Nuovi orizzonti della ricerca in ambito oncologico

Il 15 aprile 2015 si è tenuta la Giornata della Ricerca dell'Istituto dei Tumori di Milano. Come ogni anno, si tratta di una giornata importante per tutta la ricerca in campo oncologico, perché è un'occasione preziosa per andare a vedere i ferventi processi "dietro le quinte" di un importantissimo centro di cura e ricerca in Italia, riconosciuto in tutto il mondo. In particolare quest'anno i riflettori sono stati puntati sui giovani, medici e ricercatori, che svolgono un ruolo sempre più importante all'interno dell'Istituto: sono loro che hanno illustrato le principali novità in ambito diagnostico e terapeutico, oggetto di ricerche ora in corso.

Anticipare la diagnosi del Ca del polmone

La diagnosi precoce del tumore del polmone rappresenta, come si sa, una sfida tuttora aperta, anche per la difficoltà, soprattutto nei fumatori, di discriminare i segnali rilevati con la TAC spirale. Uno studio condotto dall'Unità di Genomica Tumorale in collaborazione con le Unità di Chirurgia Toracica e Radiologia (*J Clin Oncol* 2014; 32: 768-73), ha dimostrato che un test sul sangue è in grado di ridurre significativamente la percentuale di falsi positivi ottenuti con la TAC spirale.
Spiega **Mattia Boeri**, Ricercatore all'Istituto Nazionale dei Tumori (INT): "Il test, basato sull'analisi di 24 microRNA circolanti, è in grado di ridurre il numero di falsi positivi della TAC spirale di più di 5 volte e ha una sensibilità e una specificità maggiori dell'80%".
La combinazione della TAC spirale con l'esame ematico, ora in corso di validazione nello studio bioMILD, individua i soggetti con aumentato rischio di tumore polmonare fino a due anni prima della diagnosi TAC spirale, e consente di identificare i tumori più aggressivi e a prognosi peggiore.

Attraverso il presente **QR-Code** è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Mattia Boeri

Ca della prostata e sorveglianza attiva

Com'è ormai noto, non in tutti i casi di carcinomi prostatici diagnosticati è necessario intervenire. Per evitare le conseguenze più spiacevoli, derivanti dalle terapie radicali standard, all'Istituto Nazionale dei Tumori viene proposta dal 2005 la "sorveglianza attiva" ai pazienti in classe di rischio basso e molto basso, con caratteristiche molto favorevoli e con un'evoluzione clinica molto lenta. Questo approccio è proposto dal Team Clinico Multidisciplinare della Prostate Cancer Unit diretta da Riccardo Valdagni, anche Direttore Programma Prostata e SC Radioterapia Oncologica.
All'INT il paziente viene valutato in modo multidisciplinare e riceve tutte le informazioni sulle diverse opzioni di cura da parte di più specialisti: è il paziente stesso a preferire la sorveglianza attiva rispetto a ricevere il consulto da parte di un unico specialista. I dati oggi a disposizione sono favorevoli a questo approccio.
Al fine di identificare i tipi di tumore della prostata che possono permettere l'inserimento dei pazienti in un protocollo di sorveglianza attiva, minimizzando al contempo il rischio del non trattamento, alcune ricerche svolte in Istituto stanno realizzando ulteriori indagini. Spiega **Paolo Gandellini**, biotecnolo-

go dell'Unità di Farmacologia Molecolare del Dipartimento di Oncologia Sperimentale e Medicina Molecolare: "Ci proponiamo di indagare a livello molecolare questa categoria di tumori per capire quali sono le alterazioni a livello dell'RNA o del DNA che essi portano rispetto a quelli clinicamente significativi ed eventualmente trovare dei marcatori nuovi, sempre di natura molecolare, che possano distinguere all'esordio di malattia le forme veramente indolenti rispetto a quelle che potranno manifestare un comportamento più aggressivo".

Attraverso il presente **QR-Code** è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Paolo Gandellini

Oltre la chemioterapia: i nuovi farmaci

In campo farmaceutico, la ricerca sui tumori sta vivendo un momento particolarmente vivace. Dei nuovi farmaci e nuovi approcci terapeutici, alcuni sono in studio all'INT.

Tumore del polmone

Dal 2005, nel trattamento delle neoplasie toraciche non a piccole cellule, si è assistito, grazie al sequenziamento del genoma, a una grande rivoluzione, grazie all'identificazione di alterazioni genetiche (es. EGFR, ALK, ROS1, ecc.), che, in linea teorica, rendono possibile curare ogni paziente con un farmaco specifico per l'alterazione genetica riscontrata. Le lesioni genetiche individuate sono prevalentemente nei pazienti non fumatori e per ora la scoperta ha dato la possibilità di curare il 15% dei pazienti con tumore del polmone. Per tutti gli altri, attualmente, è disponibile solo la chemioterapia. Con i dati su nivolumab, un immunoterapico anti PD-1, portato alla registrazione immediata da parte dell'FDA e i cui dati verranno presentati in modo esteso all'ASCO 2015, si segna virtualmente la fine della chemioterapia almeno per i pazienti con istologia squamocellulare, sostanzialmente fumatori. Con la dottoressa **Marina Garassino**, Responsabile SS Oncologia Medica Toraco-Polmonare, l'INT ha dato un fondamentale contributo a livello mondiale allo sviluppo di questa categoria di farmaci.

Tumori genitourinari

Il 2014 è stato un anno di svolta per il trattamento dei carcinomi della vescica e di quelli uroteliali in fase avanzata e metastatica, per cui non esistono, ad oggi, terapie standard internazionalmente riconosciute. Questo, grazie all'utilizzo dell'immunoterapia, in particolare degli anticorpi anti-PDL-1 e anti-PD-1. Sulla scorta dei dati ricavati dalla fase I, è stato condotto un importante studio di fase II (GO29293) a livello mondiale, in pazienti pre-trattati con l'anti-PDL-1 MPDL3280A, al quale la Fondazione INT (primo centro in Europa) ha partecipato con 19 pazienti arruolati in soli due mesi. I risultati finali sono in fase di pubblicazione, ma con ottime prospettive di conferma.

Altri studi sono in corso, all'INT, in particolare nelle neoplasie germinali e nell'ambito delle neoplasie genitourinarie rare come i carcinomi spinocellulari del pene.

Tumori ginecologici

Domenica Lorusso, della Ginecologia Oncologica, si occupa dello studio dei tumori ovarici, sempre nell'ottica di una maggior efficacia della cura fondata sulla personalizzazione: "La biologia molecolare ci ha aiutato a capire che abbiamo sbagliato per anni a considerare il tumore ovarico un unico tumore, mentre in realtà oggi sappiamo che sono almeno 5 tumori diversi con 5 prognosi differenti, comportamenti clinici e possibilità di rispondere alla chemioterapia. Questo apre il mondo dei tumori dell'ovaio a delle strategie di cura completamente diverse".
Negli ultimi anni l'UO di Ginecologia Oncologica ha dato un contributo importante alla ricerca clinica nazionale e internazionale qualificandosi come uno tra i "best recruiter centers" nei protocolli di sviluppo di nuovi farmaci tra cui antiangiogenetici e PARP-inibitori. Inoltre il reparto è al centro del coordinamento di molti trial disegnati e ideati in Istituto che coagu-

lano più di cento centri italiani nella realtà del gruppo MITO (Multicenter Italian Trialists in Ovarian Cancer) e diversi centri internazionali afferenti all'ENGOT (European Network of Gynecology Oncology Trials).
Anche la ricerca in campo chirurgico procede nella direzione della personalizzazione dell'approccio terapeutico: la mappatura dei linfonodi sentinella nelle pazienti con cancro dell'endometrio, associata a una particolare tecnica diagnostica basata sull'isteroscopia con indocianina, consente a molte pazienti di non subire la linfoadenectomia laddove i linfonodi non sono coinvolti dalla malattia. Negli stadi precoci dei tumori ginecologici, infine, all'INT si stanno sviluppando tecniche finalizzate non solo a migliorare la cura e le possibilità di guarigione delle pazienti, ma anche alla preservazione della qualità di vita (tecniche di isterectomia "reve sparing" finalizzata al mantenimento delle funzioni vescicali nelle pazienti operate per carcinoma della cervice) e alla conservazione della fertilità.

Attraverso il presente **QR-Code** è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Domenica Lorusso

Salvaguardare la funzionalità degli organi

Il trapianto di fegato è l'unico trapianto di un organo solido accettato nel mondo come strumento definitivo di cura di un tumore. Da vent'anni l'INT ha rilevanza mondiale nella ricerca su quest'opzione terapeutica, e i risultati del trapianto in Istituto sono ad oggi i migliori in Italia. Quando tuttavia il tumore del fegato non è operabile giocano un ruolo imprescindibile approcci alternativi d'avanguardia, sulla cui ricerca e definizione l'Istituto è in prima linea.
Il carcinoma epatocellulare rappresenta la terza causa di mortalità per cancro e la principale causa di morte tra i pazienti con cirrosi. Il giovane ricercatore **Carlo Sposito** è stato premiato per il suo lavoro nello studio di valutazione di sicurezza ed efficacia di un nuovo farmaco, sorafenib, nei pazienti con carcinoma epatocellulare ricorrente dopo trapianto di fegato.
Jorgelina Coppa, dirigente Medico ad alta specializzazione in Chirurgia Epatobiliopancreatica e Trapianto di Fegato, ha recentemente condotto uno studio sulla possibilità di intervento e trapianto anche in pazienti con tumori neuroendrocrini metastatici al fegato.

Sarcomi

La definizione di approcci innovativi, da affiancare alla chirurgia, è fondamentale anche nei sarcomi dei tessuti molli. **Alessandro Gronchi**, referente chirurgico della patologia dei sarcomi, illustra l'attività di ricerca che permette di studiare l'impatto della chirurgia insieme agli altri fattori patologici e biologici.
Il sarcoma è una patologia rara, che può colpire distretti anatomici molto diversi e che per questo richiede una *expertise* molto specifica. Gli arti sono la sede più frequente e tecnicamente problematica, per gli aspetti funzionali che possono limitare l'adeguatezza della chirurgia.
"Avere in questi anni messo a punto anche tecniche chirurgiche ricostruttive ha permesso di migliorare ulteriormente i risultati che si ottenevano in passato – spiega Gronchi. "Abbiamo messo a punto tecniche ricostruttive con trapianto di tendini, trapianto di nervi, ricostruzioni vascolari, che non sempre permettono di recuperare un funzione paragonabile a quella precedente all'intervento, ma che permettono una funzione adeguata a svolgere le attività normali".
Il retroperitoneo, la pelvi, il torace, il distretto cervico-facciale, sono sedi più rare e tecnicamente ancora più complesse per la presenza in esse di strutture vitali, che non possono essere sacrificate.
"Queste sono le sedi che richiedono una maggiore competenza e la necessità di riferire i pazienti a Centri specializzati" - sottolinea Gronchi.

Attraverso il presente **QR-Code** è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Alessandro Gronchi

Next Generation Sequencing per il mieloma multiplo

Ci sono tumori che cambiano di continuo, com'è il caso del mieloma multiplo, come anche dimostrato univocamente dagli studi condotti da **Niccolò Bolli**, ematologo, che si occupa della genomica dei tumori utilizzando tecniche di *Next Generation Sequencing* e approcci bioinformatici per ottenere informazioni sullo sviluppo della malattia e sull'evoluzione delle cellule nelle neoplasie ematologiche.
"Utilizzando il Next Generation Sequencing ho potuto catalogare le lesioni genomiche di questi tumori in pazienti differenti, sia alla diagnosi che alla recidiva dopo poli-chemioterapia. Quello che ho visto è che, pur essendo una malattia relativamente lenta, è molto dinamica e presenta un'evolutività già prima della diagnosi, o al momento della diagnosi, e ancora di più alla recidiva" - spiega Bolli, che aggiunge: "Il vantaggio di questa tecnica è quello di dare 'un nome e un cognome' ai cambiamenti che rileviamo alla recidiva, in modo da essere più incisivi con la chemioterapia".
Il dottor Bolli, che dopo anni di ricerca ad Harvard e a Cambridge, rientra ora in Italia, sta approfondendo i processi mutazionali delle cellule neoplastiche, con l'intento di comprendere in che modo si possano mettere a punto terapie più efficaci.

"Nuvole di ossigeno" per gli adolescenti

"Clouds of oxygen: adolescents with cancer tell their story in music" è il racconto del Progetto Giovani della Pediatria dell'Istituto Nazionale dei Tumori, pubblicato sulle pagine del Journal of Clinical Oncology (*J Clin Oncol 2015*; 33: 218-21). Sono le parole stesse dei pazienti che raccontano, in una vetrina internazionale, tra i risultati dei grandi protocolli clinici, il perché di un progetto speciale, dedicato ai giovani malati: un progetto che ha l'obiettivo di creare un nuovo modello di cura, che migliori gli aspetti clinici ma che insieme si avvalga anche di attività ludiche e culturali, per farsi carico non solo della malattia, ma della vita intera dei ragazzi che si sono ammalati.
Esiste anche una canzone, "'Nuvole di ossigeno' che - spiega **Andrea Ferrari**, oncologo pediatra e coordinatore del Progetto Giovani: "È la canzone scritta e cantata dai nostri ragazzi, pazienti della pediatria dell'INT di Milano, con l'aiuto di Faso, bassista di 'Elio e le Storie Tese': un mix di parole, ricordi, paure, speranze, inframmezzato ai rumori dell'ospedale… per dire con le parole dei ragazzi cosa vuol dire ammalarsi di tumore a 16 anni".
"Gli adolescenti sono pazienti speciali, che hanno bisogni particolari, sono pazienti che hanno bisogno di andare avanti nelle tappe evolutive della crescita, in un momento così delicato della crescita, in cui si trovano improvvisamente ad avere un tumore. È necessario gestire tutto questo, creare dei reparti dedicati ai pazienti adolescenti ed è quello che abbiamo fatto nel Progetto Giovani all'INT di Milano" - spiega ancora Ferrari.
Il Progetto Giovani prevede anche l'attenzione ad aspetti clinici essenziali, con progetti dedicati ai pazienti in questa età di mezzo, che sono fondamentali per migliorare le cure e le probabilità di guarigione, grazie a protocolli clinici per tutti i tumori che possono insorgere in questa fascia di età, cercando strumenti innovativi per ridurre il ritardo diagnostico, ottimizzare l'assistenza psicosociale, le misure di preservazione della fertilità, i percorsi di follow-up nell'ingresso degli adolescenti nel mondo dell'adulto. Il Progetto Giovani rappresenta un modello da esportare, la base di partenza per un ambizioso programma nazionale organizzato dalla SIAMO, Società Italiana Adolescenti con Malattie Onco-ematologiche, fondata proprio dal Dottor Ferrari, nato per affrontare in modo coordinato il problema della qualità della cura degli adolescenti ammalati di tumore.

Attraverso il presente **QR-Code** è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Niccolò Bolli

Attraverso il presente **QR-Code** è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Andrea Ferrari