

IEO

25 ANNI DI LOTTA AL CANCRO



“Lei può sostenere un progetto di alto profilo, che guardi all'Europa, che cammini al passo coi tempi. Il Paese ne ha bisogno”.

Con queste mie parole a Enrico Cuccia fu gettato il primo, piccolo seme dell'Istituto Europeo di Oncologia di Via Ripamonti a Milano, che è diventato poi la mia seconda casa.

Umberto Veronesi -

dal libro “Da bambino avevo un sogno”

Grazie Professore

da tutte le donne
e gli uomini dello IEO



IEO
Istituto Europeo
di Oncologia





Non è impresa facile condensare quanto lo IEO ha fatto in questi primi 25 anni della sua storia. Abbiamo voluto provarci, in primo luogo per un debito nei confronti di Umberto Veronesi, che ha fondato e diretto questo Istituto per i suoi primi 20 anni, indicando a tutti noi la giusta direzione da percorrere, ed anche per dare il meritato risalto a tutti i medici, infermieri, tecnici, e persone degli altri ruoli, che quotidianamente hanno cercato di portare avanti la nostra missione fondamentale: mettere al centro di tutto la cura della Persona, oltreché del Paziente, valutandola nella sua complessità e nelle sue aspettative. Abbiamo seguito la logica dei "Programmi" per patologia, una modalità organizzativa originale IEO, che rispecchia l'approccio multidisciplinare alla malattia e allo stesso tempo il principio di centralità della persona, come perno attorno al quale ruota la clinica e la ricerca. Speriamo che queste poche pagine rispondano all'obiettivo di illustrare i contributi più significativi alla lotta al cancro, che in soli venticinque anni, hanno reso l'Istituto Europeo di Oncologia una realtà clinico-scientifica riconosciuta internazionalmente.

Roberto Orecchia
Direttore Scientifico IEO

INDICE

Programma di senologia	6
Programma polmone	9
Programma dell'apparato digerente	11
Programma cervico-facciale	14
Programma emato-oncologia	17
Programma urologia e prostata	19
Programma ginecologia	21
Programma melanoma, sarcomi e tumori rari	23
Dipartimento di oncologia sperimentale	25
Altri programmi	27
Ringraziamenti	30

Programma di senologia

Nel 1994, per merito degli studi condotti da Umberto Veronesi, fu introdotta in IEO la quadrantectomia, seguita da un ciclo di radioterapia, quale trattamento standard per i tumori mammari di piccole dimensioni, fino a 2,5 cm nel loro massimo diametro. Questa decisione rappresentò l'applicazione nella pratica clinica del concetto, tanto caro al Professore, del "minimo trattamento efficace", vale a dire di poter garantire identiche probabilità di guarigione alle pazienti, ma senza provocare nelle stesse gravi conseguenze fisiche o psichiche. Da allora, la conservazione della mammella è diventata la terapia di elezione in tutto il mondo.

Successivamente, dando seguito alla stessa filosofia di cura, furono studiate e poi introdotte nella pratica clinica anche la biopsia del linfonodo sentinella e la radioterapia intraoperatoria (ELIOT), confermando la posizione di eccellenza che ha portato l'IEO all'attenzione della comunità scientifica internazionale. L'utilizzo della biopsia sul linfonodo sentinella cambiò completamente il concetto sulla necessità di praticare, sempre e comunque, uno svuotamento del cavo ascellare, la cosiddetta dissezione. Questo risultato fu reso possibile dallo sviluppo, da parte della Medicina Nucleare, di una nuova tecnica di linfoscintigrafia, grazie alla quale era possibile identificare il primo linfonodo da esaminare, utilizzando particelle radioattive di piccolissime dimensioni che, iniettate sotto la cute della mammella, potevano poi essere identificate a livello dell'ascella con l'ausilio di una sonda rivelatrice di radiazioni gamma al momento dell'intervento chirurgico. Nel contempo, l'Anatomia Patologica mise a punto una nuova tecnica di indagine istologica basata sul congelamento immediato del linfonodo sentinella asportato e sull'analisi di sezioni seriate dell'intero linfonodo, integrata con l'ausilio della immunohistochimica. In questo modo diventò possibile evitare la dissezione ascellare in tutte quelle pazienti, la maggioranza, che non avevano diffusione di malattia a quel livello.

La validazione dell'efficacia e della sicurezza del-

la metodica fu confermata in IEO attraverso uno studio randomizzato che portò poi ad adottare questa tecnica a livello internazionale. Grazie alla stretta collaborazione tra la Senologia Chirurgica e la Radioterapia, nel 1999 si introdusse la ELIOT, una sola seduta di radioterapia ad alta dose praticata al momento dell'intervento chirurgico, che dopo lunghi anni di studi fu confermata come possibile alternativa al tradizionale trattamento radioterapico delle sei settimane successive all'operazione. Anche questo approccio fu adottato in molti Centri nel mondo. Il contributo della Radioterapia nell'ambito della senologia si è poi arricchito con l'introduzione di nuove tecniche, dalla modulazione di intensità (IMRT), alla radiocirurgia stereotassica, alla brachiterapia, e di nuovi frazionamenti. Grazie a questi progressi, internazionalmente riconosciuti, è stato possibile offrire alle pazienti trattamenti sempre più personalizzati, molto efficaci, e di durata limitata.

Ugualmente utile nella pratica clinica è stata la ROLL (Radio Occult Lesion Localization), tecnica di alta precisione per la localizzazione delle microcalcificazioni e delle lesioni non palpabili, sviluppata dai chirurghi in stretta collaborazione con la Medicina Nucleare e la Radiologia Senologica. Un'altra tecnica valida fu la SNOLL (Sentinel Node Occult Lesion Localization), utilizzata quando oltre alla ricerca delle lesioni non palpabili si abbina la linfoscintigrafia per la identificazione del linfonodo sentinella.

A livello ancora sperimentale, da oltre tre anni si sta studiando la tecnica robotica della Nipple Sparing Mastectomy, che prevede la conservazione del complesso dell'areola e del capezzolo, abbinata alla ricostruzione immediata dell'intera mammella.

La Chirurgia Plastica si è da sempre dedicata a migliorare la ricostruzione mammaria dopo chirurgia, affinando le tecniche protesiche e quelle che prevedono l'impiego di lembi cutanei e/o muscolari. L'IEO è stato uno dei primi centri al mondo ad utilizzare la tecnica di innesto di grasso (lipofilling), prelevato dalla stessa pazien-

te ed opportunamente trattato, per ottimizzare i risultati della ricostruzione mammaria. Un contributo determinante a livello internazionale è stato quello di praticare la maggior parte delle tecniche ricostruttive al momento stesso della demolizione, evitando un successivo intervento. Un ruolo fondamentale all'interno del Programma di Senologia è stato da sempre rappresentato dall'Oncologia Medica, con numerose ricerche cliniche che hanno influenzato la pratica clinica sia a livello nazionale che internazionale, in particolare per quanto riguarda la personalizzazione della terapia ormonale precauzionale nelle donne giovani e nelle donne in post-menopausa. L'IEO ha coordinato due importanti studi clinici randomizzati con l'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) - gli studi SOFT e TEXT - a cui hanno partecipato più di 5.000 donne. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato un beneficio clinico nelle donne in premenopausa con recettori ormonali positivi della soppressione ovarica, in particolare se associata ad un farmaco, l'Exemestane. L'IEO ha inoltre coordinato, ancora con l'IBCSG, lo studio internazionale di fase III BIG 1-98 che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una terapia adiuvante con Letrozolo, confrontandolo con Tamoxifene, in 8000 donne in post-menopausa e tumore mammario endocrino-responsivo. I dati evidenziarono un vantaggio del Letrozolo in termini di sopravvivenza libera da malattia, portando alla registrazione a livello mondiale di questo farmaco. Un altro significativo contributo è derivato dalla personalizzazione del trattamento chemioterapico nelle donne con carcinoma mammario avanzato utilizzando terapie orali a basso impatto di tossicità. A partire dal 2002, l'IEO ha pubblicato i risultati di diversi studi comprendenti l'impiego della terapia metronomica, un trattamento somministrato per lo più per via orale a basse dosi, per garantire una migliore tolleranza e un'incidenza minore di effetti collaterali, tra cui l'alopecia. A seguito di questi studi il trattamento metronomico venne considerato nelle linee guida europee una delle possibili opzioni terapeuti-

che nel trattamento del carcinoma mammario avanzato.

Parallelamente, la Divisione Nuovi Farmaci scoprì che l'espressione del recettore molecolare HER2 nei tumori mammari fino ad 1 cm era legato ad un fattore prognostico negativo (TN). Sulla base di questa osservazione vennero modificate la pratica clinica e le linee guida internazionali. Il Trastuzumab, farmaco utilizzato in queste pazienti, venne infatti non più indicato per i tumori HER2 positivi in stadio pT1a (<5 mm), ma continuato nelle pazienti affette da tumori in stadio pT1b (>5 mm). Un altro ulteriore ed importante risultato ottenuto dai Nuovi Farmaci fu quello di aver identificato come importante fattore prognostico i linfociti infiltranti (TILs)



nei tumori triplo negativi (TN) nella malattia residua dopo chemioterapia neo-adiuvante. Questa osservazione ha introdotto i TILs come fattore di stratificazione per la scelta dell'immunoterapia negli studi con pazienti con carcinoma mammario TN.

Un contributo chiave al Programma di Senologia fu determinato dalla Radiologia Senologica che in venticinque anni ha realizzato numerosi studi di ricerca, paralleli alla trasformazione tecnologica, tra cui tre relativi alla validazione di metodiche diagnostiche ed interventistiche innovative a livello internazionale. Il primo studio riguardò la nuova metodica di imaging CESM (contrast-enhanced spectral mammography), che associando alla mammografia digitale con tecnica "dual energy" l'iniezione di mezzo di contrasto iodato, dimostrò che l'accuratezza diagnostica e la sensibilità del CESM erano sovrapponibili a quelli della risonanza magnetica, soprattutto per quanto riguarda le lesioni infiltranti. Il secondo studio confrontò due diverse tecniche biotiche reoperatorie, l'US-VABB Elite 13 G ed il Mammotome 8G/11G, e dimostrò come il sistema guidato dagli ultrasuoni Elite presentasse un'accuratezza diagnostica sovrapponibile a quella del Mammotome, tranne che per un lieve incremento di sottostima nel caso di lesioni con incerto potenziale di malignità. Il terzo studio riguardò infine una ricerca su 4000 biopsie vacuum assistite (VABB) che dimostrò un aumento dell'accuratezza diagnostica della procedura con bassi tassi di sottostima istopatologica, ma al tempo stesso che la VABB non poteva essere considerata una procedura terapeutica anche nei casi di completa rimozione della parte tumorale. Negli anni più recenti la qualificazione della Radiologia Senologia si è ulteriormente consolidata, grazie agli investimenti tecnologici, Tomosintesi e Risonanza Magnetica 3-Tesla, ed ai nuovi programmi di radiomica.

Il Programma di Senologia si è da sempre arricchito grazie all'importante contributo della Prevenzione e Genetica Oncologica (PGO). Dal 1994, la Divisione di PGO si è occupata della ge-

stione clinica di soggetti a rischio oncologico ed eredo-familiare. Sono stati realizzati significativi studi di fase II su nuovi biomarcatori molecolari, surrogati tumorali di rischio oncologico e grandi studi di fase III, randomizzati, per la prevenzione del tumore al seno, con finalità cliniche. A dimostrazione di questo, lo studio TAM-01, multicentrico nazionale, che ha visto l'IEO come centro conduttore, è stato recentemente accettato come pubblicazione dal Journal of Clinical Oncology e sarà accompagnato da un editoriale, stante l'importanza dei risultati ottenuti sulla "practice changing". Lo studio ha infatti dimostrato, dopo 15 anni di osservazione, che un basso dosaggio di Tamoxifen (5 mg al giorno) è in grado di dimezzare il rischio di recidive e di nuovi tumori al seno in donne operate di neoplasia intraepiteliale ("in situ") della mammella, diminuendo inoltre gli effetti avversi con un minor impatto sulla qualità di vita delle donne. La Qualità della Vita e la cura della Persona, nella sua totalità, oltreché quella della Paziente, sono da sempre state elemento essenziale nella filosofia di IEO. Su questo fronte è stata significativa l'attività della Psico-Oncologia. Le ricerche, svolte in stretta collaborazione con l'organizzazione europea per la lotta contro il cancro dell'EORTC, hanno portato all'IEO un importante riconoscimento a livello internazionale poiché orientato alla valutazione della soddisfazione del paziente per le cure ricevute, con una grande e specifica attenzione alla comunicazione fra medico e paziente. L'apertura, quattro anni fa, del Women's Cancer Center, una struttura che ha affrontato, integrando le diverse competenze, il problema del cancro nella donna in maniera globale. Esso riunisce, oltre all'intero Programma di Senologia, quello di Ginecologia, oltre ad una serie di servizi accessori che vanno dalla preservazione della possibilità di procreare, al benessere fisico e psichico generale, al supporto riabilitativo, alla prevenzione.

Programma polmone

In questi 25 anni, l'attività nell'ambito dei Tumori Polmonari e Toracici è riuscita a creare un solido team multidisciplinare costituito da oncologi medici, chirurghi, radiologi diagnostici e interventistici, radioterapisti, pneumologi e anatomopatologi. La Chirurgia Toracica ha subito una decisa evoluzione sia in relazione al trattamento del tumore primitivo del polmone, che alle applicazioni cliniche di un costante processo tecnologico e scientifico. La Chirurgia Toracica si è resa protagonista in entrambi gli ambiti, consolidando il già noto ruolo di leadership clinica confermato dall'avvento del monitoraggio nazionale di performance chirurgica in termini di casi trattati e di mortalità operatoria. Il 1° gennaio del 2015 è stato pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, il primo caso al mondo di trapianto autologo broncoscopico di cellule staminali mesenchimali per il trattamento di una fistola bronco-pleurica intervenuta dopo una pneumonectomia extra pleurica destra per la cura di un mesotelioma maligno. La procedura è stata eseguita con successo dalla Chirurgia Toracica dell'IEO, in collaborazione con la Cell Factory del Policlinico di Milano e con la Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università Statale di Milano. Questo successo clinico ha collocato la Chirurgia Toracica fra i centri di riferimento internazionale per lo studio e l'applicazione della medicina rigenerativa in ambito clinico e chirurgico. Grazie all'avvento della tecnologia robotica e ad una crescente ambizione, pressoché internazionale, di approccio mini-invasivo, la Chirurgia Toracica ha impostato e sviluppato un importante programma di chirurgia robotica per il trattamento delle lesioni neoplastiche primitive del polmone e del mediastino in stadio precoce che l'ha portata ad essere uno dei riferimenti numericamente e qualitativamente più significativi in Italia ed in Europa. La Chirurgia Toracica ha anche contribuito a sviluppare approcci sempre più integrati ed ultra specialisti, in particolare con i Cardiocirurghi, ampliando la possibilità di operare pazienti con malattia in stadio avanzato e lesioni che infiltrano i grandi vasi sanguigni del torace o il cuore. Grazie al ricorso alla circolazione extra-corporea

sono state realizzate nuove tecniche operatorie, di riferimento per la comunità clinica e scientifica. Anche nel campo della diagnosi e della stadiazione la Chirurgia Toracica ha fornito un grande contributo: un esempio è la broncoscopia ad ultrasuoni (EBUS) che consente di eseguire biopsie mirate di piccole lesioni anche nei pazienti con tumore del polmone metastatico, permettendo così di ottenere dati patologici, genetici e molecolari che consentiranno di orientare al meglio la terapia.

Come in tutte le patologie, ed in modo particolare in quella polmonare, la Radiologia dell'IEO ha avuto negli anni un ruolo determinante nello screening e nella diagnosi dei tumori polmonari. A questo proposito, nello Screening del tumore polmonare con Tomografia Computerizzata a bassa dose (low-dose CT), nell'ambito della Radiologia sono state studiate e sviluppate le tecniche per l'esecuzione dell'esame, nonché la sua accuratezza ed efficacia. Nel 1999, pochi mesi dopo la publi-



cazione dei risultati preliminari del primo studio condotto a Boston (ELCAP), che dimostrava l'efficacia della TC a bassa dose di radiazioni nella diagnosi del tumore polmonare in fase precoce e curabile con successo, lo IEO ha intrapreso un primo studio osservazionale su un gruppo di mille volontari, introducendo per la prima volta in Europa questa procedura. Dopo di allora sono stati condotti altri due studi clinici (COSMOS e COSMOS2) che hanno arruolato più di ottomila soggetti, che hanno eseguito più di 60.000 Tomografie Computerizzate: il più alto numero di esami di questo tipo eseguito in un singolo centro nel mondo e l'unica istituzione ad aver tenuto in follow-up un così grande gruppo di persone per 18 anni. I dati ricavati da questi studi hanno condotto alla pubblicazione di 56 articoli scientifici che hanno contribuito in modo significativo a definire le linee-guida internazionali (come quelle dell'American Cancer Society e dell'US Preventive Service Task Force) sulla modalità di gestione dei noduli polmonari. In particolare sono stati descritti i criteri di definizione di una lesione polmonare sospetta, l'accuratezza, i vantaggi e gli svantaggi dei diversi approcci di approfondimento diagnostico, la necessità di una discussione multidisciplinare dei casi sospetti e, infine, i minimi rischi correlati alla ripetuta esposizione alle radiazioni ionizzanti utilizzate per questo tipo di TC. Dal 2011 è stata affiancata alla TAC l'analisi dei miRna (frammenti di RNA che il tumore iniziale può rilasciare nel sangue) nel sangue, per selezionare con più precisione le persone ad alto rischio. Simultaneamente, la Radiologia dell'IEO ha studiato la Risonanza Magnetica in modalità Diffusion Whole Body (DWB), un tipo di tecnologia già utilizzata negli anni '90 per lo studio dell'encefalo e nei primi anni 2000 per lo studio di singoli segmenti corporei, ma che è stata applicata per la prima volta nel 2004 in Giappone allo studio di tutto il corpo. Nel 2009, per la prima volta in Italia e tra i primissimi centri in Europa, è stato possibile eseguire in IEO l'esame su pazienti reali, con un'elevata accuratezza. Questo innovativo esame permette di individuare aree ad alta densità

di cellule ("ipercellulari"), tipiche delle neoplasie, perfino di dimensioni millimetriche, ed è oggi raccomandato dalle linee guida internazionali per la stadiazione e nel follow-up di alcuni tumori e per la diagnosi precoce dei tumori nei soggetti ad elevato rischio genetico di sviluppare questa malattia. La tecnologia deve essere d'avanguardia, ma è soprattutto l'interpretazione delle immagini che necessita un'elevata e specifica competenza professionale. Dal 2009, sono stati eseguiti in IEO più di 4.000 esami, il che ha reso l'Istituto un centro di RM di riferimento internazionale. Anche in questa applicazione la Radiologia riveste un ruolo di primo piano, essendo uno dei primi centri al mondo, e il primo in Italia, ad avere destinato la DWB per lo screening dei tumori nei soggetti sani. Nell'arco di questi 25 anni l'Oncologia Toracica in IEO si è sempre contraddistinta per essere stata presente nei maggiori studi internazionali che hanno cambiato drasticamente la pratica clinica della cura del tumore polmonare, con un forte impatto positivo sull'aumento della sopravvivenza. Un esempio è la scoperta delle terapie a bersaglio molecolare in grado di bloccare i recettori presenti sulla superficie delle cellule tumorali, fermandone la crescita.

Un altro grande cambiamento avvenuto in particolare dal 2013 in poi, anno di costituzione del Programma Polmone in IEO, è stata la scoperta degli inibitori di PD-1/PD-L1 nell'ambito della immunoterapia. Da allora è stato possibile personalizzare sempre di più, ed in maniera mirata, il trattamento oncologico medico per almeno il 50% dei nostri pazienti metastatici, mentre sono in corso ulteriori studi per aumentare l'efficacia della chirurgia e della radioterapia, in quest'ultimo caso grazie alle tecniche di radiochirurgia stereotassica, in grado di colpire e controllare piccole lesioni polmonari anche in pazienti che non potrebbero essere operati a causa di contro-indicazioni respiratorie o cardiovascolari. La nuova frontiera è quella di integrare al meglio le terapie locali ed i nuovi farmaci biologici e/o immunoterapici, anche negli stadi precoci di malattia.

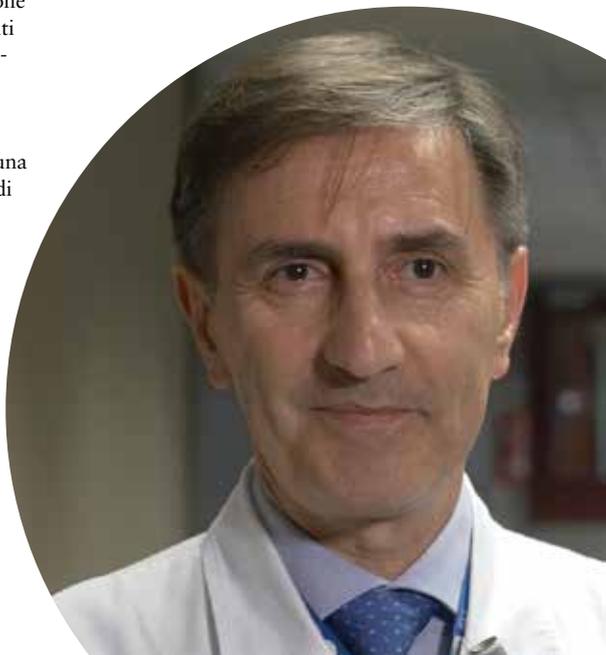
Programma dell'apparato digerente

I progressi osservati nelle patologie dell'apparato digerente sono stati resi possibili soprattutto grazie alla sempre più diffusa applicazione dei programmi di screening, in particolare per la diagnosi precoce del carcinoma colo-rettale, oggi ritenuto un tumore prevenibile e altamente curabile se si applicano strumenti idonei per intercettarlo in uno stadio ancora pre-invasivo o comunque iniziale. La caratteristica più importante nel settore delle neoplasie dell'apparato digerente in IEO è stata la capacità di far crescere, nei 25 anni di vita dell'Istituto, importanti competenze, che sono diventate riferimento nazionale ed internazionale, dalla chirurgia mini-invasiva (robotica, laparoscopica) alle varie tecniche di radiologia interventistica (tra le quali l'HIFU), dall'oncologia medica (con i protocolli di ricerca clinica e traslazionale) all'endoscopia (di prevenzione, diagnostica e terapeutica).

Nell'arco degli ultimi 25 anni la chirurgia oncologica digestiva ha registrato molti e significativi progressi, che si sono tradotti in maggiori possibilità di guarigione di molti dei tumori dell'apparato digerente, su tutti dello stomaco e del colon-retto, ed in parallelo con l'acquisizione di una sempre minore invasività degli interventi eseguiti. In questo settore la Chirurgia dell'Apparato Digerente IEO ha condotto uno studio randomizzato di validazione della cosiddetta "once-only sigmoidoscopy" nella diagnosi precoce del carcinoma colo-rettale. Eseguire, una volta nella vita, generalmente dopo i 50 anni di età, una colonscopia si è dimostrato utile per individuare i soggetti a rischio e diagnosticare precocemente la trasformazione del polipo in tumore.

Lo sviluppo di piattaforme chirurgiche tecnologicamente innovative, ed in grado di coniugare la "tradizionale" efficacia chirurgica oncologica con una sempre più limitata invasività delle procedure, ha permesso inoltre di estendere l'applicazione a quote sempre più elevate di pazienti della chirurgia mini-invasiva, sia laparoscopica che robot-assistita, con ottimo rapporto costo-beneficio. In particolare, nel settore della chirurgia robot-assistita del carcinoma del retto, la Chirurgia Digestiva ha saputo porsi fra i pionieri a livello internazionale, con importanti contributi al progresso delle conoscenze scientifiche. Infine, nella terapia delle lesioni metastatiche del fegato da carcinoma del colon-retto, i trattamenti multimodali integrati (chirurgia, chemioterapia con farmaci innovativi e biologici targeted, medicina nucleare, radiologia interventistica e radioterapia) hanno permesso ad una frazione sempre più elevata di pazienti di ottenere significativi miglioramenti di sopravvivenza rispetto al passato.

Nel tratto digerente, l'endoscopia ha un ruolo significativo nella diagnosi precoce delle neoplasie.



Dal 1994 l'Endoscopia IEO, perseguendo come obiettivo la diagnosi precoce (una delle missioni dell'Istituto), è stata in grado di identificare lesioni precancerose e lesioni neoplastiche superficiali non invasive, o superficialmente invasive (in quanto limitate alla mucosa e sottomucosa), ancora rimovibili mediante l'accesso attraverso gli orifizi naturali e con resezione endoscopica radicale. In questo modo è stato possibile risparmiare a migliaia di pazienti un intervento chirurgico più demolitivo.

In particolare, negli ultimi 15 anni è stato dato ampio spazio nel mondo ed in IEO ad ampi programmi di screening dei tumori digestivi per soggetti in fasce di aumentato rischio o con presenza di patologie predisponenti.

Allo stesso tempo sono state sviluppate tecnologie diagnostiche (micro-endoscopia confocale, "high-definition imaging", cromo endoscopia virtuale) idonee al riconoscimento visivo delle lesioni digestive precoci. Le tecniche endoscopiche sono diventate sempre più operative, e sono stati creati accessori per la resezione, la sutura ed il controllo dell'emostasi che hanno permesso lo sviluppo di tecniche innovative di chirurgia resettiva endoscopica, quali la mucosectomia (EMR), la dissezione sottomucosa (ESD) e la resezione parietale a tutto spessore (EFTR). La dissezione sottomucosa, tecnica resettiva ideata in Giappone e introdotta in IEO dal 2009, ha permesso di trattare un grande numero di pazienti affetti da lesioni neoplastiche superficiali dell'esofago, stomaco, duodeno e colon-retto, rimuovendo le lesioni in blocco, indipendentemente dalle loro dimensioni. Grazie alla dotazione tecnologica ed all'esperienza acquisita, l'Endoscopia dell'IEO può essere annoverata tra i migliori centri europei di diagnosi e terapia endoscopica ed è riconosciuta sede di riferimento nazionale per l'insegnamento delle più recenti tecniche di chirurgia endoscopica.

Nell'ambito del Programma un ruolo molto importante è occupato dall'Oncologia Medica Gastrointestinale e dei Tumori Neuroendocrini (OMGTM). L'interazione multi-specialistica

simultanea è diventata parte integrante della gestione integrata del paziente e della ricerca clinica traslazionale nell'area dei tumori digestivi. Un esempio di tale affiatamento è stato l'ideazione e la realizzazione di uno dei primi studi internazionali randomizzati che ha valutato il ruolo della chemioterapia neo-adiuvante nel carcinoma gastrico, in collaborazione col gruppo svizzero SAKK. Tale studio ha confrontato un regime chemioterapico a tre farmaci (Docetaxel, Cisplatino, 5-Fluorouracile) somministrato prima dell'intervento chirurgico verso lo stesso schema utilizzato in adiuvante, postoperatorio. All'interno della Oncologia Medica Gastrointestinale IEO si è sviluppato ed ha acquisito un ruolo determinante il Gruppo multidisciplinare dedicato alle neoplasie neuroendocrine (NEN). Il Gruppo coordina le linee-guida italiane AIOM/ITANET su tali neoplasie sin dal 2013. Inoltre, a testimonianza del ruolo raggiunto al livello internazionale, ha un ruolo di responsabilità ("Faculty") nelle attività di aggiornamento dell'ESMO, la società europea di Oncologia Medica, ed ha avuto l'onore di avere relazioni ad invito ("invited speaker") alle sessioni educative del 2018 in AIOM, ESMO ed ASCO, la società americana. Partendo praticamente da zero, e spinta da uno spirito pionieristico, da 1995 ad oggi la cultura delle neoplasie neuroendocrine si è enormemente sviluppata in IEO, formando figure specialistiche dedicate alle NEN in varie aree, dall'oncologia medica alla chirurgia, dalla radiologia interventistica all'endoscopia, dalla medicina nucleare alla radioterapia. L'IEO è oggi uno dei Centri di eccellenza certificato dalla società europea dei tumori neuroendocrini. La Radiologia Interventistica dell'IEO ha una attività trasversale in molti dei Programmi IEO, ma nell'ambito dei tumori dell'apparato digerente ha ricoperto ruoli chiave sia per quanto riguarda le attività di ricerca sia in quelle della clinica. Lo sviluppo delle competenze, insieme a quello tecnologico, ha contribuito alla crescita delle indicazioni delle terapie mininvasive interventistiche in ambito oncologico. In questo

contesto si inserisce l'esperienza clinica dell'IEO con la metodica HIFU impiegata, per la prima volta in Europa in ambito clinico oncologico, a partire dal 2006. Nel 2015 è stata creata in IEO la prima Divisione Clinica di Radiologia Interventistica in Italia. Da un punto di vista culturale si è trattato di una vera rivoluzione concettuale, ponendo l'accento sulle funzioni cliniche del Radiologo Interventista, oltre che sulle sue indiscusse capacità di tipo tecnico. Questa esperienza, unica in Italia e poco comune nel mondo, ha richiamato l'attenzione della comunità scientifica internazionale, tanto da dedicarle uno spazio nell'ambito del Congresso Europeo di Radiologia

Interventistica, tenutosi a Copenaghen nel 2017, per presentarlo quale modello organizzativo di riferimento. Oggi, il reparto di degenza della Radiologia Interventistica dell'IEO è una realtà clinica ben avviata ed in costante espansione. Testimonia questa realtà l'allestimento di una nuova sala operatoria, la prima in Italia ed una delle poche in Europa, dotata di un sistema di immagini integrato di Tomografia Computerizzata e Angiografia che consente ricostruzioni immediate tridimensionali utilissime nell'aumentare ulteriormente la precisione e l'efficienza delle procedure interventistiche.

Programma cervico-facciale

Da oltre 20 anni l'attività dello IEO nell'ambito dei Tumori della Testa e del Collo ha come missione quotidiana l'ideazione e lo sviluppo di procedure e tecniche originali ed innovative, che garantiscano il miglioramento dei risultati oncologici, riducendo nel contempo gli effetti indesiderati delle cure. Questo è stato ottenuto grazie alla perfetta integrazione multidisciplinare tra chirurgia, oncologia medica, e radioterapia. Alcune di queste idee e procedure sono entrate nella pratica clinica, non solo a livello nazionale, ma anche internazionale.

La Chirurgia Otorinolaringoiatrica e Cervico-Facciale (ChORL-CF) ha operato in diversi settori, tra i quali uno dei più significativi è stato quello della chirurgia conservativa nei tumori maligni della tiroide. L'IEO è stato il primo centro ad applicare la chirurgia conservativa per i tumori maligni della tiroide (emitiroidectomia). Da oltre 20 anni la ChORL-CF ha proposto ed effettuato il trattamento conservativo (lobectomia tiroidea) per neoplasie maligne differenziate della tiroide in stadio T1 e T2. Questa indicazione è stata adottata negli ultimi 5-6 anni dalla maggior parte delle società scientifiche che si occupano di patologie tiroidee e attualmente fanno parte delle linee guida internazionali.

Sempre nell'ambito dei tumori della tiroide è stata ideata in IEO la Ultrasound dye-assisted surgery (USDAS). La tecnica USDAS è stata utilizzata per identificare, mediante l'uso di un colorante vitale e sotto la guida ecografica, le recidive locali o a livello dei linfonodi del collo di neoplasie della tiroide già trattate con chirurgia e/o con terapia radio-metabolica. Tale approccio permette di asportare la lesione con una incisione molto limitata, di estrema precisione, e senza danneggiare le strutture nobili del collo. La tecnica USDAS ha poi esteso le sue indicazioni nel campo operatorio del collo anche alle recidive linfonodali di altre istologie: oltre, come detto, la sua elevata precisione nell'asportare il nodulo patologico, essa riduce drasticamente i rischi di complicanze postoperatorie.

Rimarchevole è stato anche lo sviluppo dato alla

microchirurgia laser a scopo diagnostico e curativo in unico tempo per i tumori iniziali della corda vocale. In seguito ad uno studio prospettico condotto tra il 1999 e il 2001, di concerto con la Radioterapia, la ChORL-CF ha effettuato una chirurgia laser per via endoscopica con intento curativo in pazienti affetti da carcinoma glottico in fase iniziale, diagnosticati con stripping o biopsie multiple, e candidati alla radioterapia, considerata in quegli anni il trattamento di scelta. Questo studio ha consentito di dimostrare che, dopo le sole procedure diagnostiche, uno su cinque (oltre il 20%) dei pazienti non avevano più alcun residuo tumorale e quindi sarebbero stati sottoposti ad un inutile radioterapia. Lo studio ha inoltre dimostrato che il controllo di malattia negli stadi iniziali di carcinoma delle corde vocali ottenibile con microchirurgia laser era superiore all'87%, e quindi che la microchirurgia rappresentava una validissima alternativa alla radioterapia. Attualmente, questa chirurgia è diventata procedura di scelta nei maggiori centri oncologici. Un altro contributo è stato quello relativo alla biopsia transcutanea eco guidata (US-Guided Transcutaneous Tru-Cut Biopsy) delle lesioni sospette a livello laringeo e della base della lingua. Si tratta di una tecnica originale sviluppata in IEO oltre 12 anni fa, in seguito ad uno studio pilota su pazienti con tumore della faringe. La stessa consente di ottenere una diagnosi istologica della lesione in regime ambulatoriale, evitando il ricovero e l'anestesia generale e la eventuale tracheotomia. Anche questa procedura diagnostica è entrata nella pratica clinica a livello nazionale ed internazionale. Anche la chirurgia compartimentale della lingua è una tecnica ideata e sviluppata allo IEO a partire dal 2000. Questa nuova proposta di resezione per carcinoma di lingua è derivata da anni di studio del comportamento e delle modalità di diffusione del carcinoma nei gruppi muscolari della lingua. Essa ha rivoluzionato la chirurgia oncologica dei carcinomi del cavo orale, migliorando drasticamente la prognosi dei pazienti, anche nei casi avanzati. L'impiego di questa tecnica è stato reso

possibile anche dalla competenza raggiunta in IEO in termini di microchirurgia ricostruttiva, necessaria per consentire una buona funzionalità della parte di organo residua. L'approccio compartimentale ha portato poi all'ideazione di una nuova classificazione delle glossectomie, che è stata poi convalidata da centri di rilevanza internazionale per la patologia della testa e del collo, come il Memorial Sloan Kettering di New York, il Camargo Cancer Center di San Paolo e la University of Oklahoma Health Sciences Center. Infine, la Chirurgia Cervico-Facciale dello IEO è stato il primo centro in Europa ad applicare la chirurgia robotica nei tumori della testa e del collo. Ed uno dei primi al mondo per le masse para-faringee. Il primo lavoro apparso in letteratura sull'utilizzo della chirurgia robotica nello spazio para-faringeo e retro-stiloideo è, non a caso, stato prodotto dalla ChORL-CF dell'IEO.

L'approccio a questa patologia in IEO si è sviluppato in senso multidisciplinare. La Radiologia ha fornito le sue competenze per quanto riguarda

le tecniche ecografiche, di Tomografia Computizzata e di Risonanza Magnetica, che hanno permesso di definire in maniera assai precisa non solo la diagnosi, ma soprattutto la reale estensione delle neoplasie. Questo ha consentito di meglio selezionare i pazienti da avviare alla chirurgia, ed anche di programmare al meglio l'entità della stessa. L'introduzione della radiomica, per la quale IEO ha sviluppato importanti collaborazioni internazionali, fornirà un ulteriore e determinante contributo alla caratterizzazione biologica e molecolare di queste neoplasie.

La Radioterapia ha sviluppato nel tempo le più sofisticate tecniche di precisione. Da oltre 10 anni la modulazione di intensità è la tecnica standard per queste patologie. Essa consente di ottenere distribuzioni di dose molto omogenee, di ridurre gli effetti collaterali, ed, in qualche caso, di risparmiare organi sani per evitare gravi sequele. Questo è l'esempio delle tecniche "parotid sparing", che consentono di ridurre significativamente la dose ad almeno una delle ghiandole parotidi, e quindi di minimizzare il



rischio di creare una xerostomia, e cioè una eccessiva secchezza della bocca, tale che in qualche caso può impedire l'alimentazione. Anche nell'ambito della riduzione degli effetti negativi sulla deglutizione la Radioterapia ha sviluppato nuove tecniche di risparmio sui muscoli costrittori della faringe, stabilendo precisi limiti di dose. Tali indicazioni sono entrate a far parte delle raccomandazioni nazionali. Le tecniche di brachiterapia sviluppate in IEO hanno permesso di offrire a molti pazienti alternative terapeutiche interessanti, nell'ottica della conservazione delle funzioni e dell'organo. Da oltre 7 anni la Radioterapia collabora con il Centro Nazionale di Adroterapia (CNAO) di Pavia, ed in questo contesto ha elaborato protocolli per l'utilizzo dei protoni e degli ioni carbonio, particelle nucleari particolarmente indicate in alcuni tumori della testa e del collo considerati radioresistenti alle radiazioni convenzionali (raggi X). L'Oncologia Medica della Testa e del Collo ha

perfettamente rappresentato la necessità dell'integrazione terapeutica nell'affrontare le difficili sfide che curare queste neoplasie comportano. Il supporto fornito nello sviluppo delle combinazioni tra le terapie locali, chirurgia e radioterapia, ed i migliori farmaci a disposizione, è stato di fondamentale importanza. La radiochemioterapia ha consentito di trattare e spesso guarire pazienti con malattia localmente avanzata, o di applicare protocolli di conservazione d'organo. Le più recenti conoscenze sul ruolo giocato dai virus, ed in particolare dall'HPV, nel determinare la prognosi di molti dei tumori di questo distretto, hanno portato a definire approcci differenziati, con de-intensificazioni e intensificazioni delle terapie.

Nell'ottica multidisciplinare, tutti questi approcci hanno beneficiato del supporto indispensabile della profilassi odontostomatologica, della terapia del dolore, della nutrizione, della riabilitazione funzionale e dell'assistenza psicologica.



Programma emato-oncologia

L'IEO, sin dalla sua fondazione, si è caratterizzato per il forte interesse per la ricerca scientifica come fattore essenziale per l'avanzamento delle cure per i pazienti oncologici. In questa visione, l'Emato-Oncologia ha avuto una collocazione di tutto rispetto, proprio perché è la branca specialista nella quale la ricerca scientifica di base ha una funzione primaria e si è concretizzata in straordinarie applicazioni cliniche. In IEO la ricerca scientifica in Emato-Oncologia ha avuto risultati di spicco sin dai primi anni dalla nascita dell'Istituto, quando un ruolo trainante venne svolto dal gruppo di ricerca della Oncologia Molecolare che ha compiuto scoperte fondamentali nelle Leucemie Acute Mieloidi, contribuendo alla messa a punto di trattamenti con farmaci molecolari, le cosiddette "Terapie Personalizzate". Tra tutti, vanno ricordati gli studi pre-clinici, che hanno condotto allo sviluppo di farmaci non-chemioterapici estremamente efficaci quali l'acido retinoico, gli inibitori delle istone-deace-

tilasi e delle demetilasi. L'Oncologia Molecolare ha indirizzato gli sforzi allo studio delle cellule leucemiche non proliferanti o "quiescenti", che rappresentano la popolazione verosimilmente responsabile della resistenza al trattamento, continuando un filone di ricerca iniziato 10 anni fa circa. Oltre alla ricerca di base, l'Emato-Oncologia dell'IEO ha potuto sfruttare tecnologie di analisi innovative, grazie al Laboratorio di Ematoncologia, attivato nel 1998, che ha messo a punto vari test diagnostici, utilizzati non solo dalla stessa, ma anche per diverse altre oncologie dell'IEO. Allo stesso tempo questo laboratorio è sinergico con i vari gruppi clinici presenti in IEO e ha saputo diffondere a livello internazionale una serie di marcatori predittivi della risposta alle terapie anti-angiogeniche inoltre ad identificare nuovi marcatori tumorali. Sul versante clinico, l'Emato-Oncologia ha gestito pazienti con varie neoplasie ematologiche, con un più spiccato interesse per le malattie linfoprolifera-



tive. Negli anni, l'Onco-Ematologia dell'IEO ha sviluppato un interesse specifico per i pazienti con linfoma, con approcci sia di terapia intensiva con autotrapianto che con trattamenti con scarso utilizzo di farmaci chemioterapici. L'uso di nuovi farmaci, con bersagli molecolari, prevede una diagnosi patologica estremamente precisa, con l'impiego di tecniche istologiche e molecolari complesse. Proprio per questo, dal 2015 è stata Istituita una nuova Divisione di Emato-Patologia, il cui Direttore ha avuto un ruolo di primo piano nella stesura della REAL Classification, poi aggiornata nelle successive Classificazioni del WHO dei tumori dei tessuti emopoietici e linfoidi. Questa classificazione è utilizzata in tutto il mondo per il corretto inquadramento diagnostico delle neoplasie ematologiche. Il suo Direttore è tuttora uno degli Editori, anche nella attualmente in uso IV Edizione. La diagnostica Emato-Patologica dello IEO è sicuramente un punto di riferimento, non solo in Italia ma a livello internazionale ed ha contribuito, che hanno avuto riscontro in numerose e qualificate

pubblicazioni, a realizzare una serie di strumenti molecolari innovativi, applicabili alla diagnostica e rispondenti ai criteri della Medicina di Precisione. Dal 2015, anche la Direzione Clinica della Emato-Oncologia IEO è stata rinnovata. L'obiettivo dell'Emato-Oncologia è quello di coniugare l'uso dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare con l'impiego sempre più esteso ed elaborato di terapie cellulari, che includono sia il trapianto con cellule staminali che l'impiego di una delle varie sottopopolazione delle cellule linfoidi, quali le cellule CAR-T. Questo approccio combinato è stato tra i principali interessi di ricerca clinica dell'attuale Emato-Oncologia IEO. Un recente studio, condotto in collaborazione con vari Centri di Trapianto italiani, va proprio nella direzione di conoscere e sfruttare al meglio le varie sorgenti di cellule disponibili per la terapia, incluse le cellule del cordone ombelicale, cercando di ottimizzare l'uso di tali elementi e almeno di contenere, se non prevenire, l'invecchiamento cellulare, che spesso viene indotto dai farmaci.

Programma urologia e prostata

L'Urologia, nel 2006, è stata la prima in Italia ad aprire le porte alla chirurgia mini invasiva robot assistita, trainando lo sviluppo della chirurgia robotica in IEO. Dall'avvento del robot Da Vinci, l'Urologia ha assunto un ruolo sempre più importante nel panorama nazionale e internazionale divenendo negli anni il primo centro Italiano per numero di interventi di chirurgia robotica per la neoplasia prostatica (oltre 550 casi eseguiti nel 2018), e tra i primi per le neoplasie del rene e della vescica. Sulla scorta di tali risultati il nostro Istituto è divenuto nel 2016 il primo EPICENTER in Italia di Intuitive (casa produttrice del Robot da Vinci), ossia un centro modello di chirurgia urologica robotica e sede di formazione per Urologi Italiani ed Europei. L'Urologia ha da sempre avuto l'obiettivo di ottimizzare l'efficacia della cura al pari della qualità di vita del paziente. In particolare il trattamento del tumore prostatico ha ottenuto un miglioramento significativo degli indicatori oncologici e funzionali, personalizzando il trattamento chirurgico sul singolo paziente grazie all'utilizzo della risonanza magnetica (RM) della prostata preoperatoria e dell'esame istologico estemporaneo intraoperatorio guidato dalla RM. Durante

gli anni l'Urologia ha descritto nuove tecniche chirurgiche conseguenti alle prospettive che si aprivano con l'utilizzo del Robot nel trattamento dell'iperplasia prostatica grave e nella chirurgia del retroperitoneo (quale la linfadenectomia retroperitoneale robot assistita) per il trattamento delle neoplasie del testicolo, dimostrando in entrambi i casi che l'approccio mini-invasivo assicura risultati oncologici sovrapponibili alle altre tecniche e, nel contempo, un minor impatto sulla qualità di vita peri- e post-operatoria. Nei 25 anni di storia dello IEO, uno dei presupposti nella cura dei pazienti è sempre stato quello di poter offrire la migliore opzione di trattamento possibile, definita dal confronto di diversi specialisti in ambito multidisciplinare. Per questa ragione si è sviluppata di pari passo la Radioterapia, con tecniche sempre più mirate e frazionamenti accelerati. Ad oggi è stata accumulata una lunga esperienza nella somministrazione di sole cinque frazioni di radioterapia al tumore prostatico, con la possibilità di differenziare la dose all'interno della ghiandola prostatica, andando a colpire la maggiore intensità il lobo prostatico interessato dalla malattia. La Radioterapia è stata anche pioniera, dagli anni



2000, della brachiterapia con impianto permanente (infezione di semi radioattivi), che è stata applicata in centinaia di pazienti con malattia in stadio iniziale, risultando il centro con maggiore attività in Italia.

Questo approccio di cure molto personalizzate ha come presupposto imprescindibile la identificazione dei “fattori prognostici e predittivi” di risposta ai vari trattamenti, che permettono di selezionare al meglio le opzioni terapeutiche in ogni fase della malattia. In questo senso, la biopsia liquida (ricerca nel sangue di “cellule tumorali circolanti -CTC-” e di DNA circolante) è una metodica che oggi permette una accurata determinazione quantitativa delle cellule tumorali circolanti, con la possibilità di seguire l’andamento delle terapie, ma anche di analizzare le caratteristiche genetiche del tumore in corso di trattamento, come strumento per identificare

precocemente lo sviluppo di eventuali resistenze ai trattamenti. Nel 2005, quando la metodica non era ancora validata, l’Oncologia Medica Urogenitale, in collaborazione con la Medicina di Laboratorio, ha sviluppato programmi di ricerca in collaborazione con importanti istituzioni internazionali che hanno portato a risultati importanti nella determinazione quantitativa delle CTC e nella caratterizzazione fenotipica delle CTC dei tumori della prostata. I risultati sono state oggetto di pubblicazioni in riviste prestigiose, quali il *New England* e *Annals of Oncology*. Un esempio di utilizzo della metodica è la possibilità di identificare una variante di “splicing 7” del recettore degli androgeni (AR-V7) nelle CTC del paziente, associata alla resistenza agli agenti ormonali di seconda generazione (Abiraterone o Enzalutamide), due farmaci utilizzati per il trattamento del tumore alla prostata metastatico resistente alla castrazione chimica.

Programma ginecologia

Nel garantire una eccellenza di cura nelle pazienti affette da neoplasie ginecologiche, uno degli elementi principali della Ginecologia Chirurgica è il focus sul tumore ovarico. In particolare, è stato creato un modello di riferimento in Italia ed Europa con la fondazione nel 2008 del Centro di Alta Specialità per la Diagnosi, la Cura e la Ricerca nel Tumore Ovarico (OCC). L'ulteriore caratteristica dell'OCC è la Formazione. Questo Centro, unico in Italia per il carcinoma ovarico, nel 2011, insieme alla Ginecologia Medica, è stato accreditato dalla Società Europea di Oncologia Ginecologica (ESGO) per il programma di "European Fellowship in Gynecologic Oncology". Nel 2016, l'OCC-IEO è stato certificato dall'ESGO come "ESGO Center of Excellence in Ovarian Cancer Surgery", in riconoscimento della qualità che il Centro offre. In particolare la gemmazione di Esagon (European School of Pelvic and Abdominal Surgery In Gyn Oncology) ha contribuito alla divulgazione dei migliori standard di trattamento del carcinoma ovarico, non solo a livello nazionale ma anche internazionale. La Ginecologia Chirurgica è stata inoltre pio-

niere nel concetto di applicazione della chirurgia mininvasiva nella disciplina della ginecologia oncologica: nel 2006 nell'uso della chirurgia robotica per il trattamento del carcinoma della cervice uterina e dell'endometrio, e del carcinoma ovarico allo stadio iniziale; nel 2008 quale promotore della fondazione di SERGS (European Society of Robotic Surgery in Gynecology), mantenendo un importante ruolo nel favorire la diffusione di tale approccio come Epicentro di Insegnamento della Chirurgia Robotica, Ricerca Clinica, e soprattutto nella divulgazione delle esperienze che hanno caratterizzato questi 25 anni.

Da parte sua, la Ginecologia Medica dello IEO ha contribuito in modo sostanziale alla definizione dei principali standard terapeutici per il carcinoma ovarico mediante la partecipazione a studi multicentrici internazionali e nazionali, che hanno cambiato l'approccio al trattamento di queste malattie. Lo studio SOLO 1 ha chiarito che nelle pazienti con mutazione BRCA una terapia di mantenimento con inibitore di PARP dopo chemioterapia di prima linea migliora significativamente l'intervallo libero da progressione,



aprendo una prospettiva di guarigione, prima inimmaginabile, per alcune pazienti. La Ginecologia Medica ha arruolato in questo importante protocollo il maggior numero di pazienti a livello mondiale. Inoltre, prima in Italia, ha introdotto e valutato un modello innovativo di test BRCA basato su un “pre-counseling” guidato dall’oncologo ginecologo. Lo studio ENGAGE eseguito su 700 pazienti con carcinoma ovarico trattate negli USA, in Italia e Spagna ha dimostrato che il ginecologo oncologo è in grado di supplire alla carenza di “genetic counselors”, consentendo decisioni terapeutiche più rapide ed un miglior utilizzo delle risorse nella gestione delle pazienti. La Ginecologia Medica ha collaborato e presieduto, nel 2015, la prima Consensus Conference ESMO-ESGO-ESTRO sul carcinoma endometriale, e, nel 2018, la prima Consensus Conference ESMO-ESGO sul carcinoma ovarico. Grazie alla fattiva e intensa collaborazione con l’Unità di Ricerca in Ginecologia Oncologica, sono stati collezionati una serie di campioni biologici da pazienti con tumore ovarico, che hanno consentito di avviare il primo confronto a livello molecolare tra le cellule staminali del carcinoma ovarico e la loro controparte normale. Dallo studio è emerso il ruolo della proteina CD73 nelle cellule staminali tumorali e nell’aggressività del carcinoma ovarico. CD73 si propone anche come potenziale bersaglio per innovativi trattamenti terapeutici. Grazie al ruolo di CD73 nella elusione della risposta immunitaria, i nostri risultati potranno offrire nuove prospettive anche nell’ambito dell’immunoterapia del tumore ovarico.

Un altro importante contributo al trattamento del carcinoma ovarico è stato dato dalla Divisione Nuovi Farmaci, confermando il ruolo di leadership clinica in ambito nazionale ed internazionale. Il nostro maggior risultato è stato quello di aver portato in clinica l’utilizzo della Trabectedina nel trattamento del tumore ovarico. Questo studio, condotto dallo IEO, ha consentito di cambiare la pratica clinica nel trattamento

del tumore ovarico refrattario a terapia con sali di platino.

Importante complemento alla Ginecologia Chirurgica e Medica è l’Unità di Fertilità e Procreazione in Oncologia (UFPO). Il Progetto Fertilità e Procreazione in Oncologia è stato implementato per rispondere a due esigenze fondamentali: fornire alle giovani donne con cancro la possibilità di preservare la propria fertilità prima delle cure oncologiche ed offrire alle pazienti con diagnosi di tumore in gravidanza le migliori probabilità di guarigione, preservando il benessere fetale. Questi due ambiti hanno visto negli ultimi 25 anni una vera e propria rivoluzione, sia a livello nazionale che internazionale, cui la UFPO ha contribuito in modo sostanziale. La pubblicazione su *Annals of Oncology* delle linee guida della ESMO ha stabilito che ciascuna paziente con cancro ha il diritto a ricevere un “counseling” di oncofertilità e ha definito le modalità con le quali accedere al percorso di preservazione della fertilità. Nel 1994 tale argomento non esisteva, ma oggi è diventato una imprescindibile discussione tra medico e paziente. All’inizio del nuovo secolo, la diagnosi di tumore in gravidanza poneva la donna di fronte ad un dilemma dolorosissimo: interrompere la gravidanza per poter curare la neoplasia, o portare avanti la gravidanza mettendo a repentaglio la sua vita. Insieme ai colleghi della Clinica Mangiagalli di Milano, i medici dello IEO hanno messo a punto protocolli di trattamento medico e chirurgico che offrono alle pazienti con tumore in gravidanza le più avanzate possibilità di cura. È ormai stabilito che la chirurgia oncologica può essere eseguita in qualsiasi epoca gestazionale e che è possibile somministrare chemioterapia a partire dal secondo trimestre, senza danneggiare il feto e senza esiti a distanza nel bambino. Il riconoscimento da parte della comunità scientifica della originalità del lavoro svolto e il numero di pazienti trattate hanno reso la UFPO punto di riferimento per tutte le donne con tumore in gravidanza.

Programma melanoma, sarcomi e tumori rari

Gli ultimi due decenni si sono caratterizzati, in oncologia, dall'avvento di nuove tecniche chirurgiche e nuove classi di farmaci che hanno migliorato in maniera significativa le possibilità di cura, processo che ha coinvolto anche i Tumori Rari. Questi, dall'essere storicamente ai margini dell'evoluzione dei trattamenti, hanno avuto uno spazio determinante per lo sviluppo e l'utilizzo delle strategie moderne. Il melanoma ha svolto una funzione di modello nello studio dell'immunoterapia e della terapia target, che sono state embricate alla terapia chirurgica nelle fasi pre- e post-operatorie. In particolare, è in corso uno studio per l'identificazione di vulnerabilità epigenetiche/target nel melanoma "in vivo". Grazie alla disponibilità di strategie di combinazione, la Chirurgia si avvale oggi di tecniche mini-invasive, che nel nostro Istituto sono rappresentate prevalentemente dalla chirurgia robotica. Nei sarcomi dei tessuti molli la condivisione nell'ambito di gruppi di lavoro internazionali ha permesso di ottenere risultati significativi su ampie casistiche.

Negli ultimi anni, l'introduzione di nuovi farmaci ad azione molecolare ed immunomodulante ha rivoluzionato la strategia terapeutica con risultati incredibilmente positivi in termini di risposte cliniche obiettive e di miglioramento della sopravvivenza. L'Oncologia dedicata è il fulcro di questa rivoluzione che, nel corso di questi 25 anni, IEO ha vissuto da protagonista, partecipando ai più importanti studi clinici con nuovi farmaci, sviluppando progetti di ricerca mirati ad identificare nuovi bio-marcatore di risposta e prognosi, consentendo di ottenere riconoscimenti scientifici a livello internazionale. L'Unità di Oncologia del Melanoma e dei Tumori della Cute ha inoltre partecipato attivamente alla stesura di linee guida nazionali ed internazionali, ha fondato ed avuto membri nei Direttivi delle più importanti associazioni di settore come l'EURTC Melanoma Group, l'Intergruppo Melanoma Italiano (IMI) ed il Network per la Bio-Immunoterapia dei Tumori (NIBIT).

Così, il riconoscimento quale Centro di Riferimento per i Tumori Rari ha reso possibile il trattamento di patologie rare che, oggi, hanno a disposizione opzioni terapeutiche sovrapponibili ai tumori più frequenti. Nel corso di questi 25 anni, l'IEO ha partecipato attivamente ai più importanti studi che hanno permesso di ottenere progressi nell'ambito della terapia dei tumori rari, in particolare sarcomi dei tessuti molli e tumori del timo. Ha inoltre partecipato attivamente alla stesura di linee guida nell'ambito delle malattie rare, è stato fondatore e membro del consiglio direttivo, assieme ad altri istituti, dell'Italian Sarcoma Group (il più importante gruppo cooperativo dedicato alla ricerca e cura dei sarcomi) e della associazione TUTOR, dedicata ai pazienti con tumori rari intratoracici,



oltre che di altre realtà cooperative nazionali ed internazionali.

La Chirurgia e l'Oncologia Medica del Programma Melanoma, Sarcomi dei Tessuti Molli e Tumori Rari condividono attività clinica e di ricerca, in stretta collaborazione con biologi e scienziati di base. La gestione multidisciplinare ha generato plurimi progetti: a) creazione della High Risk Clinic per la gestione di sindromi genetiche e familiari; b) consolidamento della chirurgia di salvataggio dell'arto mediante trattamenti preoperatori e ricostruzioni plastiche (lembi locali e lembi microchirurgici) a scopo

funzionale avanzato, mirata al miglioramento della qualità dei margini di resezione e della qualità di vita; c) trattamento con protoni e ioni carbonio del melanoma mucoso e dei sarcomi delle parti molli, in un progetto in collaborazione con CNAO; d) differenza dell'efficacia dei trattamenti oncologici in relazione al sesso, con attenzione al ruolo del microbioma; e) ricerca di nuove linee cellulari sull'angiosarcoma, in collaborazione con l'IFOM, l'Istituto di Oncologia Molecolare, con l'obiettivo di sviluppare nuovi farmaci.

Dipartimento di oncologia sperimentale

L'oncologia sta attraversando una vera e propria rivoluzione negli approcci di prevenzione e trattamento, basati sulla conoscenza dei meccanismi molecolari di tumorigenesi (Oncologia di Precisione o Personalizzata). Il Dipartimento di Oncologia Sperimentale (DEO) studia i meccanismi fondamentali di tumorigenesi e nuovi approcci terapeutici, con l'obiettivo generale di favorire la transizione verso l'Oncologia Personalizzata. Molti dei risultati ottenuti in questi 25 anni hanno costituito delle vere e proprie pietre miliari in vari settori della ricerca oncologica:

I) Genomica/Epigenomica: caratterizzazione della traslocazione 15;17 nella Leucemia Pro-mielocitica Acuta; identificazione delle mutazioni NPM nella leucemia mieloide; prima dimostrazione del legame tra tumori ed epigenoma; definizione dei meccanismi epigenetici che regolano l'espressione genica nei processi infiammatori e nei tumori; identificazione del primo gene coinvolto, in mammiferi, nel processo di invecchiamento e malattie associate.

II) Signal Transduction: definizione del signalling di tirosin-chinasi (Shc, Grb2) e dell'endocitosi in cellule normali e tumorali.

III) Biologia dei Tumori: prima dimostrazione del ruolo della divisione simmetrica/ asimmetrica e della plasticità cellulare nel mantenimento del "pool" di cellule staminali tumorali.

IV) Nuove Terapie: meccanismo d'azione dell'acido retinoico, primo farmaco molecolare; meccanismo anti-tumorale del primo farmaco epigenetico per uso clinico (l'inibitore delle HDAC); generazione di una nuova classe di inibitori della istone-demetilasi LSD1; dimostrazione dell'esistenza di una barriera tra intestino e sistema vascolare regolata da cellule dendritiche e sviluppo di un nuovo approccio immunoterapeutico basato su Salmonella; identificazione dei mitocondri quali effettori di Myc e di un farmaco specifico (Tygecycline).

V) Nuovi Approcci Tecnologici: PAT-H-MS per l'analisi quantitativa di modificazioni epigenetiche in campioni clinici; tecnologie innovative

di spettrometria di massa per modificazioni post-traduzionali degli istoni; Pat-ChIP per l'analisi di pattern cromatinici in campioni paraffinati.

I numerosi successi sono testimoniati da 1.574 articoli in riviste scientifiche internazionali con un Impact Factor totale 13.440,78 e medio di 8,54; 35 brevetti depositati, di cui 19 concessi in licenza tra il 2010 ed il 2017.

Il focus della nostra ricerca attuale è lo studio della eterogeneità intra tumorale, biologica e genetica, con particolare attenzione alle risposte adattative (epigenomiche) del tumore, e implicazioni nel processo di metastatizzazione e resistenza ai trattamenti.

La struttura del Dipartimento è basata su principi di:

I) Ricerca accademica indipendente (22 Principal Investigators).



II) Open space e interattività interna (11 Unità Tecnologiche).
III) Integrazione con la componente clinica di IEO: partecipazione ai programmi clinico-scientifici; coordinamento di piattaforme tecnologiche per ricerca traslazionale (“Clinical Technoshots”) e di tre programmi trasversali di ricerca traslazionale (Translational Genomics; New Drugs; New Biomarkers).
IV) Formazione (Scuola di Dottorato Internazionale SEMM).

V) partecipazione a network nazionali ed internazionali (ACC; EuLife; EuroPDX).
Il DEO dedica estrema attenzione alla formazione di una nuova generazione di ricercatori internazionali. Ad oggi, sono circa 50 i ricercatori IEO che occupano posizioni di leadership nel mondo (Direttori di Istituto, Principal Investigators) in istituzioni quali NIH (Bethesda), MSKCC (New York), MD Anderson (Houston), Max Planck (Dortmund), Francis Crick Institute (Londra), VIN (Leuven), Boehringer-Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Vienna), e molti altri.

Altri programmi

Alcune discipline non sono inquadrare in aree cliniche specifiche o all'interno di un Programma, ma operano nell'ambito multidisciplinare ed entrano in contatto con tutti o quasi i pazienti oncologici. Esse sono:

- la Cardioncologia,
- la Psiconcologia,
- la Terapia del Dolore e le Cure Palliative
- l'Anestesia e Rianimazione.

1) La Cardiologia tradizionale e la Cardioncologia si sono inevitabilmente e molto presto fuse in IEO, per una chiara necessità di approccio multidisciplinare al paziente malato di tumore che presentava indici di mortalità cardiologica assai elevati. Il termine stesso, "Cardioncologia", è un neologismo creato presso l'IEO, come riportato sul primo lavoro scientifico al mondo, apparso sul Giornale Italiano di Cardiologia nel 1995, a dimostrazione della nostra intuizio-

ne. Si tratta di una nuova specialità che si sta rapidamente espandendo in tutto il mondo con 21 Centri in Italia e oltre 70 negli Stati Uniti, che si prefigge di contribuire alle terapie dei tumori (che possono essere non solo una chemioterapia, ma anche schemi multipli, combinati, radioterapia, immunoterapia, radio-immunoterapia, ecc.) senza danneggiare il cuore. I pazienti possono evitare frequenti malattie cardiache causate dalle cure oncologiche se i loro medici seguono il modello IEO di studio del rischio cardiovascolare individuale e della diagnosi in fase iniziale, addirittura preclinica. Ciò implica necessariamente collaborazione molto stretta, e già nelle fasi precoci della malattia, fra oncologi e cardiologi. Oggi il quadro è ancora allarmante perché in Italia ci sono circa tre milioni di persone con una diagnosi di tumore con oltre il 50% di casi di concomitante comorbidità cardiovascolare,



umentando il rischio di cardiotossicità. Inoltre i farmaci più nuovi, immunoterapia compresa, sono anch'essi potenzialmente cardiotossici. La Cardioncologia è quindi diventata una necessità fondamentale per i malati di cancro. In IEO sono state messe a punto procedure specifiche per valutare il rischio cardiovascolare individuale: con un prelievo del sangue si valutano i valori di biomarcatori cardiaci (una proteina, la Troponina I, e un ormone, NT-proBNP) e effettuiamo un ecocardiogramma. Ai pazienti che presentano un innalzamento dei marker durante la cura oncologica viene somministrata una terapia preventiva con Ace-inibitori e betabloccanti. L'applicazione di questo protocollo ha permesso di ridurre a zero gli episodi e i decessi per malattie cardiovascolari nei 3800 pazienti IEO trattati con chemioterapia, che abbiamo seguito per dieci anni. C'è molto spazio di miglioramento perché si possa tendere ovunque ad azzerare la mortalità cardiovascolare dovuta alle cure anticancro. Occorre insistere sulla cultura di oncologi e cardiologi. I danni al cuore sono in gran parte ancora ignorati dagli oncologi e la loro reale dimensione sconosciuta. Inoltre va più profondamente affrontato il problema dei pazienti fragili, per cui in IEO abbiamo sviluppato un protocollo ad hoc. Sono quelle persone che, a causa dell'invecchiamento della popolazione e della maggiore possibilità di cura unita alla maggiore incidenza di malattie oncologiche e cardiovascolari, presentano contemporaneamente una patologia cardiovascolare e un tumore e sono troppo spesso escluse sia dai trattamenti o interventi cardiologici intensivi, che dalle terapie oncologiche più aggressive, potenzialmente più efficaci, perché ritenuti pazienti a rischio troppo elevato.

2) L'Unità di Psiconcologia collabora con importanti gruppi di ricerca europei ed extraeuropei e ha portato l'IEO a livelli internazionali nello sviluppo di nuove tecnologie come ad esempio, piattaforme Smart, realtà virtuale e biofeedback. Grazie alla loro componente accademica, l'obiettivo formativo è quello di contribuire

attivamente alla gestione di situazioni critiche, come ad esempio il "burnout" che è una condizione frequente nelle professioni d'aiuto, e specialmente in ambito oncologico. La Psiconcologia guarda quindi al futuro mettendo costantemente a punto nuovi strumenti e metodi in grado di fare la differenza rispetto ai modelli standard proposti da chi si trova ad affrontare il percorso legato alla malattia oncologica, siano essi pazienti, familiari o professionisti.

3) Le Cure Palliative e di Terapia del dolore dell'IEO sono accreditate dall'ESMO come Centro di integrazione tra l'Oncologia e le Cure Palliative. Questa Unità ha recentemente richiesto ed ottenuto l'accreditamento regionale dell'attività di Assistenza Domiciliare (Home Care) in Cure Palliative, per poter garantire la centralità e la continuità di cura alla persona affetta da patologia oncologica durante l'intera traiettoria di malattia, dalla diagnosi, sviluppando innovativi progetti di "Early/Simultaneous Palliative Care", che è dimostrato possano migliorare la qualità di vita e prolungare la sopravvivenza, alla cronicizzazione e/o fase avanzata o terminale. Essa assiste gratuitamente al proprio domicilio i pazienti in fase avanzata di malattia, fornendo continuità assistenziale medico-infermieristica, psicologica, socio-sanitaria h 24, e 7 giorni su 7, con consegna gratuita dei farmaci al domicilio. Accanto a questa attività si inserisce quella di Terapia del dolore oncologico: dalla sua costituzione nel febbraio 2014, la Unità di Terapia del Dolore IEO si sta affermando, nello scenario cittadino, regionale e nazionale, come Centro di riferimento per la gestione del dolore oncologico. Le conquiste della ricerca in ambito oncologico hanno permesso che il paziente degli anni 2000 abbia attualmente davanti a sé un lungo percorso di cura. A fronte di questa maggior aspettativa di vita, si trova però spesso a dover convivere con il sintomo dolore spesso conseguenza dei trattamenti stessi, talvolta così intenso e persistente da peggiorare drasticamente la qualità di vita. Un "Cancer Pain

Center” all'avanguardia come lo IEO, possedendone lo know-how, garantisce a questi pazienti l'approccio più moderno e più efficace, affiancando alle terapie farmacologiche convenzionali, trattamenti tecnologicamente innovativi come la neuro stimolazione elettrica centrale e periferica e la neuro-modulazione spinale chimica.

4) L'Anestesia e Rianimazione in 25 anni ha supportato e consentito lo sviluppo delle divisioni chirurgiche, specialmente nella implementazione della chirurgia mini invasiva e robotica, impiegando protocolli “fast-track”. Ha contribuito ad assistere la radiologia interventistica nella sua crescita e nella possibile attuazione delle tecniche di perfusione epatica, termoablazione ed embolizzazione con micro particelle in anestesia generale. In particolare, si è dedicata allo sviluppo di due progetti:

I) La terapia intensiva che ha aperto il 2007 dando la possibilità di non avere più un limite di visite per i pazienti degenti in terapia intensiva,

abolendo sia l'orario delle visite che la necessità di adottare un specifico abbigliamento. I nostri pazienti possono ricevere visite a qualsiasi ora e per un tempo illimitato, in linea con i più recenti dati della letteratura internazionale.

II) L'Ospedale Senza Dolore, nato grazie all'applicazione di protocolli analgesici, corsi di formazione del personale medico ed infermieristico nonché ad uno staff ad hoc di anestesisti disponibili 24 ore al giorno (“Acute Pain Service”) che, con regolare misurazione del livello di dolore percepito dai pazienti, si occupano concretamente del controllo e del trattamento del dolore postoperatorio. Recentemente sono stati implementati le tecniche di blocco nervoso periferico eco-guidato che sempre più si affiancano al trattamento antalgico farmacologico sistemico. Costanti sondaggi semestrali segnalano un costante 97% - 99% di soddisfazione dei nostri pazienti riguardo al trattamento del dolore postoperatorio.



Hanno collaborato

Ansarin Mohssen,
Direttore Divisione di Otorinolaringoiatria e
Chirurgia Cervico Facciale

Bellomi Massimo,
Direttore della Divisione di Radiologia

Bertolini Francesco,
Direttore della Divisione di Laboratorio
di Ematologia Clinica

Biffi Roberto,
Divisione di Otorinolaringoiatria
e Chirurgia Cervico Facciale

Bonanni Bernardo,
Direttore della Divisione di Prevenzione
e Genetica Oncologica

Bruschini Roberto,
Divisione di Otorinolaringoiatria
e Chirurgia Cervico Facciale

Cassano Enrico,
Direttore della Divisione
di Radiologia Senologica

Cipolla Carlo,
Direttore della Divisione
di Cardioncologia

Colleoni Marco,
Direttore della Divisione
di Oncologia Senologica

Colombo Nicoletta,
Direttore della Divisione
di Oncologia Ginecologica

Crosta Cristiano,
Direttore della Divisione di Endoscopia

Curigliano Giuseppe,
Direttore della Divisione di Nuovi Farmaci

De Marinis Filippo,
Direttore della Divisione
di Oncologia Toracica

Di Nubila Brunella,
Divisione di Radiologia Senologica

Farante Gabriel,
Divisione di Senologia Chirurgica

Fazio Nicola,
Direttore della Divisione
di Oncologia Gastrointestinale

Ferrucci Francesco,
Direttore dell'Unità di Oncologia Medica
del Melanoma

Grana Chiara,
Direttore della Divisione
di Medicina Nucleare

Guardamagna Vittorio,
Direttore della Divisione di Terapia del Dolore

Maggioni Angelo,
Direttore della Divisione
di Ginecologia Chirurgica

Nolè Franco,
Direttore della Divisione
di Oncologia Medica Urogenitale
e Cervico Facciale

Orsi Franco,
Direttore della Divisione
di Radiologia Interventistica

Peccatori Fedro,
Direttore dell'Unità di Fertilità
e Procreazione in Oncologia

Pelicci Pier Giuseppe,
Direttore del Dipartimento
di Oncologia Sperimentale

Pennacchioli Elisabetta,
Direttore della Divisione
di Chirurgia del Melanoma e Sarcomi

Petrella Francesco,
Divisione di Chirurgia Toracica

Pileri Stefano,
Direttore della Divisione
di Diagnosi Emolinfopatologica

Pravettoni Gabriella,
Direttore della Divisione di Psiconcologia

Rietjens Mario,
Direttore della Divisione di Chirurgia Plastica
e Ricostruttiva

Spaggiari Lorenzo,
Direttore della Divisione di Chirurgia Toracica

Tarella Corrado,
Direttore della Divisione di Ematoncologia

Venturino Marco,
Direttore della Divisione di Anestesia
e Rianimazione

Veronesi Paolo,
Direttore della Divisione di Senologia Chirurgica

Viale Giuseppe,
Direttore della Divisione di Anatomia Patologica

Uno speciale ringraziamento al Dottor Gabriel Farante per la preziosa collaborazione alla raccolta del materiale documentale.

IEO 25 anni di lotta al cancro

Seguici su:

 IEO Istituto Europeo di Oncologia



MKT.DO.7199.A