

Leucemia mieloide cronica, dasatinib sicuro ed efficace nei pazienti pediatrici

L' inibitore delle tirosin chinasi (TKI) dasatinib si è dimostrato un'opzione di trattamento sicura ed efficace, in grado di portare a una risposta molecolare profonda pazienti pediatrici con leucemia mieloide cronica in fase cronica, in uno studio di fase II (CA180-226) pubblicato di recente sul *Journal of Clinical Oncology*.

Imatinib è il TKI di prima scelta per il trattamento di prima linea della leucemia mieloide cronica, ma talvolta il farmaco viene interrotto a causa di una scarsa risposta o di tossicità. Sono dunque necessari trattamenti sicuri ed efficaci per questi pazienti e studi precedenti hanno evidenziato che dasatinib potrebbe essere un'alternativa terapeutica efficace a imatinib.

Per lo studio CA180-226, non randomizzato e in aperto, gli autori hanno raggruppato 113 pazienti pediatrici con leucemia mieloide cronica in tre coorti: una di 29 pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica resistente/intollerante a imatinib, una di 17 pazienti con leucemia mieloide cronica resistente/intollerante a imatinib in fase accelerata/blastica o leucemia linfoblastica acuta e, infine, una di 84 pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica di nuova diagnosi.

Le prime due coorti sono state trattate con dasatinib 60 mg/m² e 80 mg/m² in compresse, rispettivamente, mentre la terza con dasatinib 60 mg/m² in compresse o 72 mg/m² in polvere per soluzione orale.

Al momento dell'analisi erano ancora in trattamento con dasatinib rispettivamente 14 pazienti resistenti o intolleranti a imatinib (il 48%) e 61 pazienti (il 73%) con leucemia mieloide cronica di nuova diagnosi.

Dopo 3 mesi di trattamento con dasatinib, i pazienti con leucemia mieloide cronica resistente/intollerante a imatinib hanno mostrato una risposta

citogenetica superiore al 30% e quelli con leucemia mieloide cronica in fase cronica di nuova diagnosi una risposta citogenetica completa (CCyR) superiore al 55% entro 6 mesi.

Dopo 12 mesi, i pazienti della coorte resistente/intollerante a imatinib hanno ottenuto una CCyR del 76% e una risposta citogenetica maggiore del 41%, mentre quelli con leucemia mieloide cronica in fase cronica di nuova diagnosi una CCyR del 92% e una risposta citogenetica maggiore del 52%.

“Le risposte target alla terapia con dasatinib di prima o seconda linea si sono ottenute rapidamente e si sono osservate risposte molecolari profonde” osservano gli autori, guidati da Lia Gore, della University of Colorado e del Children’s Hospital Colorado di Aurora.

La percentuale di sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 4 anni è risultata del 78% nei pazienti resistenti/intolleranti a imatinib e del 93% in quelli con malattia di nuova diagnosi.

La sicurezza di dasatinib nei pazienti pediatrici studiati è risultata simile a quella osservata negli adulti; tuttavia, non si sono verificati casi di versamento pleurico o pericardico edema polmonare o ipertensione arteriosa polmonare correlati a dasatinib.

Invece, si sono osservati eventi avversi correlati alla crescita e sviluppo osseo di grado 1/2 nel 4% dei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica.

“Nello studio prospettico più ampio condotto finora in bambini con leucemia mieloide cronica in fase cronica dimostriamo che dasatinib è un’opzione sicura ed efficace di prima o seconda linea per il trattamento della leucemia mieloide cronica in fase cronica pediatrica” scrivono la Gore i colleghi nelle conclusioni.

Tratto da pharmastar.it

Leucemia linfatica cronica, nuove linee guida internazionali sulla gestione dei trial clinici

È stato da poco pubblicato sulla rivista *Blood* un aggiornamento delle linee guida di consenso del 2008 relative alla progettazione e alla conduzione di studi clinici per i pazienti con leucemia linfatica cronica. Questi aggiornamenti si sono resi necessari alla luce dei notevoli progressi sulla conoscenza della biologia e nel trattamento dei pazienti con leucemia linfatica cronica che sono stati fatti nell'ultimo decennio.

Tra i principali aggiornamenti contenuti nelle linee guida vi sono nuove informazioni sulla rilevanza clinica di diverse alterazioni genomiche, tra cui le mutazioni del gene TP53. Studi clinici prospettici hanno dimostrato che i pazienti con leucemia linfatica cronica portatori della delezione 17p [del (17p)] e/o mutazioni di TP53 hanno una prognosi peggiore e sembrano resistenti ai regimi di chemioterapia standard a base di agenti alchilanti o analoghi purinici. Questi pazienti possono ottenere risultati migliori quando vengono trattati con farmaci più nuovi e mirati, come gli inibitori delle proteine BTK, PI3K o BCL2, sviluppati di recente.

“Dato che nel corso della malattia i pazienti possono acquisire ulteriori anomalie genetiche, occorre ripetere le analisi genetiche (in particolare i test per valutare l'eventuale presenza della del (17p) e/o di mutazioni di TP53) prima di ogni successiva, seconda o terza linea di trattamento” scrivono gli autori del documento.

Nelle linee guida si riconosce anche l'importante ruolo dello stato mutazionale delle IGHV per i pazienti con leucemia linfatica cronica. In particolare, i pazienti con leucemia linfatica cronica che hanno geni delle IGHV non mutati hanno outcome peggiori rispetto a quelli dei pazienti leucemici con geni delle IGHV mutati. Inoltre, la presenza di geni delle IGHV mutati può identificare un sottogruppo di pazienti che potrebbero trarre beneficio dalla chemioimmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamide e rituximab.

Le linee guida forniscono anche una serie di aggiornamenti sull'impiego della stadiazione clinica, su nuovi marcatori prognostici genetici o

biologici e sui punteggi prognostici nella gestione della leucemia linfatica cronica.

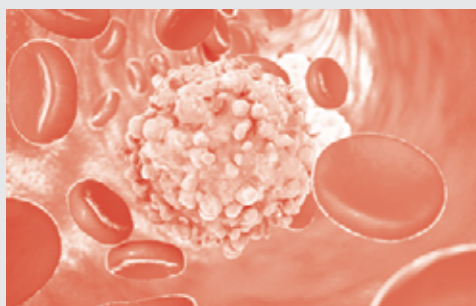
“Esistono due sistemi di stadiazione ampiamente accettati e in uso sia nella pratica quotidiana sia negli studi clinici: i sistemi Rai e Binet” si legge nel testo. “La classificazione originale Rai è stata modificata in modo da ridurre il numero di gruppi prognostici da cinque a tre. In questo modo, entrambi i sistemi descrivono ora tre sottogruppi principali con outcome clinici distinti”.

Questi due sistemi di stadiazione semplici e poco costosi dovrebbero essere “applicati dai medici di tutto il mondo” raccomandano gli autori.

Nell'aggiornamento della definizione di risposta al trattamento, nonché di malattia recidivata e refrattaria, le linee guida parlano anche degli approcci migliorati per la valutazione della splenomegalia, dell'epatomegalia e della linfoadenopatia. La risposta deve essere valutata sia con l'esame obiettivo sia con una valutazione sul sangue e sul midollo osseo.

L'esame obiettivo non deve mostrare segni di splenomegalia o epatomegalia. Le linee guida hanno proposto per la risposta una soglia di 13 cm per la splenomegalia nella lunghezza craniocaudale. Inoltre, all'esame obiettivo dovrebbe esserci un'assenza di linfadenopatia significativa e i linfonodi dovrebbero avere il diametro più lungo inferiore a 1,5 cm.

Infine, le linee guida trattano il ruolo crescente della valutazione della malattia minima residua (MRD) nei pazienti con leucemia linfatica cronica. “L’uso della citometria a flusso multicolor sensibile, della PCR o del sequenziamento di ultima generazione può rilevare la presenza di una malattia minima residua in molti pazienti che hanno raggiunto una risposta clinica completa” ricordano gli autori, aggiungendo che “gli studi clinici prospettici hanno fornito prove sostanziali del fatto che le terapie in grado di eradicare la malattia minima residua di solito portano a un miglioramento dei risultati clinici”.



Cellule linfatiche

Tratto da pharmastar.it



800 591147

Nuovo farmaco si dimostra efficace contro la leucemia mieloide acuta

In uno studio pubblicato oggi su *Science Translational Medicine*, i ricercatori del College of Medicine Albert Einstein riferiscono che un peptide sperimentale (piccola proteina) si è dimostrato efficace contro la leucemia mieloide acuta (LMA) e descrive come il farmaco agisce a livello molecolare. I risultati hanno portato a uno studio clinico di fase I / II per pazienti con LMA avanzata e sindrome mielodisplastica avanzata (MDS), attualmente in corso presso il Montefiore Health System.

Negli studi preclinici, il farmaco sperimentale ALRN-6924 ha triplicato il tasso medio di sopravvivenza in un modello animale di LMA umana (topi trapiantati con cellule di leucemia umana) da 50 a circa 150 giorni.

“Questa è una risposta molto sorprendente”, ha detto il responsabile dello studio Ulrich Steidl, Professore di biologia cellulare e medicina e del Cancer Research Einstein e Presidente associato per la ricerca traslazionale in oncologia a Montefiore. “La maggior parte dei farmaci sperimentali per la leucemia raggiunge un aumento della sopravvivenza di soli pochi giorni in questi modelli preclinici. Ancora più importante, ALRN-6924 ha efficacemente curato circa il 40% dei topi trattati, il che significa che erano liberi da malattia più di un anno dopo il trattamento- essenzialmente una vita per un topo”.

La leucemia mieloide acuta è causata dal danneggiamento del DNA delle cellule staminali emopoietiche nel midollo osseo, con conseguente anomalia dei globuli bianchi, dei globuli rossi o delle piastrine. Circa 21.000 persone negli Stati Uniti sono state diagnosticate con LMA nel 2017. Solo il 27% delle persone con diagnosi di leucemia mieloide acuta sopravvive per cinque o più anni, un risultato che non è significativamente migliorato negli ultimi cinquant'anni.

ALRN-6924 è stato sviluppato da Aileron Therapeutics Inc. per colpire p53, una proteina che sopprime i tumori, ma è inattivata in molte forme di cancro tra

cui la leucemia mieloide acuta. Il farmaco è stato progettato per inibire due proteine presenti in natura, MDMX e MDM2, la cui sovraespressione inattiva la p53, consentendo alle cellule tumorali di moltiplicarsi senza controllo. Alettoni si è rivolto al Dr. Steidl, un esperto di leucemia per testare l'efficacia del farmaco nei modelli preclinici di LMA e per saperne di più sul suo meccanismo d'azione.

Il Dr. Steidl ed i suoi colleghi hanno confermato che ALRN-6924 ha come target sia MDMX che MDM2, bloccando la loro interazione con p53 nelle cellule di leucemia mieloide acuta. Questo effetto è stato osservato sia nelle cellule di leucemia mieloide acuta più mature che nelle cellule staminali immature che le producono. “Questo è importante”, ha detto il Dr. Steidl, “perché la leucemia è guidata dalle cellule staminali e se non si prendono di mira le cellule staminali, la malattia tornerà molto rapidamente”.

Questi stessi cambiamenti molecolari sono stati osservati nelle cellule del sangue di un paziente affetto da leucemia mieloide acuta a cui è stato somministrato il farmaco per uso compassionevole. “Questo test non è stato progettato per valutare l’efficacia del farmaco negli esseri umani, cosa che deve essere fatto in un adeguato studio clinico”, ha affermato il Dr. Steidl. “Il nostro obiettivo era determinare se il farmaco poteva colpire l’obiettivo desiderato nelle cellule umane in un contesto clinico, cosa che è accaduta in questo individuo”.

ALRN-6924 è un cosiddetto peptide alfa-elicoi-
dale graffato, una promettente nuova classe di far-
maci la cui struttura elicoidale è stabilizzata
usando “graffette” di idrocarburi. La pinzatura im-
pedisce ai peptidi di essere degradati dagli enzimi
prima di raggiungere il bersaglio desiderato, un
destino che spesso si ab-
batte sui farmaci peptidici
convenzionali. ALRN-6924 è
il primo peptide a pinzatura
terapeutico da testare sui
pazienti.

Tratto da medimagazine.it



Laboratorio di analisi



800 59 11 47

dal lunedì al venerdì
orario d'ufficio

ONLUS



DIREZIONE

Via G. Murat 85 - 20159 Milano
Tel: 02 69008117 - Fax 02 69016332

**Sito Internet: www.emo-casa.com
info@emo-casa.com**

Come aiutarci:

- a mezzo versamento c/c postale 40444200 intestato a: **Progetto Emo-Casa Onlus**
- con bonifico bancario Monte dei Paschi di Siena Ag. 51 - Milano
cod. IBAN IT22 N 01030 01658 000061127249
- con bonifico bancario Banca Popolare di Sondrio Ag. 15 - Milano
cod. IBAN IT23 R056 9601 6140 0000 3788 X80
- devolvendo il 5 per mille alla nostra Associazione c.f. 97205190156 usando:
mod. integrativo CUD; mod. 730/1-bis redditi; mod. unico persone fisiche

16124 Genova P.tta Jacopo da Varagine 1/28

Tel. 010 2541440

Fax 010 2473561

E-mail: progettoemocasaonlus.ge@gmail.com

35138 Padova Via Bezzecca, 4/c

Tel. 049 8713791

Fax 049 8714346

Cassa di Risparmio del Veneto

Filiale 01404 - Padova - Via Montà 109

IBAN IT62 L062 2512 1141 0000 0101 464

E-mail: emocasa.pd@gmail.com

Delegazione Padova - Venezia

48121 Ravenna Via Pellegrino Matteucci, 20

Tel. e Fax 0544 217106

E-mail: emo.ra@libero.it

38122 Trento Via Zara, 4

Tel. e Fax 0461 235948

Cassa Rurale di Trento

Filiale di Trento - Via Grazioli

IBAN IT03 H083 0401 8330 0000 9791 479

E-mail: progetto.emo.casa.onlus.tn@gmail.com

Delegazione Trento - Belluno

28100 Novara Via Gnifetti, 16

Tel. e Fax 0321 640171

E-mail: emocasa.novara@gmail.com

37135 Verona Via Rovigo, 23

Tel. 045 8205524

Fax 045 8207535

Cassa di Risparmio del Veneto

Filiale 00813 - Verona - Viale del Lavoro 8

IBAN IT35 Z062 2511 7376 2500 6300 415

E-mail: progetto.emocasa.vr@gmail.com

Delegazione Verona - Brescia - Mantova

Unità mobile

Sede Ponente Ligure:

P.zza della Libertà 10/1 - 17055 Toirano (SV)

Tel. 347 5745626

36100 Vicenza

Tel. 0444 303708

Banca Popolare di Vicenza

Filiale 5 - Vicenza - Viale Trieste 335

IBAN IT87 X057 2811 8030 1557 0352 831

Emoflash

MENSILE ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE "Progetto Emo-casa Onlus"

Direzione, Redazione, Amministrazione, Via G. Murat 85 - 20159 Milano • tel: 02 69008117 - fax 02 69016332

Direttore Responsabile: Tesolin Flavio

Comitato di Redazione: Nosari Anna Maria Rita, Crugnola Monica, Zaffaroni Livio, Maggis Francesco, De Miccoli Rita, Andreescu Luminita Mihaela

Iscrizione Tribunale di Milano N. 174 del 16/03/1998 - Fotocomposizione: LimprontaGrafica Milano - Stampa: Grafica Briantea srl - Usmate (MI)