina (IL)-2 e interferone (IFN)- γ e IL-10^[11]. Risultati di uno studio *in vitro* hanno suggerito un ruolo di talidomide e lenalidomide nel promuovere la lisi delle cellule di MM mediata dalle cellule NK, con o senza aggiunta di IL-2 esogena^[12]. Anche sotto questo aspetto l'attività di lenalidomide è stata significativamente superiore rispetto a quella di talidomide^[11].

Evidenze cliniche che supportano l'impiego di lenalidomide a lungo termine

Numerosi studi sperimentali hanno mostrato come il meccanismo d'azione multitarget di lenalidomide sia in grado di interferire a vari livelli con la complessa patogenesi molecolare del MM e come, in tali ambiti, questa molecola sia significativamente più potente rispetto al capostipite, gravato anche da un rilevante effetto neurotossico che ne preclude un impiego continuativo per oltre 1 anno. Lenalidomide, sulla base delle evidenze cliniche a oggi disponibili, si propone pertanto come terapia di scelta nel trattamento a lungo termine dei soggetti con MM.

Gli studi registrativi MM-009 e MM-010^[13,14], in cui due gruppi di pazienti con MM ricaduto o refrattario sono stati randomizzati al trattamento con le-

nalidomide più desametasone o al solo desametasone, hanno indicato come lenalidomide possa indurre una prima risposta in tempi rapidi (tempo mediano 2,1 mesi) e come la qualità della risposta a lenalidomide più desametasone migliori nel tempo, con la comparsa di nuove risposte anche dopo più di un anno di trattamento. Il 46% dei pazienti che hanno raggiunto una risposta parziale molto buona (*very good partial response*, VGPR) o migliore [risposta completa (*complete response*, CR)] ha mostrato una risposta iniziale di qualità inferiore, che è poi migliorata con il proseguimento della terapia. In un ulteriore 16% dei pazienti trattati con lenalidomide più desametasone si è giunti a una VGPR o a una risposta ancora migliore dopo 10-20 cicli di trattamento (Figura 4).

In una sottoanalisi degli studi registrativi MM-009 e MM-010^[15,16], condotta su 321 pazienti *responders* con risposta parziale (*partial response*, PR) o superiore (n = 214) o malattia stabile (*stable disease*, SD) (n = 107), è stato osservato che i pazienti che avevano continuato il trattamento con lenalidomide più desametasone per oltre 10 mesi dal raggiungimento della migliore risposta hanno avuto una sopravvivenza globale significativamente maggiore rispetto a quelli trattati per meno di 10 mesi (non raggiunta *vs* 23,4 mesi; $p < 0,0001$) [Figura 5].

Questi dati rafforzano da un lato l'importanza del proseguimento nel tempo della terapia con lenali-

Figura 4. La risposta a lenalidomide più desametasone è rapida e la qualità della risposta migliora nel tempo, con il proseguimento della terapia (elaborata graficamente da Dimopoulos et al.^[13]).

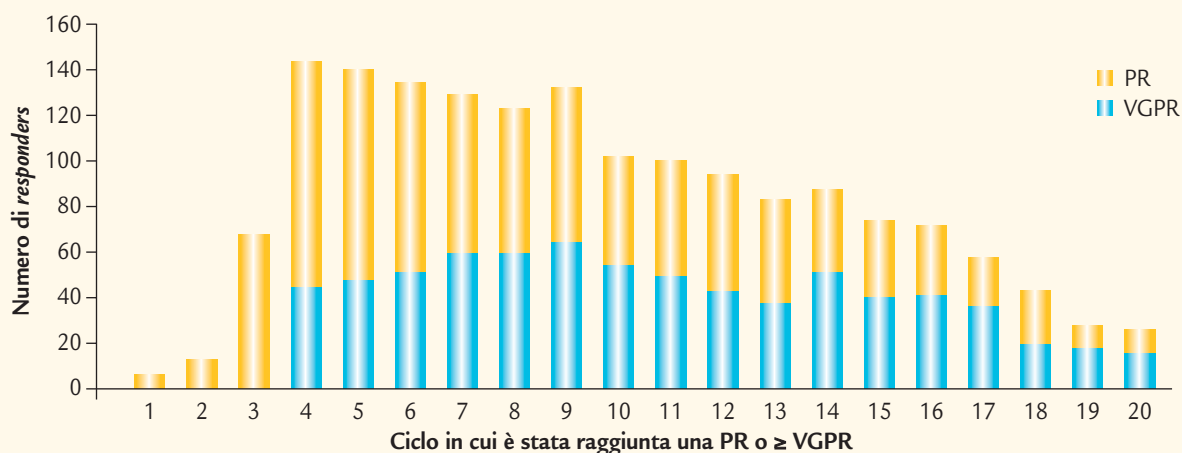
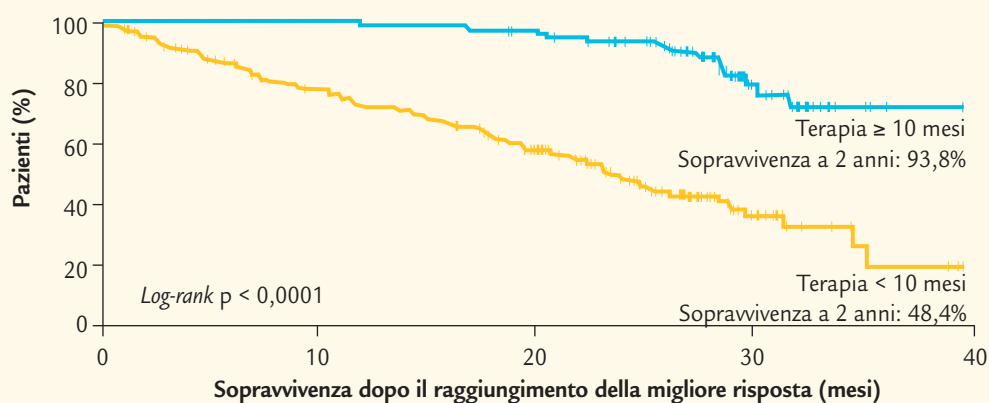


Figura 5. Il trattamento prolungato (≥ 10 mesi) con lenalidomide più desametasone aumenta la sopravvivenza globale rispetto al trattamento < 10 mesi. Risultati di un'analisi *landmark* su un sottogruppo di *responders* negli studi registrativi MM-009 e MM-010 (elaborata graficamente da San Miguel et al.^[15]).



domide e dall'altro la necessità di una gestione ottimale degli eventi avversi per prevenire interruzioni precoci della terapia.

Infine, sono stati recentemente pubblicati i risultati degli studi MM-009 e MM-010 con un follow-up mediano esteso a 48 mesi. Nei pazienti trattati con lenalidomide più desametasone la sopravvivenza globale mediana è risultata pari a 38 mesi (Figura 6)^[17].

In pazienti con MM ricaduto o refrattario nei quali si ottiene una risposta parziale o migliore, una durata prolungata del trattamento è associata a una sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e a un tempo alla progressione (*time to progression*, TTP) superiori, mentre un'interruzione precoce del trattamento incide negativamente su questi parametri. Seppure promettenti, questi dati, che si aggiungono a esperienze singole su un numero limi-

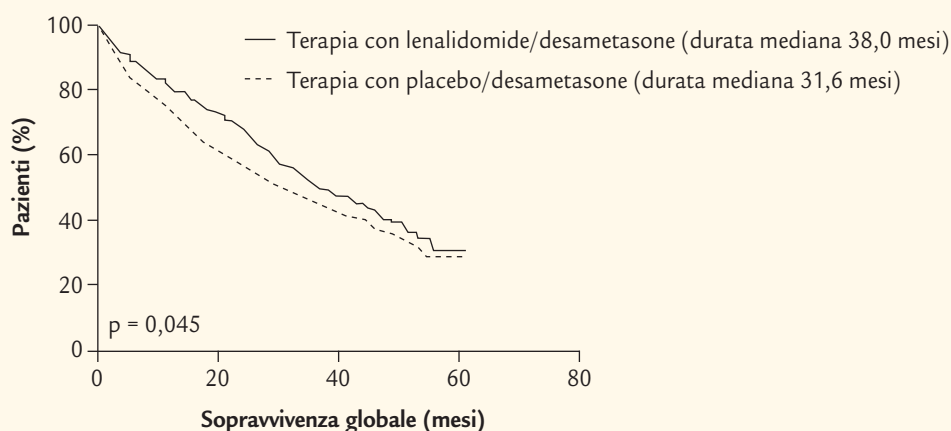
tato di casi, devono trovare conferme negli studi prospettici ben disegnati, non ancora conclusi.

Conclusioni

I nuovi farmaci per la terapia del MM, che agiscono sulla cellula tumorale e anche sul microambiente midollare circostante, hanno consentito di passare dal concetto chemioterapico di *cell killing* a un'ottica più orientata al *tumor growth control*, con un beneficio rilevante in termini di qualità della risposta e controllo prolungato della malattia.

Lenalidomide, caratterizzata da un meccanismo che interferisce a vari livelli con la complessa fisiopatogenesi del MM, costituisce un superamento di talidomide – composto con il quale lenalidomide condivide la struttura chimica di base – sia per la sua attività farmacologica significativamente superiore, sia per la maggiore sicurezza nell'impiego clinico.

Figura 6. Follow-up a lungo termine degli studi di fase III MM-009 e MM-010. La curva di Kaplan-Meier misura la sopravvivenza globale nella popolazione *intent-to-treat* dei pazienti trattati con lenalidomide più desametasone o desametasone-placebo (modificata graficamente da Dimopoulos et al.^[17]).



L'interessante profilo di efficacia e tollerabilità di lenalidomide, insieme ai dati raccolti negli ampi studi registrativi in pazienti con MM ricaduto o refrattario, suggerisce che lenalidomide possa essere un candidato ideale per la terapia di mantenimento a lungo termine.

Bibliografia

- Hideshima T, Anderson KC. Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 927-37
- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al.; Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289-94
- Spencer A, Prince M, Roberts AW, et al. First analysis of the Australasian Leukemia and Lymphoma Group (ALLG) trial of thalidomide and alternate day prednisolone following autologous stem cell transplantation (ASCT) for patients with multiple myeloma (ALLGMM6). *Blood* 2006; 108: 22a (abstract 58)
- Chanan-Khan AA, Cheson BD. Lenalidomide for the Treatment of B-Cell Malignancies. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1544-52
- Quach H, Ritchie D, Neeson P, et al. Regulatory T Cells (Treg) Are Depressed in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM) and Increases towards Normal Range in Responding Patients Treated with Lenalidomide (LEN). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112 (abstract 1696)
- Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943-50
- Gandhi A, Kang J, Stirling D, Schafer P. Inhibition of cell proliferation by lenalidomide is associated with stimulation of Egr1 transcriptional activity in a chromosome 5 deleted Burkitts lymphoma and multiple myeloma cell line. *Haematologica* 2007; 92 (Suppl. 2): 100 (abstract 0275)
- Schafer P, Gandhi AK, Zhang LH, et al. Opposing Effects of Dexamethasone on Lenalidomide Activity in Multiple Myeloma: Additive/Synergistic Effects on Anti-Proliferative Activity on Myeloma Cells and Antagonistic Effects on Immune Function. *Blood* 2008; 112 (abstract 2761)
- Verhelle D, Corral LG, Wong K, et al. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. *Cancer Res* 2007; 67: 746-55
- Dredge K, Horsfall R, Robinson SP, et al. Orally administered lenalidomide (CC-5013) is anti-angiogenic in vivo and inhibits endothelial cell migration and Akt phosphorylation in vitro. *Microvasc Res* 2005; 69: 56-63
- Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *Hematol Oncol* 2009; 2: 36
- Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 210-6
- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *NEJM* 2007; 357: 2123-32
- Harousseau JL, Webwe D, Dimopoulos M, et al. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with Lenalidomide/Dexamethasone Who Achieve a Complete or near Complete Response Have Longer Overall Survival and Time to Progression Compared with Patients Achieving a Partial Response. *Blood* 2007; 110 (abstract 3598)
- San Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, et al. Longer Duration of Treatment and Maintenance of Best Response with Lenalidomide and Dexamethasone Prolongs Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma *Blood* 2008; 112: (abstract 3702)
- San Miguel JF, Dimopoulos MA, Bravo ML, Weber D. Longer duration of treatment and maintenance of best response with lenalidomide dexamethasone increases overall survival (OS) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Haematologica* 2009; 94 (Suppl. 2): 382 (abstract 0949)
- Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 2147-52

Lenalidomide: l'opzione terapeutica ideale per il paziente anziano e il paziente "fragile"

Antonio Palumbo, Divisione di Ematologia, Università degli Studi di Torino

Il paziente anziano e il paziente fragile: caratteristiche ed esigenze terapeutiche

Nei Paesi occidentali, il miglioramento socioeconomico e i progressi nella terapia delle patologie cronico-degenerative hanno portato all'aumento dell'aspettativa di vita, contribuendo al progressivo invecchiamento della popolazione generale. Occorre ricordare come l'Italia sia oggi il Paese più "vecchio" d'Europa, con il 20% circa di anziani che raggiungeranno il 30% della popolazione entro il 2030.

In base all'età, si distinguono "giovani anziani" di età compresa fra 65 e 75 anni, "vecchi anziani" di età compresa fra 76 e 84 anni e "grandi anziani" di oltre 85 anni. L'invecchiamento è però un processo altamente individualizzato e, in vista di un intervento terapeutico, i meri criteri demografici non sono sufficienti a definire la condizione che modula la qualità e la speranza di vita del singolo soggetto. Una valutazione globale deve infatti considerare l'interazione di vari elementi determinanti, come lo stato di salute generale, la presenza di eventuali disabilità e le condizioni socioambientali del soggetto. Su questa base sono state proposte diverse classificazioni del paziente anziano, come quelle del *Canadian Study of Health and Aging*, che distingue sei categorie di anziani [da *fit* (sano) a *severely frail* (gravemente fragile)]^[1], o quella di Balducci e Yates^[2], che distingue tra anziani sani, intermedi e fragili, individuando aspettative di vita e indicazioni terapeutiche diverse in caso di neoplasie. Per comprendere l'importanza di queste distinzioni in ambito oncologico è sufficiente ricordare come il 60% circa delle neoplasie venga riscontrato in pazienti ultrassessantacinquenni, con una percentuale ancora superiore di decessi attribuibili al cancro.

I soggetti fragili, che rappresentano il 20-25% dei pazienti di età superiore a 70 anni e il 35-45% di quelli di età superiore a 85 anni, sono individui di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetti da patologie multiple, con stato di salute instabile, frequentemente disabili, nei quali gli effetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso complicati da problematiche di tipo socioeconomico.

All'interno della variegata popolazione degli an-

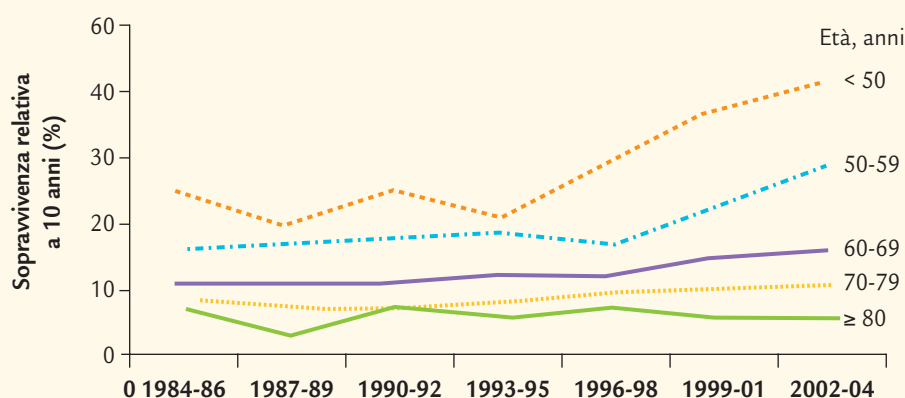
ziani occorre quindi adottare la modalità di intervento più vicina alle necessità del singolo soggetto, riducendo i rischi di tossicità dei trattamenti, cercando di preservare la migliore qualità di vita possibile e di mantenere un livello di autonomia funzionale vicino a quello pre-morboso.

In passato, la maggioranza di pazienti che soffriva di mieloma multiplo (MM) moriva entro 5-10 anni dalla diagnosi. Un'analisi della sopravvivenza relativa di pazienti con MM negli Stati Uniti fino al 2004 ha mostrato come nei pazienti più giovani la sopravvivenza abbia avuto aumenti maggiori negli ultimi anni; al contrario, nei gruppi di età più avanzata i miglioramenti negli ultimi 20 anni sono stati modesti (Figura 1). Occorre ricordare, però, che i nuovi farmaci che possono essere impiegati nei pazienti anziani, oggi non candidabili al trapianto, sono stati autorizzati soltanto a partire dall'inizio degli anni 2000. Per questa ragione gli effetti non sono stati ancora ottimizzati e i miglioramenti nella sopravvivenza saranno osservabili solamente nei prossimi anni, quando l'utilizzo di tali farmaci sarà ampliato e il loro ruolo verrà stabilito con maggiore precisione.

Il farmaco ideale alla base della strategia terapeutica per il MM nei pazienti anziani e in quelli fragili deve garantire un controllo prolungato della sintomatologia, permettere l'eventuale modulazione della dose, avere una buona tollerabilità e limitate interazioni farmacologiche in seguito all'assunzione contemporanea di più farmaci, molto frequente in età geriatrica. Un aspetto da non sottovalutare è rappresentato, inoltre, dalla modalità di somministrazione, che deve essere semplice e comoda per l'anziano.

Le evidenze disponibili indicano come lenalidomide ben risponda a tutti questi requisiti. Diversamente da quanto avviene con il suo capostipite talidomide e con l'inibitore del proteasoma bortezomib, lenalidomide non è neurotossica e quindi può essere utilizzata anche a lungo termine in pazienti con segni di neuropatia periferica (che possono rappresentare fino al 48% dei pazienti con MM)^[4-6], nonché in soggetti di età avanzata e in diabetici, due condizioni che aumentano il rischio dell'insorgenza di neuropatia periferica^[7]. Le evidenze cliniche disponibili qui discusse, limita-

Figura 1. Stime della sopravvivenza a 10 anni in pazienti con mieloma multiplo per gruppi di età nei trienni dal 1984-86 al 2002-04 (modificata graficamente da Brenner et al.^[3]).



te finora a pazienti con MM ricaduto o refrattario nei quali lenalidomide è stata impiegata dopo almeno una linea di terapia, indicano concordemente l'efficacia del farmaco anche nella popolazione anziana e un profilo di sicurezza non dissimile da quello definito nei pazienti più giovani.

Esperienze con lenalidomide nel paziente anziano con mieloma multiplo

Per analizzare la possibile influenza dell'età sulla risposta a lenalidomide e sulla sicurezza di tale intervento, sono state condotte alcune sottoanalisi dei dati provenienti dagli studi registrativi MM-009 e MM-010, condotti su pazienti con MM ricaduto o refrattario sottoposti ad almeno una precedente terapia^[8,9].

Dati di efficacia

Negli studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, i pazienti trattati con lenalidomide (25 mg/die per 3 settimane ogni 4) più desametasone (40 mg ai giorni 1-4, 9-12, 17-20 ogni 4 settimane per 4 cicli) hanno fatto registrare tassi di risposta globale (*overall response rate*, ORR) e di risposta completa (*complete response*, CR) significativamente superiori e tempi alla progressione (*time to progression*, TTP) significativamente più lunghi rispetto a quelli ottenuti nel gruppo che ha ricevuto solo desametasone secondo lo stesso schema. Chanan-Khan et al.^[10] hanno compiuto una prima sottoanalisi sui 285 pazienti di età superiore a 65 anni che hanno partecipato agli studi registrativi, 146 randomizzati a ricevere la com-

binazione e 139 randomizzati a ricevere desametasone solo. I risultati ottenuti hanno portato gli Autori a concludere che, nei pazienti anziani con MM ricaduto o refrattario, l'aggiunta di lenalidomide migliora l'ORR, prolunga il tempo alla progressione e la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), offrendo un'importante opzione terapeutica per questa popolazione di pazienti.

In una successiva analisi, i 704 pazienti valutabili dei due studi sono stati stratificati in 3 gruppi: quelli di età inferiore a 65 anni (n = 390), quelli di età compresa tra 65 e 75 anni (n = 246) e quelli di età superiore a 75 anni (n = 68). Come risulta evidente dalla **Figura 2**, il tasso di risposta è stato significativamente più alto nei pazienti che hanno ricevuto lenalidomide più desametasone in tutti i sottogruppi di età e la risposta [CR + *partial response* (PR)] all'associazione dei due farmaci è stata simile nei tre gruppi, pari al 78,5%, 68,4% e 88,4%, rispettivamente per i pazienti < 65 anni, di 65-75 anni e > 75 anni. Anche la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) è stata superiore nei pazienti trattati con lenalidomide più desametasone in tutti i 3 gruppi, con valori medi di 46, 47,9 e 57 settimane, rispettivamente per i pazienti di età < 65, 65-75 e > 75 anni (**Figura 3**)^[11]. Nei pazienti trattati con lenalidomide più desametasone, in particolare se fragili, alcuni eventi avversi potrebbero essere attribuibili alle alte dosi di desametasone, anziché a quelle di lenalidomide. A questo proposito una sottoanalisi degli studi registrativi ha messo in evidenza che una riduzione del

Figura 2. Analisi combinata degli studi registrativi MM-009 e MM-010. Tasso della risposta per sottogruppi di età (elaborata graficamente da Lonial et al.^[11]).

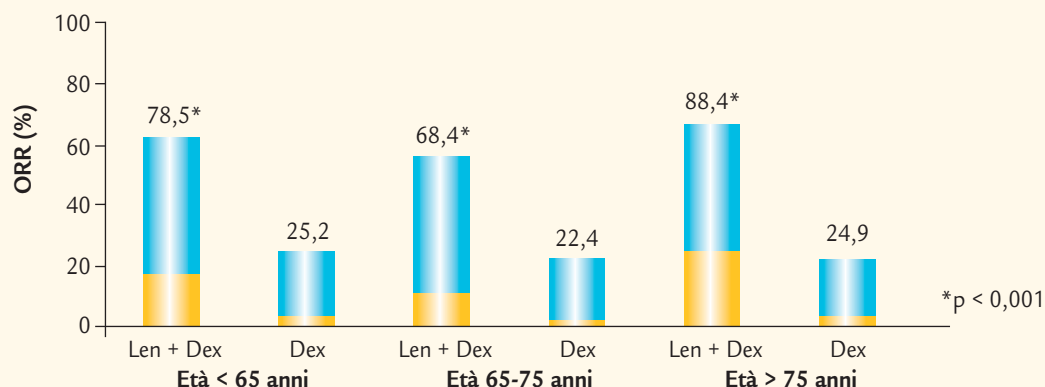
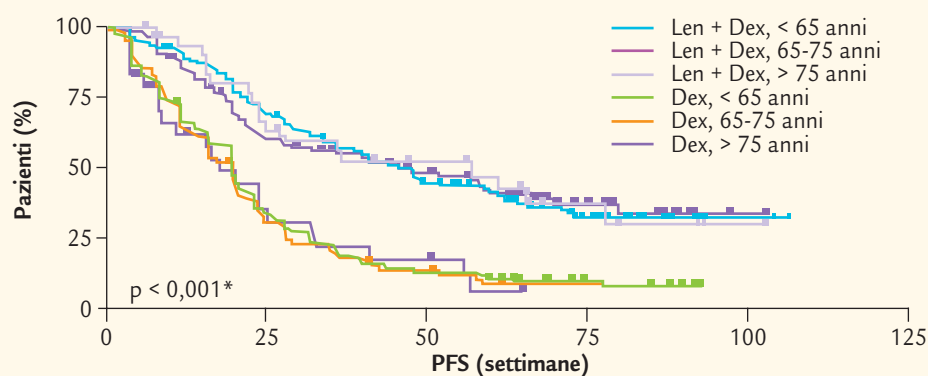


Figura 3. Analisi combinata degli studi registrativi MM-009 e MM-010. Sopravvivenza libera da progressione (PFS) per sottogruppi di età (elaborata graficamente da Lonial et al.^[11]).



*p per i confronti Len/Dex vs DEX per ciascun gruppo di età

dosaggio di desametasone nella combinazione farmacologica è associata a una minore tossicità e a un aumento dell'efficacia del trattamento^[12].

Dati di sicurezza

L'analisi di Lonial et al.^[11], nella quale i pazienti sono stati stratificati in 3 gruppi (< 65 anni, 65-75 anni, > 75 anni), ha evidenziato come l'età non influenzi l'incidenza di eventi avversi (Tabella 1).

Nella popolazione generale e nei sottogruppi considerati, le citopenie di grado 3/4 sono state più comuni nei pazienti trattati con lenalidomide più desametasone rispetto a quelli trattati con desametasone da solo. È importante ricordare come un *consensus* di specialisti nel MM abbia emanato raccomandazioni pratiche per la gestione di questi eventi avversi, fornendo anche un algoritmo che permette di orientare la prosecuzione della terapia (Figura 4)^[13].

Occorre ricordare, inoltre, come un'opportuna terapia anticoagulante possa efficacemente prevenire l'aumento del rischio di trombosi dovuto all'azione antiangiogenica di lenalidomide specie nei pazienti con altri fattori di rischio^[14].

Conclusioni

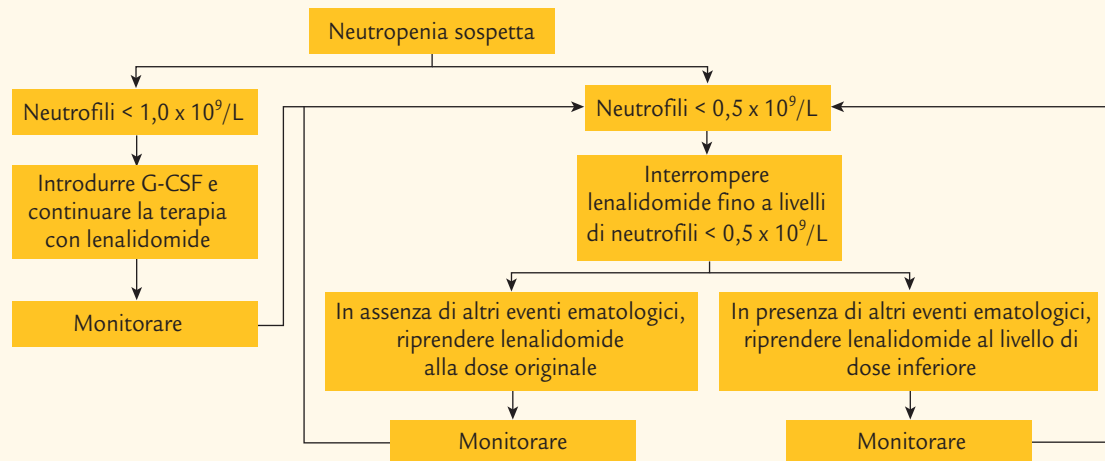
Analisi retrospective di due ampi studi randomizzati, di fase III, indicano come lenalidomide in associazione con desametasone garantisca un beneficio ottimale a pazienti anziani e pazienti fragili con MM. Il buon rapporto rischio/beneficio, l'impiego per via orale, la gestione semplice degli eventi avversi e la sicurezza dell'impiego anche in presenza di neuropatia rendono lenalidomide il candidato ideale anche nei gruppi di pazienti più vulnerabili, non eleggibili al trapianto o al trattamento con chemioterapici convenzionali.

Tabella 1. Insorgenza di citopenie nei pazienti che hanno partecipato agli studi registrativi MM-009 e MM-010 (modificata graficamente da Lional et al.^[11])

Eventi avversi ogni grado (%)	< 65 anni		65-75 anni		> 75 anni	
	Len + Dex (n = 192)	Dex (n = 198)	Len + Dex (n = 125)	Dex (n = 121)	Len + Dex (n = 36)	Dex (n = 32)
Neutropenia	40,6*	8,6	47,2*	4,1	41,7*	3,2
Trombocitopenia	18,2	12,6	29,6*	7,4	22,2	9,7
Anemia	22,0	18,7	43,2*	28,9	58,3	35,5
Neutropenia febbrile	1,6	0,0	3,2	0,0	2,8	0,0

*p < 0,05 per Len + Dex vs Dex (test esatto di Fisher).

Figura 4. Raccomandazioni per la gestione della neutrocitopenia in pazienti con mieloma multiplo trattati con lenalidomide più desametasone (elaborata graficamente da Palumbo^[13]).



Bibliografia

1. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489-95
2. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2000; 14: 221-7
3. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 2521-6
4. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 673-88
5. Richardson P, Chanan-Khan A, Schlossman R, et al. A Multicenter Phase II Trial of Bortezomib in Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma: Efficacy with Manageable Toxicity in Patients with Unexpectedly High Rates of Baseline Peripheral Neuropathy. *Blood* 2005; 106 (abstract 2548)
6. Silberman J, Lional S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematol Oncol* 2008; 26: 55-65
7. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, Characteristics, and Reversibility of Peripheral Neuropathy During Treatment of Advanced Multiple Myeloma With Bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3113-20
8. Weber D, Knight R, Chen C, et al. Prolonged Overall Survival with Lenalidomide Plus Dexamethasone Compared with Dexamethasone Alone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2007; 110 (abstract 412)
9. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123-32
10. Chanan-Khan AA, Weber D, Dimopoulos M, et al. Lenalidomide (L) in Combination with Dexamethasone (D) Improves Survival and Time to Progression in Elderly Patients (pts) with Relapsed or Refractory (rel/ref) Multiple Myeloma (MM). *Blood* 2006; 108 (abstract 3551)
11. Lional S, Knight R, Dimopoulos M, et al. XIth International Myeloma Workshop and the IVth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, 25-30 June 2007 - Kos Island, Greece *Haematologica*. 2007; 92 (Suppl. 2) (abstract PO-663)
12. San Miguel JF, Dimopoulos M, Weber D, et al. Dexamethasone Dose Adjustments Seem To Result in Better Efficacy and Improved Tolerability in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Are Treated with Lenalidomide/Dexamethasone (MM009/010 Sub-Analysis). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110 (abstract 2712)
13. Palumbo A. Presented at EHA Annual Meeting, 2007 (abstract 265)
14. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414-23

