

La target therapy con imatinib

Recenti acquisizioni cliniche nel trattamento della leucemia mieloide cronica e dei tumori stromali gastro-intestinali

L'imatinib è un inibitore del prodotto di fusione Bcr-Abl che ha un ruolo centrale nella patogenesi della leucemia mieloide cronica (LMC). I risultati terapeutici ottenuti in tale patologia hanno portato a considerare imatinib come terapia di prima di linea. In aggiunta, imatinib interagisce con il recettore KIT tirosino-chinasi espresso dai tumori stromali gastrointestinali (GIST), benché non sembri curativo. Studi ancora in corso si prefiggono il miglioramento dei risultati già ottenuti con solo imatinib nella LMC e l'integrazione con la chirurgia nei GIST.

Imatinib as target-based therapy.

Recent clinical developments in chronic myeloid leukaemia and gastrointestinal stromal tumours treatment.

Summary

Imatinib is an inhibitor of Bcr-Abl tyrosine kinase that is central to the pathogenesis of chronic myeloid leukaemia (CML). The remarkable results achieved in previously treated patients are leading to its use in those newly diagnosed with CML. Furthermore, although Imatinib targets the KIT tyrosine kinase receptor expressed by gastrointestinal stromal tumours (GIST), it does not seem to be curative. Ongoing trials are now addressing important issues such as the improvement of therapeutic results achieved with CML, and the integration of surgery and Imatinib in locoregional GIST.

Molica S. Imatinib as target-based therapy. Recent clinical developments in chronic myeloid leukaemia and gastrointestinal stromal tumours treatment. *Trends Med* 2003; 3(4):271-279.

© 2003 Pharma Project Group srl

Key words:

**imatinib
chronic myeloid leukaemia
gastrointestinal stromal
tumor(s)
target therapy**

L'imatinib, inizialmente designato come STI571 è uno specifico inibitore tirosino-chinasi diretto verso il Platelet-Derived Growth (PDGF) Receptor. L'imatinib è inoltre un inibitore potente del prodotto di fusione Bcr/Abl correlato al cromosoma Philadelphia nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC) ed il c-Kit (CD117) che è overespresso nei tumori stromali gastrointestinali. Studi in altre neoplasie che esprimono il c-kit o il recettore per il PDGF sono allo stato in corso.

Storia naturale della LMC

La LMC è il risultato della mutazione di una cellula staminale

pluripotente ed è caratterizzata da progressiva granulocitosi, ipercellularità midollare e splenomegalia. Il marker della malattia è un'alterazione citogenetica e molecolare (cromosoma Philadelphia - gene di fusione Bcr/Abl) presente in tutte le cellule in divisione della linea ematopoietica; questa alterazione è presente in alcuni pazienti, anche nelle cellule linfatiche B e T, ma è assente in tutte le altre cellule. Sebbene l'emopoiesi è rappresentata pressoché totalmente dal clone Ph1+, una quota di cellule staminali Ph1-negative persiste. La finalità della terapia è la riduzione o soppressione del clone Ph1+ con conseguente ripristino dell'emopoiesi Ph1-negativa¹.



Stefano Molica

Divisione di Oncologia Medica

Ospedale "Pugliese-Ciaccio"

V.le Pio X

88100 Catanzaro -CZ-

tel. 0961 883001

e-mail: smolica@libero.it

La LMC ha un decorso bi- o trifasico. Generalmente è diagnosticata in fase cronica, caratterizzata dalla espansione della popolazione granulocitaria, che tuttavia mantiene la prerogativa di differenziare. La fase cronica è relativamente stabile e risponde alla terapia, ma nel tempo la malattia evolve verso una condizione accelerata, nella quale dosi più elevate di idrossiurea sono necessarie per il controllo dell'iperleucocitosi. La fase cosiddetta blastica, simile ad una leucemia acuta, può avere fenotipo mieloide (70-80%) o linfocite (20-30%).

Pazienti con LMC in fase cronica sono trattati con idrossiurea e/o interferone-alfa (IFN- α)². L'idrossiurea è un agente orale che consente ai leucociti di tornare a valori normali e riduce la splenomegalia a fronte di una tossicità assai limitata. In contrasto, l'IFN- α è somministrato per via sottocutanea, il suo impiego è gravato da significativa tossicità e controlla il numero dei leucociti in circa 2/3 dei pazienti. In aggiunta, l'interferone-alfa è in grado di indurre una risposta citogenetica maggiore (scomparsa del cromosoma Ph1+ in almeno il 66% delle cellule midollari in metafase) nel 25% dei casi e, nel 10%, una risposta citogenetica maggiore (conversione ad una condizione Ph1-negativa). Per quel che riguarda l'impatto sulla sopravvivenza globale, l'interferone-alfa ha portato la mediana di sopravvivenza dei pazienti con LMC da 5 a 6-7 anni^{3,4}. L'aggiunta della citosina arabinoside (Ara-C) all'interferone-alfa può fornire un ulteriore beneficio⁵. L'interferone-alfa in funzione della sua capacità di ridurre il numero dei cloni Ph1+ e di incrementare la sopravvivenza globale, rappresenta il farmaco

di scelta per i pazienti non eleggibili a trapianto di midollo allogenico⁴. Il trapianto di midolle allogenico è, allo stato attuale, il solo in grado di guarire la LMC e pertanto deve essere perseguito per i pazienti con meno di 40 anni di età e donatore HLA-identico.

Patogenesi della LMC e razionale per l'impiego di imatinib

Il cromosoma Ph1+ è il risultato di un reciproco scambio di materiale genetico fra il braccio lungo del cromosoma 9 e il 22. La traslocazione -t(9;22) - oltre a portare alla formazione di un cromosoma 22 di dimensioni ridotte (cromosoma Ph1+), determina a livello molecolare la formazione di un nuovo gene. Tale gene deriva dalla fusione di un proto-oncogene cellulare denominato *abl* (Abelson), normalmente sito a livello della banda q34 del cromosoma 9, con il gene *Bcr* (break point cluster region) sul cromosoma 22 (figura 1).

Come è noto, il gene *abl* possiede attività tirosino-chinasica mediante la quale induce la fosforilazione delle proteine "target" ed esplica la sua funzione a livello cellulare. Questa attività tirosino-chinasica del gene *abl* è fortemente attivata dalla fusio-

ne con il gene *Bcr*⁶. Imatinib è un inibitore delle tirosino-chinasi in grado di legarsi alla tasca della proteina *abl* competendo con l'ATP e bloccandone in tal modo la funzione. L'inibizione tirosino-chinasica di imatinib è molto specifica, anche se altre tirosino-chinasi, oltre all'*abl*, possono essere inibite: tra queste, soprattutto il recettore per il c-Kit e per il PDGF-beta⁷.

Druker e collaboratori rilevarono per primi che la proteina *Bcr/Abl* poteva rappresentare un target ideale per l'imatinib⁸. Infatti, la proteina *Bcr/Abl* è peculiare delle cellule leucemiche di LMC che ne esprimono livelli elevati e l'attività tirosino-chinasica, ad essa correlata, è essenziale per la progressione leucemica. In aggiunta, l'imatinib inibisce specificamente la proliferazione delle cellule mieloidi contenenti *Bcr/Abl* ma non interferisce con le cellule normali. L'imatinib è anche in grado di sopprimere la crescita di cellule di pazienti con leucemia linfoblastica acuta (LAL) Ph1+, che includono casi con mutazione *Bcr/Abl* (185 a 190 kD)⁹.

Studi di fase I nella LMC

Sulla base dei dati preclinici, Druker et al nel 1998 vararono uno studio di fase I finalizzato a

Figura 1. Formazione del cromosoma Philadelphia (Ph).

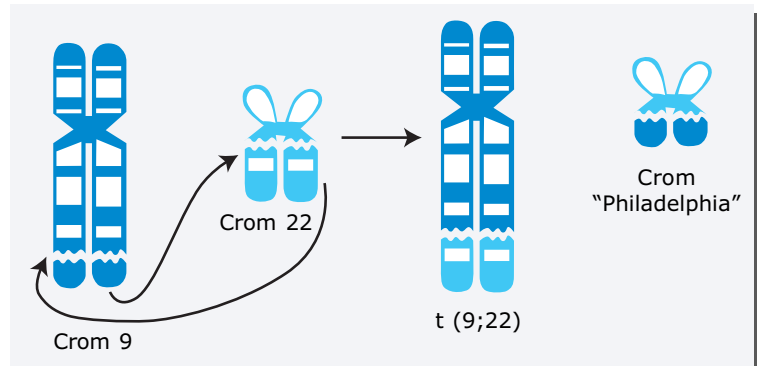


Tabella 1. Frequenza di risposte ematologiche e citogenetiche in pazienti con LMC trattati con differenti dosi di imatinib.

	LMC in fase cronica (n=532)	LMC fase accelerata (n=235)	LMC fase blastica (n=260)
Dose imatinib			
400 mg/die	100%	33%	14%
600 mg/die	0%	67%	86%
Risposte complete			
Ematologiche	95%	34%	7%
Citogenetiche	41%	17%	7%

valutare tollerabilità ed efficacia di imatinib in pazienti con LMC in fase cronica che non avevano mostrato alcuna risposta all'interferone-alfa¹⁰. Dei 54 pazienti che avevano ricevuto un dosaggio di almeno 300 mg al giorno di imatinib, 53 (98%) mostrarono risposta ematologica completa. Le risposte citogenetiche, documentate in 29 pazienti (54%), includevano 17 risposte maggiori (31%).

Gli effetti tossici risultarono essere da lievi a moderati ed usualmente reversibili quando il trattamento era ridotto o sospeso. Nell'unico paziente non responder furono documentati bassi livelli plasmatici di imatinib attribuibili alla concomitante terapia con fenitoina. L'imatinib è infatti un inibitore competitivo dei citocromi CYP3A4 e CYP2D6 oltre ad essere metabolizzato dal CYP3A4. Farmaci come la fenitoina, che aumentano l'attività del CYP3A4, possono quindi portare a livelli sub-terapeutici di imatinib⁷⁻¹⁰.

L'imatinib ha dimostrato una significativa attività anche in pazienti con LMC in trasformazione blastica. Sempre Druker e collaboratori hanno trattato 58 pazienti in fase blastica con dosaggi giornalieri di imatinib che variavano fra i 300 ed i 1000 mg¹¹. Il tasso di risposte dei pazienti con trasformazione blastica mieloide e linfoide è stato rispettivamente del 55% e 70%.

Nell'ambito del sottogruppo di 38 pazienti in crisi blastica, 4 (11%) ebbero remissione completa (RC) con risposta citogenetica maggiore in 3 casi. I risultati furono simili quando la risposta fu analizzata separatamente nel sottogruppo con crisi blastica linfoide.

Studi di fase II nella LMC

I risultati relativi a 3 studi multi-istituzionali di fase II che includevano più di 1000 pazienti con LMC in fase cronica o avanzata hanno confermato ulteriormente l'efficacia dell'imatinib (tabella 1)¹²⁻¹⁴. Più del 90% dei pazienti con malattia in fase cronica resistente all'IFN- α ha manifestato una risposta ematologica e quasi la metà di essi una risposta citogenetica maggiore. Le risposte ematologiche e citogenetiche furono meno comuni nei pazienti con LMC in fase accelerata o blastica, ma i risultati furono certamente migliori rispetto a quelli ottenuti con la terapia convenzionale.

Nello studio di Kantarjian et al, che includeva 532 pazienti in progressione dopo terapia con IFN- α e trattati con una dose giornaliera di 400 mg di imatinib, il tasso di risposte citogenetiche complete è stato del 60%¹². L'ottenimento di una risposta citogenetica a 3 mesi dall'inizio della terapia con imati-

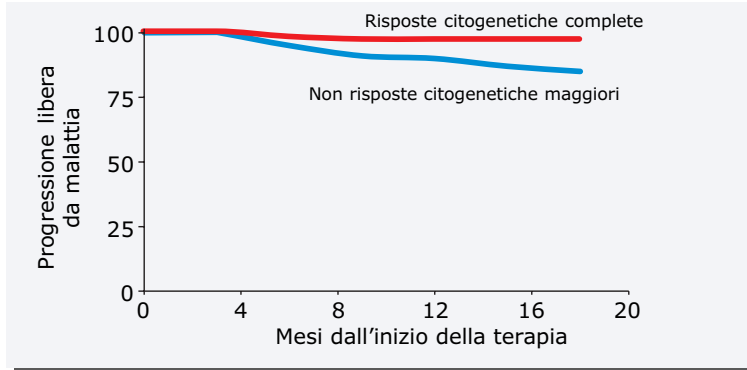
nib risultò associata ad una fase libera da malattia più lunga, in accordo alla Landmark analisi (figura 2).

Studi di fase III di imatinib nella LMC

Uno studio di fase III ha confrontato imatinib al dosaggio di 400 mg/die *versus* IFN- α + più citarabina in pazienti con LMC in fase cronica e non precedentemente trattati¹⁵. Fra il Giugno 2000 ed il Gennaio 2001 sono stati arruolati 1106 pazienti ben bilanciati nei due gruppi di trattamento per quel che riguardava le caratteristiche relative ad età, Sokal score e tempo dalla diagnosi. Dopo un follow-up mediano di 14 mesi, i pazienti randomizzati a ricevere imatinib hanno evidenziato un tasso più elevato di risposte complete ematologiche e citogenetiche, ma anche un più prolungato tempo alla progressione rispetto a quelli trattati con IFN- α + citarabina. In considerazione della differenza nella percentuale di progressioni in fase accelerata o blastica (7% nel gruppo trattato con IFN+ citarabina e 1,5% nel gruppo randomizzato a imatinib) è verosimile che questo risultato possa tradursi in un vantaggio di sopravvivenza (tabella 2).

Imatinib è stato generalmente ben tollerato, con tossicità WHO di grado 3-4 poco fre-

Figura 2. Landmark analisi del tempo alla progressione in accordo alla risposta citogenetica valutata dopo 3 mesi dall'inizio della terapia con imatinib. (Modificata da Kantarjian 2002¹²).



quenti. Più spesso i pazienti hanno manifestato ritenzione di liquidi, nausea, crampi muscolari, rash cutanei, fatica e diarrea, ma sempre di grado lieve o moderato. In genere, la mielosoppressione è un fenomeno osservato più comunemente nei pazienti con malattia in fase accelerata o blastica rispetto a quelli con malattia in fase cronica.

Malgrado la mancanza di dati a lungo termine, imatinib al dosaggio di 400 mg/die si qualifica per essere la terapia di scelta nei pazienti con LMC in fase cronica non eleggibili a trapianto allogenico di midollo¹⁶. Tuttavia, solo una minoranza (5-10%) di pazienti trattati con imatinib ottiene una remissione molecolare, così come documentato dalla negativizzazione del trascritto Bcr/Abl con tecniche di reazione polimerasica a catena (PCR). D'altro canto re-

cidive in pazienti con malattia più avanzata sono comuni e la resistenza può emergere in fase cronica⁷.

Monoterapia con imatinib a dosi elevate

La relativa resistenza all'imatinib della fase blastica della LMC è consistente con l'ipotesi che mutazioni secondarie (e non Bcr/Abl di per sé) siano rilevanti nel promuovere la progressione maligna del clone leucemico trasformato. Nei pazienti con resistenza primaria all'imatinib, sono in genere attivi meccanismi indipendenti dall'espressione di Bcr/Abl. In contrasto, per i pazienti che recidivano dopo terapia con imatinib, può essere invocata una riattivazione tirosino-chinasica¹⁷.

Più del 50%, forse fino al 90% dei pazienti con recidiva emato-

logica, presenta differenti mutazioni puntiformi a livello di Bcr/Abl, con almeno 13 aminoacidi interessati all'interno del dominio chinasi di abl. Altri pazienti hanno amplificazione di Bcr/Abl a livello del gene o del trascritto¹⁷. Qualunque sia il meccanismo, l'elevata incidenza di resistenza suggerisce che l'imatinib potrebbe essere utilizzato a dosi più elevate.

In uno studio di fase II che includeva pazienti con LMC in fase accelerata, 77 furono trattati con una dose giornaliera di imatinib pari a 400 mg mentre 158 ricevettero 600 mg/die. In confronto al dosaggio di 400 mg, dosi più elevate di imatinib (600 mg/die) furono in grado di incrementare il tasso delle risposte citogenetiche (28% *versus* 16%), allungare il tempo alla progressione (67% *versus* 44%) e la sopravvivenza globale a 12 mesi (78% *versus* 65%)¹⁸. Questi risultati hanno trovato conferma in uno studio condotto da Sawyers e collaboratori su 259 pazienti in crisi blastica mieloidi trattati con dosi di imatinib di 400 mg (36 pazienti) e 600 mg (223 pazienti)¹⁹.

Studi nei quali sono stati utilizzati dosaggi di imatinib maggiori di 600 mg/die sono allo stato limitati. Recentemente gli investigatori dell'MD Anderson Cancer Center hanno riportato i risultati relativi ad un gruppo di pazienti con LMC in fase cronica trattati con dosi di imatinib

Tabella 2. Risposte ematologiche e citogenetiche nello studio di fase III di confronto fra imatinib versus ed interferone-alfa e Ara-C.

	IMATINIB	IFN + ARA-C	P
RC (Ematologiche)	94,4%	54,6%	0,001
RC (Citogenetiche)	67,8%	7,4%	0,001
RM (Citogenetiche)	82,6%	20,3%	0,001
PFS (12 mesi)	97,2%	80,3%	0,001

Risposte Citogenetiche: RC, Risposte Complete (conversione ad una condizione di Ph1-negatività); RM, Risposte Maggiori (scomparsa del cromosoma Ph1+ in almeno il 66% delle metafasi).

Tabella 3. Risposte citogenetiche in pazienti con LMC in fase cronica trattati con imatinib da solo o in associazione.

	Risposte citogenetiche maggiori	Risposte citogenetiche complete
Imatinin (400 mg/die)	63%	40%
Imatinib + PEG-IFN	76%	44%
Imatinib + Ara-C	74%	57%
Imatinib (400 mg/die)	80%	52%
Imatinib (800 mg/die)	83%	65%

di 400 o 800 mg/die²⁰. I risultati, riassunti nella tabella 3 evidenziano un trend positivo per le risposte citogenetiche nel sottogruppo trattato con dosi più elevate. Tuttavia i risultati sono stati gravati da più consistente tossicità, particolarmente la ritenzione di liquidi, rash cutanei e crampi muscolari.

Terapie combinate

Imatinib + IFN

L'imatinib e l'IFN- α sono gli agenti più attivi nella LMC, pertanto la possibilità di un loro impiego concomitante rappresenta un'opzione assai interessante. Tuttavia, in uno studio di fase I limitato a soli 14 pazienti con LMC in fase cronica, in nessun paziente è stato possibile mantenere la dose giornaliera pianificata di 400 mg di imatinib e 5 MU di IFN- α , prevalentemente a causa della tossicità ematologica²¹. Nell'ambito di un trattamento di associazione le dosi raccomandate sembrano essere 400 mg/die di imatinib e 3 MU di IFN- α .

In un successivo studio di fase I/II, imatinib è stato combinato con interferone peghilato. Dei 49 pazienti con LMC in fase cronica inclusi nello studio, 32 erano alla prima diagnosi. Dopo 6 mesi di trattamento, risposta citogenetica maggiore è stata documentata nel 73,3% dei casi. Sulla base dei risultati di questo studio, gli Autori raccomanda-

no una dose giornaliera di imatinib di 400 mg e di interferone peghilato di 0,25 μ g/kg²².

Nel complesso i risultati suggeriscono la fattibilità di un'associazione di interferone ed imatinib ma una risposta definitiva potrà essere ottenuta solo da studi prospettici randomizzati.

Imatinib + Ara-C

Studi *in vitro* hanno dimostrato un effetto antiproliferativo sinergico ed additivo della combinazione di imatinib e Ara-C²³. Uno studio di fase I con imatinib e basse dosi di Ara-C è stato condotto su 22 pazienti con LMC resistenti all'interferone²⁴. In questo studio la massima dose giornaliera tollerata è stata di 400 mg di imatinib e 20 mg/m² di Ara-C per due settimane/mese. Con un follow-up medio di 300 giorni, risposta ematologica completa è stata documentata nell'86% dei pazienti e risposta citogenetica maggiore nel 32%.

Uno studio di fase II che utilizzava analoghi dosaggi di imatinib ed Ara-C è stato condotto in Francia: di 30 pazienti con LMC in fase cronica ed in prima diagnosi, l'80% ha ottenuto una risposta citogenetica maggiore¹⁶. Sulla base di questi risultati dosi più elevate di imatinib e combinazioni di imatinib con interferone e Ara-C saranno confrontati in uno studio prospettico randomizzato di fase III (SPIRIT Study).

Imatinib nei tumori stromali gastrointestinali

I tumori stromali gastrointestinali sono neoplasie mesenchimali correlate alle cellule interstiziali di Cajal del plesso mienterico, con le quali condividono alcuni marker di differenziazione. In particolare, in quasi tutti i casi è espresso il recettore KIT transmembrana, che è il prodotto proteico del proto-oncogene KIT e spesso anche il CD34, elementi che caratterizzano i progenitori cellulari emopoietici²⁵. L'attivazione dei segnali KIT-correlati porta ad una incontrollata proliferazione cellulare e ad una resistenza all'apoptosi²⁶.

Complessivamente circa il 70% dei tumori stromali gastrointestinali ha sede nello stomaco, il 20% nel piccolo intestino ed il 10% nell'esofago, nel colon o nel retto. I casi non trattabili con chirurgia radicale, in funzione anche della spiccata resistenza ai trattamenti chemioterapici e radioterapici, portano inevitabilmente a morte i pazienti. Le mediane di sopravvivenza sono all'incirca 20 mesi e solo 9-12 mesi in corso di recidiva²⁵.

La storia dello sviluppo clinico di imatinib nei tumori stromali dello stomaco è molto recente. Joensuu et al nel 2001 hanno pubblicato il caso clinico di un paziente con tumore stromale gastrointestinale che otteneva

Tabella 4. Risposta all'imatinib in pazienti con tumore stromale gastrointestinale in fase avanzata.

	Imatinib 400 mg/die (n=73)	Imatinib 600 mg/die (n=74)
Risposta Completa	0	0
Risposta Parziale	36%	43%
Malattia Stabile	23%	18%
Malattia Progressiva	12%	8%
Non Valutabili	2%	5%

una risposta completa dopo terapia con imatinib alla dose di 400 mg/die²⁷. In un trial Europeo, che includeva 36 pazienti, imatinib (300 e 1.000 mg/die) ha inibito la crescita neoplastica in 32 pazienti, mentre in altri 19 è stata registrata una riduzione della massa neoplastica >50%²⁸. Sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio multicentrico di fase II che includeva 147 pazienti con tumori stromali gastrointestinali. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 400 o 600 mg/die di imatinib: dopo un follow-up di oltre 9 mesi, 79 pazienti (53,7%) hanno manifestato una risposta parziale e 41 (27,9%) pazienti una condizione di malattia stabile (tabella 4).

Le curve relative alla sopravvivenza globale ed al tempo al fallimento (TTF) sono rappresentate nella figura 3.

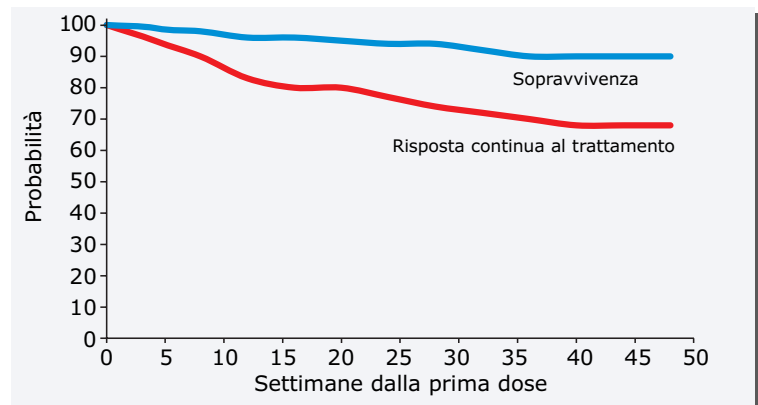
Una precoce resistenza alla l'imatinib è stata osservata in 20 pazienti (13,6%). In genere la terapia è stata ben tollerata con effetti tossici modesti per entrambi i dosaggi utilizzati²⁹. Globalmente, i risultati di questo studio suggeriscono una significativa efficacia di imatinib nei tumori stromali gastrointestinali; tuttavia, nel 5% dei casi si è registrata resistenza entro i primi due mesi, mentre in altro sottogruppo di pazienti a distanza di alcuni mesi. I meccanismi molecolari che sottendono all'induzione di resistenze all'imatinib sono alquanto differenti.

Mutazioni in ciascuno dei numerosi esoni possono essere responsabili dell'attivazione tirosino-chinasica del recettore KIT. Accurati studi molecolari sono di fatto necessari per sviluppare appropriate strategie che mirino alla prevenzione o al superamento della resistenza all'imatinib²⁹.

Predittori di risposta al trattamento

Allo stato attuale la ricerca clinica è impegnata sull'importante aspetto relativo all'individuazione di marcatori clinici e biologici predittivi di risposta ad imatinib. Heinrich et al hanno correlato i siti di mutazione dell'oncogene KIT con la risposta alla terapia con imatinib in 21 pazienti con tumore stromale gastrointestinale in fase avanzata³⁰. I pazienti con mutazione

nell'esone 11 di KIT avevano una percentuale significativamente più elevata di risposte (72%) rispetto ai pazienti i cui tumori avevano una mutazione sull'esone 9 (31,6%) o a quelli nei quali non era possibile evidenziare alcune mutazioni (11,8%). In considerazione del fatto che la necrosi tumorale e la degenerazione ialina possono rendere difficile la valutazione precoce basata su indagini radiologiche, metodiche di valutazione della risposta più sofisticate si rendono necessarie. Van den Abbeele et al hanno valutato la sensibilità della F8-FDG-PET (PET) come fattore predittivo di risposta³¹. La diminuzione dei valori standardizzati di captazione ad un livello minore di 2 entro 40 giorni dall'inizio della terapia con imatinib è risultata correlata ad una migliore risposta a lungo termine. Joensuu et al³²

Figura 3. Kaplan-Meier analisi riferita alla sopravvivenza globale ed al tempo al fallimento dopo terapia con imatinib (Modificata da Demetri 2002²⁹).

hanno valutato in modo seriato i livelli sierici di VEGF, β -FGF, KIT solubile e Stem Cell Factor (SCF) solubile in 75 pazienti trattati con imatinib. I pazienti responsivi presentavano una significativa riduzione dei livelli di VEGF, β -FGF e KIT solubile. In contrasto, nessuna variazione dei livelli solubili di SCF è stata osservata.

In considerazione del fatto che l'imatinib è efficace in pazienti con malattia avanzata, sembrerebbe logico andare a testare la sua attività prima o subito dopo la resezione chirurgica nel tentativo di eradicare le micrometastasi ed aumentare il potenziale di cura. Almeno 3 gruppi cooperativi stanno allo stato testando questa ipotesi. Nel giugno 2001, l'American College of Surgeons Oncology Group ha attivato uno studio di fase II di terapia adiuvante con imatinib (400 mg/die per un anno) in pazienti con tumore stromale gastrointestinale definiti ad alto rischio di recidiva sulla base di massa neoplastica iniziale >10 cm o presentazione multifocale. Un secondo trial, sempre dell'American College of Surgeons Oncology Group, assegna a random pazienti con tumore stromale gastrointestinale completamente resecati a terapia con imatinib (400 mg/die per un anno) o placebo. Il Radiation Therapy Oncology Group tratta i tumori stromali gastrointestinali potenzialmente reseccabili con imatinib (600 mg/die) per 4 settime-

ne con la finalità di valutarne l'efficacia come trattamento neoadiuvante³³.

Imatinib in altri tipi di leucemia o tumori solidi

Oltre che nei tumori stromali gastrointestinali, c-kit è espresso in una varietà di neoplasie umane che includono il neuroblastoma, le neoplasie mastocitarie, i tumori polmonari, della mammella e le leucemie mieloidi acute⁷. Recentemente, Apperley et al³⁴ hanno riportato un piccolo ma interessante gruppo di pazienti con malattia mieloproliferativa che mostravano una costitutiva attivazione del Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta (PDGFRB) che codifica per un recettore tirosino-chinasico. Il gene è localizzato sul cromosoma 5q33 e la sua attivazione è generalmente causata da una t(5;12)(q33;p13) associata con la formazione di un gene di fusione ETV6-PDGFRB. In quattro pazienti con malattia mieloproliferativa cronica e t(5;12) trattati con imatinib si è registrata una risposta ematologia completa ed in 3 pazienti portatori del gene di fusione ETV6-PDGFRB è stato possibile osservare la riduzione dei livelli del trascritto.

Il gene di fusione PDGFRB è stato dimostrato essere critico nei processi di progressione neoplastica dei pazienti con leucemia mielo-monocitica cronica

(LMMCr). In un caso di LMMCr in progressione dopo trapianto di midollo, una risposta clinica e molecolare è stata ottenuta dopo terapia con imatinib³⁵.

Questi risultati suggeriscono che l'imatinib può rappresentare una terapia efficace nei confronti di alcuni sottogruppi di pazienti con malattie mieloproliferative associate a t(5;12) e LMMCr nelle quali sia presente il gene di fusione PDGFRB.

Conclusioni

In conclusione, l'imatinib rappresenta un approccio terapeutico efficace nei confronti di pazienti con LMC in fase cronica ed in pazienti con tumore stromale gastrointestinale. Imatinib ha una limitata attività nei confronti dei pazienti con LMC in fase blastica e nella leucemia linfoblastica acuta in recidiva, condizioni resistenti ai trattamenti chemioterapici ed anche al trapianto di midollo allogenico. Trial in corso saranno presto in grado di definire la reale attività di imatinib nei confronti della leucemia acuta mieloide e dei tumori solidi che esprimono il recettore per il PDGF o il c-kit. L'efficacia terapeutica di imatinib in combinazione con altri agenti costituisce un ulteriore interessante campo di attività. In ogni caso imatinib, con le sue implicazioni biologiche, ha certamente modificato uno dei paradigmi della terapia anti-neoplastica. **TIM**

Bibliografia

1. **Sawyers CL.** Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340:1330-1340.
2. **Goldman JM, Druker BJ.** Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001; 98:2039-2042.
3. **The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia.** Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 330:820-825.
4. **Chronic Myeloid Leukemia Trialists Collaborative Group.** Interferon-alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1616-1620.
5. **Guilhot F, Chastang G, Machallet M, et al.** Interferon-alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1997; 337:223-229.
6. **Deininger MW, Goldman IM,**

- Melo JV.** The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96:3343-3356.
7. **Savage DG, Antman KH.** Imatinib mesylate- A new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346:683-693.
 8. **Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al.** Effect of a selective inhibitor of the ABE tyrosine Kinase on the growth of Bcr/Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2:561-566.
 9. **Beran M, Cao X, Estrov Z.** Selective inhibitor of cell proliferation and Bcr/Abl phosphorylation in acute lymphoblastic leukemia cells expressing Mr 190.000 Bcr/Abl protein by a tyrosine Kinase inhibitor (CGP-57148). *Clin Cancer Res* 1998; 4:1661-1672.
 10. **Druker BJ, Talpaz M, Resta DI, et al.** Efficacy and safety of specific inhibitor of the Bcr/Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344:1031-1037.
 11. **Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al.** Activity of a specific inhibitor of the Bcr/Abl tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344:1038-1042.
 12. **Kantarjian H, Sawyers C, Hochhans H, et al.** Haematological and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346:645-652.
 13. **Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al.** Gleevec: An active drug in patients with Ph- 1+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase-updated results of a phase II study. *Blood* 2001; 98:845a.
 14. **Sawyers CL, Hochhans A, Feldman F, et al.** Gleevec (imatinib) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in myeloid blast crisis: updated results of a phase II study. *Blood* 2001; 98:845a.
 15. **Larson A, et al.** Imatinib (Gleevec) as initial therapy for patients with newly diagnosed Ph 1 CML: Result of a randomized phase III study *vs* Interferon-alfa + Cytarabine. *Blood* 2002, 100(Suppl 1):4a.
 16. **Druker BJ, O'Brien SG, Cortes J, et al.** Chronic myelogenous leukemia. *Hematology* 2002:111-124.
 17. **Gambacorti-Passerini CB, Gunby RH, Piazza R, et al.** Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Ph- 1+ leukemias. *Lancet Oncol* 2003; 4:75-85.
 18. **Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al.** Imatinib induces durable hematological and cytogenetic responses in patients with accelerated phases chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99:1928-1937.
 19. **Sawyers CL, Hochhans A, Feldman F, et al.** Imatinib induces durable hematological and cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia in blast crisis: results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99:3530-3539.
 20. **Kantarjian H, Jorge C, O'Brien S, et al.** High rate of early major and complete cytogenetic responses with imatinib mesylate therapy given at 400 mg a 800 mg orally daily in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome – positive chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Poc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:261a.
 21. **O'Dwyer ME, Mauro MI, Kuyl J, et al.** Preliminary evolution of the combination of imatinib mesylate (Gleevec) in combination with low dose interferon-alfa for the treatment of chronic phase CML. *Blood* 2001; 98:846a.
 22. **O'Brien SG, Vallance SE, Craddock C, et al, The UR PISCES Group.** PEG Intron and STI 571 combination evolution study (PISCES) in chronic phase CML. *Blood* 2001; 98:846a.
 23. **Topaly I, Zeller WI, Fruehauf S.** Synergistic activity of the new ABL-specific tyrosine kinase inhibitor STI 571 and chemotherapeutic drugs on Bcr/Abl-positive CML cells. *Leukemia* 2001; 15:342-347.
 24. **Druker B, Kantarjian H, Talpaz M, et al.** A phase I study of the combination of Gleevec (imatinib mesylate) with low dose Ara-C. *Blood* 2001; 98:845a.
 25. **Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota I.** Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30:1213-1220.
 26. **Lux M, Rubin BP, Biase TL, et al.** Kit extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000; 156:791-795.
 27. **Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al.** Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI 571 in a patients with metastatic gastrointestinal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344:1052-1056.
 28. **Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al.** Safety and efficacy of imatinib (STI 571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001; 358:1421-1423.
 29. **Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, et al.** Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347:472-480.
 30. **Heinrich MC, Corless CL, Blanke C, et al.** KIT mutational status predicts clinical response to STI571 in patients with metastatic GISTs. *J Clin Oncol* 2002; 21:2a.
 31. **Van den Abbele AD, Badawi RD, Cliche JP, et al.** 18F-FDG-PET predicts response to imatinib in patients with advanced GIST. *J Clin Oncol* 2002; 21:403a.
 32. **Joensuu H, Krause A, Demetri GD, et al.** GIST patients who respond to imatinib show marked decline of circulating levels of VEGF, KIT, and b-FGF but not stem cell factor (SCF) levels. *J Clin Oncol* 2002; 21:139a.
 33. **Blanke CD.** Therapeutic options for gastrointestinal stromal tumors. *Am Soc Clin Oncol* 2003; 266-272.
 34. **Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al.** Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *N Engl J Med* 2002; 347:481-487.
 35. **Magnusson MK, Meade KE, Nakamura R, et al.** Activity of STI 571 in chronic myelomonocytic leukemia with a platelet-derived growth factor beta receptor fusion oncogene. *Blood* 2002; 100:1088-1091.