

Progressi nella Leucemia Acuta Mieloide



Francesco Lo Coco
Professore Ordinario
di Ematologia,
Università Tor Vergata, Roma

È ancora una malattia assai temibile, certamente da decifrare meglio e contro la quale dobbiamo trovare armi più efficaci. Ma negli ultimissimi anni abbiamo imparato davvero molte cose grazie alla ricerca su questa leucemia. Oggi possiamo affermare che siamo in grado di riconoscere molto meglio questo nemico e che possiamo combatterlo con armi più raffinate e che ci offrono maggiori possibilità di successo. E tutto è avvenuto nel giro di pochissimi anni!

La malattia di cui parliamo è la leucemia acuta mieloide (o LAM), una delle più frequenti forme leucemiche. Ogni anno si stima che vengano diagnosticati in Italia circa 3000 nuovi casi di LAM. Questa leucemia può insorgere in ogni età della vita ma la frequenza aumenta considerevolmente con il passare degli anni, essendo l'età mediana dei pazienti con nuova diagnosi intorno ai 65-70 anni. La distribuzione e la frequenza delle LAM può variare in diverse aree geografiche. Più frequentemente essa viene diagnosticata in soggetti che non hanno una storia antecedente di patologie neoplastiche, ma sappiamo anche che la malattia può svilupparsi in pazienti trattati con chemio e/o radioterapia dopo un tumore primario, oppure ancora può rappresentare la evoluzione di altre patologie del midollo osseo (ad esempio la mielodisplasia).

La LAM prende origine da una cellula staminale del midollo osseo in cui la trasformazione neoplastica altera i meccanismi che

regolano la proliferazione ed il differenziamento normale dei globuli bianchi. Ne consegue un accumulo, nel midollo osseo e poi nel sangue, di cellule leucemiche che proliferano in maniera incontrollata. Tali cellule sono totalmente o parzialmente incapaci di dare origine ad elementi maturi (i granulociti). Poiché le cellule maligne si espandono a scapito delle altre cellule del midollo, si avrà anche una scarsa o ridotta produzione di precursori delle piastrine e dei globuli rossi. Le conseguenze di questa proliferazione incontrollata saranno dunque anemia, aumentato rischio emorragico e una maggiore suscettibilità alle infezioni.

La terapia standard adottata per decenni per combattere questa leucemia e che tuttora costituisce un caposaldo dell'approccio terapeutico, è lo schema che combina la chemioterapia tradizionale con - soprattutto nei pazienti più giovani - il trapianto di cellule staminali da un donatore compatibile (familiare o da registro). I risultati di questa strategia di cura sono buoni ma certamente non soddisfacenti. Infatti, soltanto circa un terzo dei pazienti affetti da LAM possono andare incontro a guarigione con questo approccio. Tale percentuale è maggiore nei pazienti al di sotto dei 60-65 anni (con guarigioni che si avvicinano al 50%-60% dei casi) mentre al di sopra di questa fascia di età i dati di sopravvivenza a lungo termine sono ancora molto scoraggianti, con sopravvivenza oltre i 5 anni che non supera il 15-20% dei casi.

Ebbene, negli anni più recenti, abbiamo assistito grazie ai progressi nella ricerca clinica e di laboratorio ad una importante evoluzione della terapia della LAM. Cosa è cambiato? In che modo si è progrediti per migliorare le terapie e dunque la prognosi dei nostri pazienti?

Per rispondere a queste domande bisogna innanzitutto considerare l'apporto fondamentale che è stato fornito dalla ricerca biologica di laboratorio, ed in particolare le nuove conoscenze sulla LAM che derivano dagli studi di biologia molecolare. Grazie anche all'avvento di tecnologie di ultima generazione, con la conseguente possibilità di sequenziare l'intero genoma della cellula leucemica, abbiamo imparato che la LAM è caratterizzata da molteplici anomalie del DNA. Queste a loro volta generano proteine abnormi che possono trovarsi in superficie (sulla membrana) o dentro

la cellula, e contro le quali sono state sviluppate nuove terapie "a bersaglio". I nuovi farmaci diretti contro queste proteine anomale non solo sono maggiormente efficaci, ma consentono anche di risparmiare tossicità in quanto le proteine anomale che vengono bersagliate generalmente non sono presenti nelle cellule normali. Bisogna però precisare che ad oggi, i nuovi farmaci bersaglio (o terapie "target") devono ancora essere utilizzati in combinazione con schemi chemioterapici convenzionali. In associazione alla chemioterapia, si è potuto dimostrare per almeno 4 nuove molecole recentemente approvate dagli enti regolatori in Europa e negli USA, che queste producono migliori risultati di sopravvivenza nei pazienti con LAM (vedi tabella). Altri farmaci che sono attualmente in fase avanzata di sperimentazione saranno sicuramente aggiunti presto alla lista

delle nuove "armi" approvate (e dunque riconosciute di provata efficacia e rimborsabili dal SSN). Come si è detto sopra, tutto è avvenuto nel giro di pochissimi anni. Infatti, i nuovi farmaci sono stati approvati negli anni 2017-2018, dopo quasi 20 anni di "stagnazione" nella terapia della LAM e cioè con l'ultimo farmaco approvato che risale al 2000!

È opportuno ricordare il contributo della ricerca italiana a questi progressi. Tra le più importanti scoperte scientifiche che hanno permesso una diagnostica moderna delle LAM, è doveroso ricordare quelle di ricercatori italiani come Brunangelo Falini (Università di Perugia) e Pier Giuseppe Pelicci (IEO, Milano) che hanno condotto le loro ricerche in collaborazione con il gruppo cooperativo italiano GIMEMA. In un lavoro di collaborazione internazionale coordinato in Italia dal GIMEMA, si è recentemente



dimostrato il beneficio clinico, per i pazienti affetti da LAM, di un farmaco bersaglio che inibisce un recettore di membrana (FLT3). In aggiunta alla chemioterapia convenzionale, questo farmaco (midostaurina) ha prodotto un prolungamento significativo nella sopravvivenza dei pazienti con LAM, ed in particolare per quelli che presentano specifiche mutazioni del recettore.

I risultati dello studio sono stati pubblicati nel 2017 sul New England Journal of Medicine, la più prestigiosa rivista medica del

mondo, ed hanno portato alla registrazione del farmaco sia negli USA che in Europa.

In conclusione, i progressi della ricerca di laboratorio e clinica hanno portato a risultati assai concreti e importanti per i nostri pazienti affetti da questa leucemia, con la disponibilità per alcune forme di farmaci innovativi e più efficaci. Gli sforzi dei ricercatori oggi proseguono, sulla scia di questi successi, al fine di identificare altri potenziali bersagli per terapie mirate e per migliorare i risultati attuali.

ALTRI FARMACI CHE SONO ATTUALMENTE IN FASE AVANZATA DI SPERIMENTAZIONE SARANNO SICURAMENTE AGGIUNTI PRESTO ALLA LISTA DELLE NUOVE “ARMI” APPROVATE.



NUOVI FARMACI APPROVATI PER LA LAM 2017

Farmaco	Indicazione
Midostaurina	LAM con mutazione del recettore FLT3, in combinazione con chemioterapia
Enasidenib	LAM refrattaria alla chemioterapia o in recidiva con mutazione IDH2
Vyxeos	LAM secondaria (therapy-related)
Mylotarg	LAM con espressione dell'antigene CD33