

B E N V E N U T A G A Z Z E T T A !

di Alfredo Falcone



Cara Lettrice, Caro Lettore, siamo lieti di presentarti la "Gazzetta del Polo", uno strumento di informazione sulle ultime scoperte della ricerca in Oncologia e sul nostro lavoro come ricercatori.

La ricerca scientifica è un aspetto fondamentale dell'attività di medici e ricercatori nella cura dei tumori. Forse non sai che anche la Fondazione ARCO cerca di contribuire attraverso vari progetti al miglioramento delle cure e delle prospettive dei pazienti oncologici. La Fondazione ARCO, ONLUS fondata nel 2004, è composta da medici e ricercatori che lavorano con l'obiettivo di ampliare le conoscenze sulle malattie tumorali per consentire il progresso scientifico dei trattamenti oncologici. Ogni giorno medici, infermieri e datamanager, che prestano la loro attività presso il Polo Oncologico, si dedicano a diversi progetti di ricerca con lo scopo di portare le scoperte scientifiche nella pratica clinica, al fine di migliorare le cure e la sopravvivenza dei nostri pazienti.

Sperando di aver fatto un piccolo passo in avanti per sensibilizzare tutti quanti sull'importanza della ricerca in tutto il suo complesso e articolato significato, ti auguro buona lettura! Grazie

FAKE NEWS

Il tumore "va a zucchero"?

di Marco Maria Germani



Tre elementi rendono una fake-news indistruttibile: primo, la spiegazione semplice di un problema complesso; secondo, una parvenza di scientificità; terzo, il nome di uno scienziato, possibilmente vissuto decenni prima e cui sia negato il contraddittorio, da associare alla fake-news.

Questi ingredienti sono perfettamente amalgamati e serviti nella fake-news sul cancro.

La più famosa in assoluto afferma che lo zucchero possa favorire la crescita del tumore, poiché è scientificamente provato che le cellule maligne "mangiano" lo zucchero più delle cellule sane. Non ci credi ancora? Chiedilo al tedesco Otto Heinrich Warburg, premio Nobel per la Medicina nel 1931, che ha individuato proprio nei carboidrati la principale fonte di energia delle cellule tumorali. Per questo, a decenni di distanza da questa scoperta, parliamo di "effetto Warburg" nel riferirci a questa particolare predilezione del cancro per lo zucchero. Se queste sono le premesse, perché ridurre i carboidrati nella dieta per bloccare la crescita delle cellule maligne sarebbe una fake-news? In fondo, non sono gli stessi scienziati ad affermare che il "tumore va a zucchero"?

Per sciogliere ogni dubbio dobbiamo verificare che il dato acquisito da Warburg in laboratorio si sia tradotto in un vantaggio concreto per i malati di cancro. In altre parole: esistono studi clinici rigorosi, fondati sulla scoperta di Warburg di dipendenza metabolica



dei tumori dallo zucchero, i quali abbiano dimostrato che ridurre l'apporto di carboidrati sia una strategia efficace nei pazienti oncologici? La risposta è NO.

Ad ormai quasi un secondo dalle ricerche dello scienziato tedesco non esiste uno studio che abbia confrontato con successo una dieta a basso apporto di zucchero, spesso definita come "chetogenica" perché fondata sui chetoni, molecole derivate dai grassi, rispetto a una dieta libera. Anche i farmaci disegnati appositamente per ridurre la dipendenza delle cellule tumorali dai carboidrati hanno tutti fallito nelle sperimentazioni umane.

Paradossalmente, utilizziamo molto più comunemente farmaci oncologici che recano l'iperglicemia come effetto collaterale: perfino il cortisone ad alte dosi somministriamo prima e dopo le chemioterapie come anti-nausea aumenta gli zuccheri nel sangue, ma ciò non pregiudica l'efficacia dei trattamenti, almeno allo stato attuale delle nostre conoscenze.

Allora tutto il lavoro di Warburg è da buttare? Assolutamente no. La tomografia elettronica a positroni, meglio nota come "PET", si basa proprio sull'effetto Warburg e viene utilizzata per i pazienti oncologici di tutto il mondo: un tracciante radioattivo legato allo zucchero viene somministrato in vena e raggiunge le cellule di tutto il corpo, buone e cattive. Saranno però le sole cellule tumorali a captare zucchero radioattivo sufficiente per essere tracciate dal macchinario, vista la loro avidità per i carboidrati.

Rimane da capire perché dopo tutto questo tempo non siamo ancora riusciti a sfruttare l'effetto Warburg a nostro vantaggio, per cui le diete a basso contenuto di zuccheri per curare il cancro sono una fake-news. Non esiste una sola risposta, ma decine di studi hanno mostrato che le cellule tumorali hanno una incredibile capacità di adattamento alle condizioni più variegata ed ostili: toglilo loro gli zuccheri e cominciano a mangiare grassi, toglilo loro i grassi e cominciano a mangiare proteine, toglilo loro tutto e cominciano a digerire parti di sé pur di sopravvivere, un meccanismo noto come "autofagia", dal greco autóphagos, ovvero "mangiare sé stessi". Altre ricerche hanno perfino svelato che le cellule maligne possono produrre da sé gli zuccheri necessari alla loro crescita, indipendentemente da quanti ne introduciamo con la dieta.

Ovviamente Warburg non poteva sapere nulla di tutto ciò, tanto erano limitate le conoscenze sulla biologia del cancro e le cure disponibili. Fosse ancora fra noi sarebbe stupido dal fatto che le più grandi conquiste della ricerca dopo di lui siano le nuove domande poste e ancora irrisolte, che non le risposte certe.

BRCA e CARCINOMA PROSTATICO: un ulteriore passo verso la medicina di precisione



di Enrico Sammarco

Nelle ultime decadi, la ricerca oncologica ha dedicato sempre maggiori sforzi alla caratterizzazione molecolare dei tumori, con lo scopo di offrire trattamenti più mirati ed efficaci. Il carcinoma prostatico non è rimasto fuori da questa incessante ricerca. Sempre maggior attenzione è stata dedicata infatti alle mutazioni a carico di alcuni geni: parliamo in particolare di BRCA 1 e 2 (i geni "Jolie"), le cui alterazioni si possono riscontrare anche in altri tumori (in particolare mammella, ovaio e pancreas). Le proteine prodotte a partire da questi geni con funzione di oncosoppressori svolgono un ruolo cruciale nei meccanismi di riparazione del DNA. In caso di mutazione, la proteina perde la capacità di correggere i danni del DNA (in particolare le cosiddette rotture a doppio filamento), che, accumulandosi, favoriscono lo sviluppo e la progressione della malattia.

Le mutazioni di BRCA si ritrovano in una percentuale variabile di casi di tumore prostatico, che va dallo 0,5 al 5%. Circa il 10% degli individui affetti da carcinoma della prostata metastatico presenta una mutazione germinale (cioè ereditata) a carico di uno dei numerosi geni implicati nella riparazione del DNA, e BRCA2 rappresenta tra essi quello più frequentemente coinvolto.

Particolare attenzione deve essere posta verso i pazienti che sviluppano la malattia prima dei 55-60 anni e che presentano casi di tumore della prostata, della mammella e dell'ovaio in famiglia: una valutazione genetica medica potrebbe indirizzare questi individui verso l'esecuzione del test per la ricerca della mutazione germinale di BRCA. Se si pren-

dono in considerazione anche le mutazioni somatiche (ovvero quelle non ereditate, ma verificatesi nelle cellule tumorali), la percentuale di pazienti con alterazioni a carico di BRCA e di altri geni coinvolti nel ruolo di riparatori del DNA sale ulteriormente. I pazienti con mutazione a carico di BRCA (in particolare BRCA 2) spesso presentano una malattia più aggressiva e a più elevata mortalità rispetto a coloro che non hanno questa mutazione.

Ma come sfruttare queste conoscenze per affinare il trattamento del carcinoma prostatico?

Negli ultimi anni, è salita alla ribalta una nuova classe di farmaci, i cosiddetti PARP-inibitori, largamente studiati in diverse patologie tumorali (oltre a prostata, anche mammella, ovaio e pancreas). Questi farmaci agiscono inibendo una proteina (nota appunto come PARP, Poli-ADP Ribosio Polimerasi) che consente alle cellule di riparare i danni a singolo filamento del DNA. La sua inibizione rende perciò le cellule BRCA mutate soggette ad accumulare danni al DNA, portandole alla morte.

Lo studio PROFOUND ha confermato il beneficio che i pazienti con mutazione di BRCA 1 e 2 possono ottenere da un trattamento con Olaparib, uno dei PARP inibitori più largamente studiati in oncologia. Lo studio ha coinvolto complessivamente 387 pazienti con tumore prostatico metastatico resistente alla castrazione e in progressione dopo un precedente trattamento ormonale di nuova generazione

(ovvero Abiraterone o Enzalutamide). Nel gruppo di pazienti con mutazione a carico di BRCA 1 o 2, Olaparib ha dimostrato di prolungare il controllo della malattia rispetto agli agenti ormonali di nuova generazione. Al recente congresso della Società Europea di Oncologia Medica, sono stati inoltre presentati i dati dell'analisi finale di questo studio, che hanno confermato come Olaparib sia in grado di prolungare la sopravvivenza globale in questa categoria di pazienti, con una buona tolleranza (tra gli effetti collaterali più frequenti si annovera l'anemia).

Sulla scorta di questi dati, nella primavera di quest'anno l'FDA, l'ente regolatorio statunitense, ha approvato l'utilizzo di Olaparib per questa popolazione di pazienti. In Europa, invece, l'approvazione per l'impiego di Olaparib nei pazienti con mutazione di BRCA è avvenuta più recentemente, nel corso delle ultime settimane. Attualmente, è inoltre attivo presso il nostro Polo Oncologico lo studio MAGNITUDE, intento a valutare l'efficacia di una combinazione di un nuovo agente ormonale (Abiraterone) e un PARP inibitore (Niraparib) nei pazienti con tumore prostatico metastatico resistente alla castrazione.

Nell'arco di poco tempo, pertanto, potremo disporre di nuove opzioni terapeutiche per una malattia frequente come il carcinoma prostatico, nella speranza di poter offrire un trattamento sempre più mirato ed efficace a questi pazienti.



Immunoterapia e carcinoma mammario: presente e futuro

di Irene Bargagna



Da alcuni anni sentiamo spesso parlare di immunoterapia in campo oncologico, e di come i farmaci che hanno come bersaglio l'attivazione del sistema immunitario permettano di ottenere ottimi risultati nel trattamento di alcune neoplasie come ad esempio il melanoma cutaneo o il tumore del polmone.

La ricerca scientifica ha recentemente dimostrato un ruolo importante dell'immunoterapia anche nell'ambito del carcinoma mammario, in particolare in uno specifico sottogruppo di tumori con determinate caratteristiche.

Ma come agiscono i farmaci immunoterapici?

Sappiamo che un sistema immunitario perfettamente funzionante dovrebbe essere in grado di riconoscere le cellule tumorali in quanto "diverse" rispetto alle cellule normali, e di scatenare una risposta contro il tumore con meccanismi simili a quelli con i quali difende il nostro organismo da virus e batteri. Purtroppo le cellule tumorali, nel tempo, possono acquisire la capacità di "mimetizzarsi" e di sfuggire quindi alla sorveglianza del sistema immunitario, ad esempio attraverso l'espressione di particolari molecole in superficie, i cosiddetti "checkpoint immunitari" (uno di questi è il PDL-1).

I farmaci immunoterapici sono anticorpi rivolti contro queste specifiche molecole allo scopo di ripristinare la capacità di alcune cellule del sistema immunitario (i linfociti T) di riconoscere e "aggreddire" le cellule neoplastiche.

Lo studio IMpassion 130, pubblicato sulla rivista *New England Journal of Medicine*, ha dimostrato infatti come

anche in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico triplo negativo, l'immunoterapia come opzione di terapia in prima linea rappresenti un'arma molto efficace.

Il tumore triplo negativo è un particolare sottotipo di neoplasia mammaria (circa un 15%) per il quale l'unica strategia terapeutica è sempre stata rappresentata dalla chemioterapia, a differenza del tumore ormonosensibile e HER2 positivo, dove è possibile sfruttare anche terapie "mirate" come quella "antiormonale" e "anti HER2".

Lo studio ha coinvolto circa 900 pazienti con tumore mammario metastatico triplo negativo in più di 40 Paesi e ha dimostrato che la terapia di I linea con Nab-Paclitaxel (un chemioterapico) associato ad un farmaco immunoterapico, Atezolizumab, migliora il controllo di malattia e soprattutto influisce positivamente sull'aspettativa di vita, rispetto alla sola chemioterapia. In particolare tutti questi vantaggi sono stati maggiormente evidenti nei tumori con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$.

Grazie a questi importanti risultati l'Agenzia Italiana del Farmaco ha recentemente approvato Atezolizumab in combinazione alla chemioterapia come prima linea di trattamento in pazienti con tumore triplo negativo metastatico con PD-L1 positivo.

Dopo il tumore triplo negativo, anche nel sottogruppo di pazienti con tumore mam-

mario HER2 positivo l'immunoterapia sta diventando oggetto di studio.

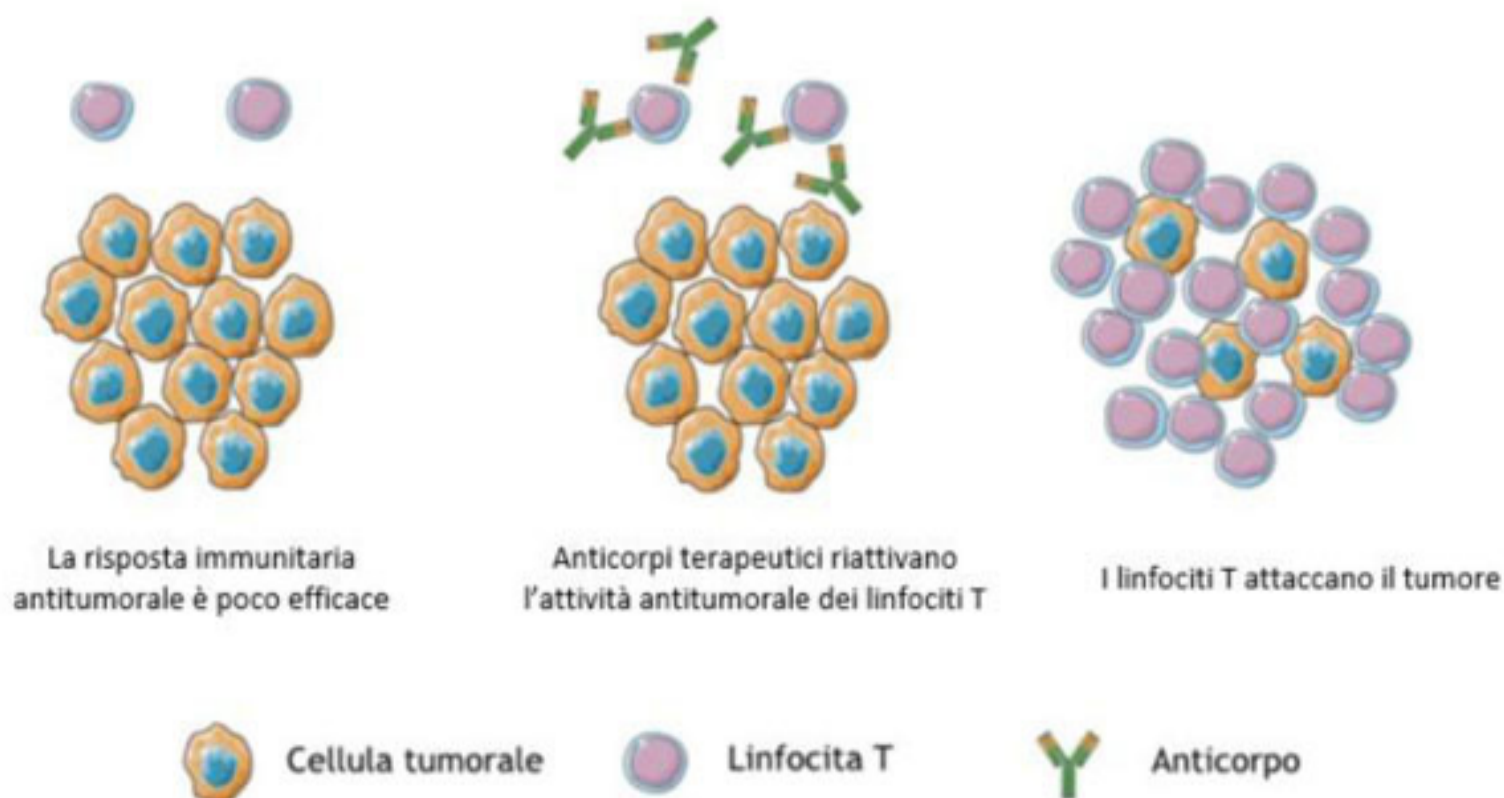
Al nostro Polo Oncologico è attivo lo studio APT-neo, rivolto a pazienti con malattia HER2 positiva localmente avanzata o in fase iniziale ma considerata ad alto rischio (per dimensione o per coinvolgimento dei linfonodi ascellari).

Le pazienti arruolate, prima di sottoporsi all'intervento chirurgico senologico, ricevono un trattamento combinato di chemioterapia, terapia anti HER2 (Trastuzumab e Pertuzumab) e, in 2 casi su 3, anche immunoterapia con Atezolizumab.

Lo studio è ancora attivo nella sua fase di arruolamento e ha come obiettivo primario quello di capire se le pazienti che ricevono immunoterapia, nel corso dei 5 anni successivi alla chirurgia, abbiano effettivamente un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia rispetto a quelle che non l'hanno ricevuta.

Un altro aspetto che vogliamo studiare è la percentuale di risposte patologiche complete (intese come la scomparsa definitiva del tumore all'intervento chirurgico), nelle pazienti che hanno ricevuto immunoterapia rispetto alle altre.

Con il tempo quindi, grazie agli studi di ricerca, l'immunoterapia potrebbe assumere un ruolo decisivo anche nel tumore HER2 positivo, in aggiunta al trattamento mirato contro la proteina HER2 che ad oggi resta la pietra miliare in questo ambito.



Mutazioni del gene BRCA nei pazienti con tumore del pancreas

di Valentina Massa



L'adenocarcinoma del pancreas, l'istotipo più frequente di tumore pancreatico, rappresenta circa il 3% di tutte le diagnosi di tumore in Italia. Nel 10% dei pazienti affetti da questa patologia è presente una storia familiare di neoplasia del pancreas, ed in alcuni di questi casi si può fare diagnosi di sindromi genetiche in grado di determinare un aumentato rischio di tumore pancreatico.

La mutazione germinale (ovvero un'alterazione del DNA presente di tutte le cellule del paziente) dei geni BRCA1 e 2 (Breast Related Cancer Antigens) rappresenta un possibile fattore di rischio ereditario per l'insorgenza di adenocarcinoma pancreatico ed è presente in circa il 7% dei pazienti affetti da questo tipo di neoplasia. Identificare tale mutazione determina importanti risvolti; in primo luogo per la scelta del trattamento del paziente affetto dal tumore del pancreas, ed in secondo luogo per l'attivazione di programmi di sorveglianza per i suoi familiari portatori della stessa mutazione.

In base ai risultati dello studio POLO, per i pazienti con tumore del pancreas metastatico che presentano la mutazione germinale di BRCA1 o 2 è disponibile una nuova opzione terapeutica, nell'ambito

di un programma di uso compassionevole. Questo farmaco, già approvato per il trattamento della patologia mammaria e ovarica BRCA-mutata, si chiama Olaparib e inibisce il funzionamento dell'enzima Poli-ADP-Ribosio-Polimerasi (PARP) necessario per la riparazione dei danni al DNA a singolo filamento.

Le cellule con la mutazione del gene BRCA presentano già di per sé un'alterazione dei sistemi di riparazione del DNA a doppio filamento; la coesistenza dell'incapacità di riparare i danni al DNA sia a singola (mediata dall'Olaparib) che a doppia (determinata dalla mutazione di BRCA) catena viene definita "letalità sintetica", ovvero la cellula tumorale viene uccisa dall'accumularsi di moltissime mutazioni del DNA che impediscono la produzione ed il funzionamento delle componenti che permettono alla cellula stessa di sopravvivere e replicarsi.

Tale farmaco ha dimostrato di raddoppiare la durata del controllo di malattia nei pazienti che erano stati sottoposti ad un trattamento chemioterapico con a base di sali di platino.

Come già detto, il riscontro di una mutazione di BRCA in pazienti con carcinoma pancreatico consente ai loro familiari sani di sottoporsi a consulenza genetica oncologica e al test BRCA. In caso di positività, i familiari sani potranno essere inseriti all'interno di percorsi di prevenzione primaria (volta a ridurre l'insorgenza della patologia tumorale) e secondaria

(con l'obiettivo di ottenere una diagnosi di malattia in fase precoce) dei tumori associati alla sindrome genetica (tumore mammario, ovarico, prostatico e pancreatico). Tuttavia, i dati ad ora disponibili non consentono di raccomandare un percorso di controlli clinico-strumentali per la diagnosi precoce del tumore del pancreas.

L'identificazione delle mutazioni a carico dei geni BRCA1 e 2 e i dati relativi all'uso dell'Olaparib rappresentano un promettente avanzamento nel trattamento di una neoplasia come quella pancreatico per la quale sono disponibili ancora pochi trattamenti e solo di tipo chemioterapico.



COME DONARE UNA FRECCIA AL NOSTRO ARCO:

ATTRAVERSO UN
BONIFICO

effettua un versamento sul conto corrente bancario presso l'Agenzia n.3 della Cassa di Risparmio di Lucca Pisa Livorno alle seguenti coordinate:

IBAN: IT47 0 05034 14023 00000229176

DESTINA IL TUO
5 PER MILLE

inserisci il codice fiscale **01691600504** nello spazio dedicato alla destinazione del 5 per mille dell'IRPEF sul modello 730, 740, UNICO e CUD. Sbarra la casella "**Finanziamento Ricerca Sanitaria**".