



La rivoluzione terapeutica della molecola studiata nelle Università di Portland e Milano Bicocca

Leucemia, successo in fieri

L'Italia coordina lo studio sulla durata della terapia - Guerra allo stigma

Dieci anni fa oltre metà dei pazienti erano morti entro due anni dalla diagnosi; oggi la sopravvivenza a 5 anni è del 97 per cento.

Si possono riassumere così i risultati ottenuti dall'utilizzo di "imatinib" nella terapia della Leucemia mieloide cronica (Lmc). Questa "rivoluzione terapeutica" riguarda circa 10 mila pazienti in Italia (e un milione in tutto il mondo), il cui numero è destinato a raddoppiare nei prossimi 10-15 anni.

Quando nel 1996 ricevetti una provetta contenente della polvere biancastra e un sigla "CGP57148B", mi aspettavo dei risultati, ma non avevo la minima idea di quanto quella piccola cosa avrebbe cambiato la mia vita e quella di decine di migliaia di pazienti.

Ne avevo parlato con un mio collega di Portland negli Stati Uniti, allora un oscuro ricercatore (ora candidato al Nobel) che aveva già intrapreso la via di studiare le caratteristiche. Non era la prima volta che ricevevo simili "spedizioni" di molecole che avrebbero dovuto essere attive e specifiche contro una proteina patologica chiamata Bcr/Abl, prodotta da un cromosoma altrettanto patologico (il famoso cromosoma Filadelfia che tutti i pazienti con questa malattia conoscono), e che da circa 10 anni era noto essere la causa della Lmc e di altre leucemie.

Però una volta provate in laboratorio si rivelavano inefficaci o tossiche e così la conoscenza della causa della loro malattia era di ben poco aiuto ai miei pazienti con Lmc.

Questa volta però i risultati furono diversi: tra il 1996 e il 1999, grazie al lavoro dei nostri due laboratori all'Università di Portland e a quella di Milano Bicocca (anche se allora lavoravo anche all'Istituto

Premiato l'approdo alla cronicità

Il 2 ottobre scorso a New York Brian Druker, docente della Oregon health and science university, ha ricevuto, insieme a Nicholas B. Lydon (in precedenza alla Novartis) e a Charles L. Sawyers (Memorial Sloan-Kettering cancer center) il Lasker-DeBaKey clinical medical research award per aver sviluppato, come spiega la motivazione, «terapie molecolari mirate che hanno trasformato la leucemia mieloide cronica (Lmc) da cancro mortale in una condizione cronica gestibile».

Le terapie alle quali si riferisce la motivazione sono quelle basate sulla molecola "imatinib", all'identificazione e all'isolamento della quale negli stessi anni, siamo all'inizio degli anni 2000, ha significativamente contribuito il gruppo di ricerca guidato dal professor Carlo Gambacorti-Passerini presso l'Università di Milano-Bicocca e l'Ospedale San Gerardo di Monza, autore dell'intervento che pubblichiamo in questa pagina.

In particolare, il gruppo di ricerca del professor Gambacorti-Passerini ha partecipato insieme a Druker allo sviluppo iniziale di questo farmaco e successivamente a tutti gli studi clinici iniziali che portarono alla registrazione a tempo di record dell'imatinib nel 2001. Il gruppo italiano ha identificato per primo il meccanismo attraverso il quale la molecola elimina le cellule leucemiche e ha individuato il primo meccanismo molecolare attraverso il quale le cellule leucemiche possono sviluppare resistenza all'imatinib.

tumori) a cui si era aggiunto successivamente quello di John Goldman (Londra), si realizzarono le condizioni sperimentali per portare in clinica questo farmaco, primo nel suo genere, e ideato per spegnere specificamente l'attività di Bcr/Abl. Ciò che i nostri tre laboratori scoprirono era che utilizzando questa molecola, prodotta dalla Ciba Geigy (poi divenuta Novartis) e nota come CGP57148B (poi rinominata imatinib) era possibile bloccare l'attività enzimatica di Bcr/Abl, e che questo trattamento induceva nelle cellule leucemiche l'arresto della crescita, l'induzione di morte cellulare (o apoptosi) e la possibilità di era-

dicare completamente cellule leucemiche inoculate in animali senza causare tossicità rilevanti. Questi studi, pubblicati tra il 1996 e il 1999 resero appunto possibile trattare i primi pazienti nel 1999.

Il resto avvenne tumultuosamente tra la fine del 1999 e il 2000. Migliaia di pazienti arrivarono da tutto il mondo alla ricerca di questo farmaco che in effetti ne salvò molti già allora, anche se nessun paziente era in fase iniziale di malattia (come avviene invece oggi) e l'esperienza clinica col farmaco era di necessità limitata.

Oggi si può tranquillamente affermare che almeno l'80 per cento dei nuovi pazienti con



Lmc allo specchio

- **Filadelfia (Ph):** è il nome del cromosoma patologico che viene generato dalla traslocazione tra i cromosomi 9 e 22
- **Bcr/Abl:** è il nome del gene ibrido che si forma nel cromosoma Ph quando parte del gene Abl si sposta dal cromosoma 9 e si fonde con parte del gene Bcr sul cromosoma 22. Questo gene codifica la proteina Bcr/Abl, che con la sua attività enzimatica abnorme causa la leucemia
- **1.000:** i nuovi casi di Lmc in Italia ogni anno (tre ogni giorno)
- **10.000:** i pazienti affetti da Lmc in Italia
- **1.000.000:** i pazienti affetti da Lmc nel mondo
- **40000 euro:** costo annuo attuale della terapia con Imatinib
- **2.000.000.000 euro:** vendite annuali di Imatinib

Lmc ottengono una risposta ottimale, con ricrescita del midollo osseo normale e un'aspettativa di vita del tutto simile alla popolazione generale. Il grosso punto interrogativo riguarda la durata della terapia: sarà necessario che i pazienti continuino per sempre la terapia (che costa attualmente 40 mila euro all'anno) o sarà possibile sospenderla? A questo interrogativo cerca di dare risposta uno studio globale, a coordinazione italiana, denominato Ilte (www.ilte-cml.org), che ha arruolato circa 1.000 pazienti in tutto il mondo e che valuta gli effetti a lungo termine della somministrazione di imatinib.

Un ultimo punto aperto ri-

guarda la minoranza di pazienti (che invece sono la maggioranza nell'altra leucemia causata dal cromosoma Filadelfia: la Leucemia Linfoblastica Acuta) che non ottengono o perdono una risposta ottimale con imatinib.

Anche qui i gruppi italiani hanno prodotto importanti contributi. In Italia infatti è stato scoperto nel 2000, nel mio laboratorio, il primo meccanismo che causa resistenza a imatinib e che consiste nell'amplificazione genica del gene Bcr/Abl (il secondo consistente in mutazioni sempre del gene Bcr/Abl fu scoperto da Sawyers nel 2001), mentre gruppi italiani appartenenti al

network Gimema (coordinato dal professor Bacarani di Bologna) furono coinvolti negli studi clinici con inibitori di seconda generazione (quali dasatinib e nilotinib) con i quali è possibile recuperare circa la metà dei pazienti non responsivi a imatinib.

Da ultimo è importante segnalare come molti problemi per i pazienti affetti da Lmc derivino oggi non dalla malattia ma dallo stigma sociale legato a essa e in particolare alla parola "leucemia".

Accade per esempio che a un paziente sia negato un pre-stito, o un trapianto di rene, a causa della diagnosi di Lmc, mentre è dimostrato che non vi è neppure una diminuzione dell'attesa di vita in questi pazienti.

Proprio per questo, a dieci anni esatti dal trattamento con imatinib del primo paziente in Italia (e in Europa), avvenuto presso l'Ospedale S. Gerardo di Monza si è tenuto recentemente presso il Teatrino di Corte della Villa Reale un convegno intitolato "Leucemia mieloide cronica: cosa è cambiato in dieci anni", per celebrare questi importanti risultati. Il convegno, indirizzato non a medici o a professionisti della salute, ma ai pazienti stessi, protagonisti primi di questa rivoluzione terapeutica, ha ospitato la prima riunione dell'Associazione italiana pazienti Lmc (Aip-Lmc) nata per iniziativa di un gruppo di pazienti e determinata a sostenere sia la ricerca scientifica che i problemi dei pazienti stessi, i quali, paradossalmente, originano a volte proprio dai risultati così positivi ottenuti con imatinib.

Carlo Gambacorti-Passerini
Docente di Medicina interna della facoltà di Medicina e chirurgia dell'Università di Milano-Bicocca

CONGRESSO AIPO

Pneumologia: tanti bisogni e poca attenzione

Si sono conclusi il 5 dicembre a Milano il 40° congresso dell'Associazione italiana pneumologi ospedalieri (Aipo) e il 10° congresso dell'Unione italiana per la pneumologia. L'appuntamento, nell'Anno del respiro, è stato dedicato a «Certezze scientifiche e criticità organizzative». Le certezze scientifiche in ambito pneumologico spesso non riescono a tradursi in programmi operativi concreti e in modelli organizzativi efficienti. L'analisi delle criticità attuali e delle variabili in gioco nel determinarle rappresenta quindi un argomento di riflessione importante per il rilancio a tutto campo di questa specialità.

A fronte di evidenze consolidate, non possiamo che rilevare resistenze e ritardi del sistema nell'adeguarsi alle nuove esigenze assistenziali della pneumologia. Alcune particolarmente pesanti perché riferite a malattie di massa: la sola Bpco colpisce dal 5 al 10% della popolazione (non vi sono numeri certi perché è tutt'oggi sottodiagnosticata e sottostimata) con un trend in crescita, come da anni sottolineato dal-

l'Oms. Il Piano sanitario 2006-2008 ha recepito per la prima volta le patologie respiratorie come grande capitolo di attenzione, con l'obiettivo di razionalizzare il sistema e concentrare l'offerta ospedaliera di alta specialità nelle strutture meglio attrezzate, in un'ottica di rete ospedale-territorio. Gli ambiti di intervento prioritari individuati sono stati la terapia intensiva respiratoria, la pneumologia interventistica e i laboratori per i disturbi respiratori sonno-correlati.

Ma che è successo in questi due anni? Sul piano pratico, poco o comunque non abbastanza. La terapia intensiva respiratoria è necessaria sia per assicurare la miglior assistenza al malato che per alleggerire il sistema delle terapie intensive generali da pazienti altamente critici. Un censimento Aipo del 2007 ha rilevato che in dieci anni l'incremento di strutture dotate di questo reparto è passato dalle 26 del 1996 alle 45 del 2007. Ma queste 45 garan-

tiscono solo 250 posti letto a fronte dei 600 necessari in Italia. E la distribuzione geografica non è omogenea: restano zone del Paese di fatto sguamite, con il Sud particolarmente penalizzato.

La pneumologia interventistica è abbastanza diffusa sul territorio, ma ancora insufficiente e a volte affidata ad altre figure professionali. Lo pneumologo si sta sempre più appropriando di queste tecniche: da un'indagine Aipo risulta a esempio che oggi è questo specialista a eseguire il 32% delle toracoscopie e le unità operative che si occupano di pneumologia interventistica sono più che raddoppiate (dal 25% del 1995 al 53% del 2000). Ma, in un'organizzazione ideale, dovrebbero raggiungere la totalità.

L'ultima area di attenzione individuata, i laboratori per i disturbi respiratori sonno-correlati, rappresenta quella di maggiore criticità. Si stima che siano circa 1,6 milioni gli italiani affetti da questi problemi (la

prevalenza è del 2% nelle donne e del 4% negli uomini). Le ricadute cliniche e sociali sono particolarmente rilevanti: in chi ne soffre il rischio di ictus aumenta di 3,8 volte, quello di ipertensione di 2,5, quello di diabete raddoppia. Questi disturbi rappresentano inoltre la principale causa medica di sonnolenza, responsabile del 22% degli incidenti stradali. Uno studio condotto recentemente dall'Iss ha stimato che i costi direttamente riconducibili a questi eventi superano gli 800 milioni di euro. Ebbene, a fronte di questi dati, esistono oggi solo 160 strutture in grado di diagnosticare e trattare correttamente questi disturbi: ognuna dovrebbe seguire 10.000 pazienti. Una survey condotta in Toscana ha sottolineato che sono necessari 60 giorni per accedere alla prima visita, 300 per iniziare il trattamento. E stiamo parlando di una Regione fra le più attrezzate. Una situazione insostenibile, soprattutto perché il rimedio esiste: si tratta di un dispositivo

medico facilmente applicabile a domicilio, risolutivo nel lungo periodo ed economico (costa circa 300 euro).

Questa patologia ci pare quindi paradigmatica di come una migliore organizzazione del sistema possa tradursi immediatamente in guadagno di salute e risorse. I costi derivanti dalle patologie cardiovascolari e dall'infortunistica stradale e occupazionale superano infatti di gran lunga gli investimenti necessari a permettere una più celere e capillare individuazione e cura di questi disturbi.

L'obiettivo del nostro congresso nazionale, quindi, è stato di attirare l'attenzione su un settore in forte espansione ed evoluzione. Dopo il riconoscimento dell'area respiratoria come particolarmente vulnerabile, ci auguriamo che la Sanità pubblica sia più reattiva nel cogliere gli spunti offerti dai clinici e nell'adattare le strutture alle reali esigenze di salute del Paese.

Antonio Corrado
Presidente nazionale Aipo