



Path to Cure **Il percorso verso la cura definitiva dalla LMC**

Prof. Giuseppe Saglio

*Direttore della Divisione di Ematologia e del Dipartimento di Medicina
dell'Ospedale San Luigi, Orbassano-Torino
Facoltà di Medicina San Luigi Gonzaga dell'Università di Torino*

L'introduzione degli inibitori della tirosinchinasi ha costituito una svolta fondamentale nel percorso verso la cura dei pazienti affetti da Leucemia Mieloide Cronica. In che modo è cambiata la prospettiva dei malati di LMC?

Con l'introduzione del primo inibitore della tirosinchinasi (imatinib) e, successivamente, all'ingresso in commercio degli inibitori di seconda generazione, il problema dei pazienti oggi si è spostato: dalla sopravvivenza si è passati a problematiche personali e sociali legate all'organizzazione della propria vita lavorativa e familiare.

Per i pazienti resistenti o intolleranti ad imatinib da qualche anno sono disponibili gli inibitori di seconda generazione dasatinib e nilotinib che grazie alla loro maggiore potenza nell'inibire l'attività tirosin-chinasica dell'oncogene Bcr-abl, la causa della LMC, sono in grado di superare almeno una parte dei meccanismi che determinano la resistenza all'imatinib, in primis le mutazioni di Bcr-Abl. I farmaci sono stati recentemente approvati dall'EMA anche come trattamento in prima linea, dove hanno dimostrato di essere addirittura più efficaci dell'imatinib. Non solo perché inducono più risposte genetiche e molecolari, ma anche perché appaiono in grado di prevenire una parte delle progressioni (poche, circa il 6%, ma pericolose per la sopravvivenza del paziente) che si possono verificare nei primi due anni della terapia e perché inducono più remissioni molecolari complete, che, come è stato recentemente dimostrato, sono il primo passo verso la possibilità di smettere l'assunzione del farmaco (cura definitiva della leucemia).

Iniziativa realizzata



Grazie alle nuove terapie sono sempre di più i pazienti che sopravvivono alla malattia. Emerge il concetto del *Path to Cure*. Cosa vuol dire? Possiamo dire di essere più vicini alla cura definitiva dalla patologia?

Path to Cure è il nome di un nuovo ambizioso progetto della Novartis, nato sulla base dei risultati ottenuti nello studio ENESTnd, che paragona nilotinib (a due diversi dosaggi 300 mg o 400 mg due volte al giorno) con imatinib come terapia iniziale dei pazienti con LMC e dove si registra che nei primi due anni dall'inizio del trattamento addirittura un terzo dei pazienti trattati con nilotinib già ottiene la cosiddetta CMR (*Complete Molecular Remission*), vale a dire la apparente scomparsa del marcatore della leucemia dal sangue dei pazienti. Poiché sappiamo che la CMR è la porta che apre la possibilità di una reale guarigione dalla leucemia eliminando la necessità della continua assunzione del farmaco, questi risultati inducono non solo a sperare, ma anche a puntare al fatto che si possa davvero arrivare ad una effettiva e definitiva guarigione in una molto percentuale molto elevata di pazienti. Quanto elevata questa percentuale ancora non lo sappiamo, ma è chiaro che speriamo in quasi tutti e la sfida, che mi piacerebbe chiamare finale, ormai è aperta.

Riuscire a sospendere le cure e quindi ottenere una guarigione definitiva dalla malattia: è questo quindi il prossimo traguardo nel *Path to Cure*?

Finora abbiamo arginato i danni che la LMC poteva provocare e abbiamo salvato la vita dei pazienti, un traguardo senz'altro importante. Ora dobbiamo porci un obiettivo ancora più ambizioso: salvare pazienti senza che essi debbano dipendere dalla terapia a vita.

Il raggiungimento di questo traguardo è di fondamentale importanza per i pazienti e rappresenta anche un ovvio beneficio per il Sistema Sanitario. Con i progressi fin qui ottenuti dalla ricerca e dalla terapia, infatti, la sopravvivenza è diventata sempre più simile a quella della popolazione di controllo senza LMC e quindi, aumentando per fortuna il numero di pazienti che vivono con la malattia, aumentano e continueranno ad aumentare sempre più anche i costi globali del trattamento della malattia. Questo è senz'altro un successo incredibile, ma rappresenta anche una grande sfida organizzativa ed economica per il Sistema Sanitario Nazionale, che dovrà capire come ottenere il massimo spendendo possibilmente il minimo possibile.

L'introduzione del nilotinib come terapia di prima linea è un primo passo verso questo obiettivo poiché ormai sappiamo che una percentuale molto maggiore di pazienti ha raggiunto la CMR e sicuramente ancora di più saranno coloro che la raggiungeranno nel prossimo periodo di trattamento.

Da solo il nilotinib tuttavia quasi sicuramente non riuscirà a far raggiungere la CMR in tutti i pazienti e in un tempo ragionevole. In alcuni gruppi di pazienti, per indurre o anche solo per accelerare il processo, sarà quasi sicuramente necessario associare altri farmaci e, a questo riguardo, si guarda con particolare interesse a farmaci attivi sulle cosiddette "cellule staminali leucemiche". Molti ricercatori, in Italia e all'estero, stanno già lavorando a questo scopo e stanno testando alcuni di questi farmaci. Le strategie tuttavia verso la guarigione sono potenzialmente molteplici e bisognerà forse testarne diverse prima di poter essere certi di aver trovato la migliore. Il progetto *Path to Cure* potrebbe quindi richiedere qualche anno prima di dare concreti risultati, ma come allude il suo nome, dobbiamo davvero a questo punto puntare in alto e cercare di trovare il sentiero giusto per arrivare alla cura definitiva della LMC.