



*Prof. Giovanni Martinelli: “La terapia cellulare ha cambiato le prospettive nei linfomi più aggressivi e nella leucemia linfoblastica acuta. Il nostro Paese al vertice nel mondo nelle sperimentazioni, ma sono ancora troppo poche le officine di produzione di queste armi innovative”. Prof. Claudio Cerchione: “Nel mieloma multiplo nuovi monoclonali colpiscono le cellule malate con la precisione di un laser”. A Roma la SOHO Italian Conference, che costruisce un ponte della ricerca con gli USA*



Roma, 25 ottobre 2022 - Oggi guarisce il 70% delle persone colpite da tumori del sangue. Quindici anni fa questa percentuale non superava il 30%. Un risultato molto importante, ottenuto grazie all'innovazione delle terapie, che non si ferma e vede l'Italia al vertice della ricerca. I tumori del sangue più frequenti sono i linfomi, le leucemie e il mieloma multiplo, che ogni anno nel nostro Paese fanno registrare circa 30mila nuovi casi.

Le frontiere più avanzate della ricerca sono costituite dalle CAR T, cioè dalla terapia cellulare, e dagli anticorpi bispecifici. Le CAR T sono oggi rimborsate e disponibili nel nostro Paese nei linfomi più

aggressivi e nella leucemia linfoblastica acuta, in pazienti già sottoposti a diverse linee di terapia e con un'aspettativa di vita molto breve in assenza di una terapia adeguata, pari a pochi mesi. Oggi il 60-70% della popolazione trattata con CAR T vive più di un anno.

Nel mieloma multiplo anticorpi monoclonali bispecifici sono in grado di colpire le cellule tumorali con estrema precisione, paragonabile a un laser. Nella leucemia mieloide acuta, che fino a pochi anni fa aveva una prognosi infausta soprattutto nei più anziani, armi sempre più selettive consentono di togliere il carburante alle cellule leucemiche.

Per costruire “un ponte della ricerca” fra Italia e Stati Uniti, fino al 26 ottobre a Roma si svolge la quarta edizione della SOHO Italy annual Conference. SOHO Italy è l'estensione italiana della “Society of Hematologic Oncology”, fondata negli Stati Uniti nel 2012 dai ricercatori del MD Anderson Cancer Center di Houston.



*Giovanni Martinelli e Claudio Cerchione*

“La terapia cellulare a base di CAR T ha favorito una rivoluzione epocale nella lotta contro i tumori del sangue - spiega Giovanni Martinelli, Direttore Scientifico dell’Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori ‘Dino Amadori’ – IRST IRCCS, Meldola - L’obiettivo è ‘risvegliare’ il sistema immunitario, che per troppo tempo ha tollerato la crescita del tumore. Nei linfomi aggressivi, come quello non Hodgkin, grazie alle CAR T il 40% dei pazienti guarisce con una singola infusione. E sono in corso studi promettenti per il loro utilizzo anche nel mieloma multiplo, nella leucemia linfoblastica acuta dell’anziano e nella leucemia mieloide acuta. Le CAR T si basano sui linfociti del paziente modificati geneticamente. Il procedimento è complesso e comprende varie fasi: dalla raccolta dei linfociti T dal sangue, alla loro ingegnerizzazione ed espansione in laboratori specializzati all’interno di bioreattori sterili, fino alla reinfusione nel paziente. Le cellule devono essere spedite negli Stati Uniti, dove si trovano i centri per il processo di ingegnerizzazione. In Italia si contano sulle dita di una mano le

istituzioni accademiche dotate di una officina di produzione di CAR T, decisamente troppo poche. Serve un cambio di passo per rendere disponibili queste armi innovative al maggior numero di pazienti”.

I Presidenti di SOHO Italy e coordinatori dell’evento sono, oltre al prof. Martinelli, Claudio Cerchione (Dirigente medico ricercatore della Divisione di Ematologia dell’IRST “Dino Amadori” IRCCS) e Hagop Kantarjian (Direttore del Leukemia Department del MD Anderson Cancer Center di Houston, Texas).

“Nel mieloma multiplo, che ha origine nel midollo osseo e colpisce ogni anno circa 5.750 persone in Italia, la sopravvivenza mediana è passata nell’ultimo ventennio da 36 mesi a circa 7 anni - spiega il prof. Claudio Cerchione - Oggi possiamo parlare di cronicizzazione della malattia grazie alla ricerca. Siamo in grado di trattare al meglio anche la malattia refrattaria e recidivata grazie all’immunoterapia. L’innovazione terapeutica è stata rappresentata dall’introduzione di farmaci con azione diretta verso le plasmacellule e il ‘microambiente midollare’, primi tra tutti gli immunomodulanti. Anche gli inibitori del proteasoma e gli anticorpi monoclonali hanno ulteriormente arricchito lo scenario terapeutico. Questi farmaci sono stati utilmente impiegati prima nei pazienti con malattia ricaduta-refrattaria e, successivamente, in quelli di nuova diagnosi, combinati in regimi chemo-free, privi di farmaci chemioterapici”.

“E la terapia del mieloma multiplo - continua il prof. Cerchione - sta cambiando profondamente, dopo gli ottimi risultati ottenuti con anticorpi monoclonali monospecifici (anti-CD38), che oggi si utilizzano fin dalla prima linea e che hanno rivoluzionato la storia della malattia rendendola cronica. Possiamo parlare di sequenza e di scelta di terapie, in base a parametri che includono anche la qualità di vita. Iniziamo a valutare la profondità di risposta anche nel paziente recidivato e refrattario, analizzando la malattia minima residua. E ci sono terapie utilizzabili anche a partire dalla quarta recidiva (anti-BCMA), con risultati importanti in termini di efficacia bilanciata, con una buona tollerabilità in pazienti che prima erano privi di opportunità terapeutiche. Oggi si stanno affacciando farmaci con meccanismi d’azione ancora più innovativi, cioè gli anticorpi bispecifici, che rappresentano la frontiera più estrema della medicina di precisione, in attesa di avere a disposizione anche nel nostro Paese le CAR-T. Stiamo raggiungendo importantissimi traguardi nel mieloma smoldering, dove individuare i pazienti ad alto rischio può permettere di frenare la progressione in mieloma multiplo”.

Sempre più precise anche le terapie nella leucemia mieloide acuta, che colpisce ogni anno oltre 3.000 persone in Italia, soprattutto anziani. “Questo tumore del sangue rappresenta il modello per eccellenza della medicina personalizzata - continua il prof. Martinelli - Da un lato, abbiamo a disposizione nuovi farmaci, il cui capostipite è l’inibitore di BCL2, una molecola prodotta dalle cellule tumorali leucemiche, che sono molto selettivi e possono essere utilizzati anche in combinazione con altre terapie. Dall’altro lato, è importante agire sui meccanismi metabolici togliendo il carburante, cioè il glucosio, alle cellule

malate. In questo modo, anche nei pazienti anziani, è possibile ottenere una lunga sopravvivenza libera da malattia e ridurre i costi a carico delle famiglie e del sistema sanitario”.

La storia delle terapie mirate è iniziata proprio dai tumori del sangue, in particolare dalla leucemia mieloide cronica, che ogni anno, in Italia, fa registrare circa 1.000 nuove diagnosi, soprattutto negli anziani. “In questa neoplasia ematologica, oltre 20 anni fa, è stata individuata per la prima volta una lesione genetica, che ha rappresentato il bersaglio della molecola capostipite delle terapie mirate, un inibitore della tirosin chinasi - spiega Giuseppe Saglio, Professore Emerito di Ematologia all’Università di Torino - La leucemia mieloide cronica costituisce, quindi, il vero e proprio paradigma delle terapie a bersaglio molecolare. Prima di queste molecole, le uniche alternative erano costituite dal trapianto di midollo, che richiede un donatore compatibile, e dall’interferone, a cui rispondeva meno del 20% dei pazienti. Con gli inibitori tirosin chinasi di prima e seconda generazione, lo scenario è cambiato e per questi pazienti l’aspettativa di vita è ottima”.

“Il 70% delle persone colpite da tumori del sangue guarisce oppure ottiene una remissione completa - afferma il prof. Martinelli - Talvolta non vi è completa eradicazione della malattia ma si ottiene una guarigione ‘funzionale’”.

“Questi pazienti si trovano in una condizione simile a quelli con ipertensione arteriosa o con diabete, devono cioè assumere una terapia quotidiana, ma possono condurre una vita normale - conclude il prof. Cerchione - ‘SOHO Italian Conference’ è un evento unico nel panorama del nostro Paese, in grado di promuovere il confronto fra ricercatori internazionali al più alto livello, con l’obiettivo di portare quanto prima le terapie innovative al letto del paziente”.