



FONDAZIONE IRCCS
“ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI”

20133 Milano – via Venezian, 1 – tel 02.2390.1

Manuale di Ulisse “Gli Studi Clinici”



A cura dell'U.O. Comunicazione Istituzionale e Relazioni con il Pubblico

*Gli studi clinici controllati
Cosa sono,
a che cosa servono,
chi partecipa.*

Milano, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori
I edizione gennaio 1999

Responsabile scientifico: Lisa Licitra
Ideazione e coordinamento: Roberto Mazza
Revisione giornalistica: Giovanni Padovani

Sommario:

Sommario:	2
Prefazione	3
Introduzione	4
Capitolo primo	5
Le sperimentazioni cliniche, di Lisa Licitra	5
Capitolo secondo.....	11
La ricerca preclinica, di Maria Ines Colnaghi	11
Capitolo terzo	15
Un po' di storia, di Gianni Bonadonna e Pinuccia Valagussa.....	15
Glossario	20



Prefazione

È un momento di disorientamento per l'oncologia italiana e per i pazienti, esposti negli ultimi mesi a un bombardamento dei mass-media su presunte terapie che ancora attendono di essere provate nella loro efficacia e, tuttavia, vengono proposte a migliaia di malati.

Il Progetto Ulisse appare dunque come una proposta quanto mai opportuna che può contribuire a rassicurare i pazienti del nostro Istituto e i loro parenti. Per come è stato programmato, per l'impegno dei docenti medici e non medici e soprattutto per la partecipazione dei malati, il Progetto Ulisse non potrà che avere successo. Aumentare la conoscenza dei pazienti sulla malattia e la sua cura, avendo la possibilità di discuterne direttamente con i medici, porterà a ridurre ansie e incertezze. Anche il tentativo di coinvolgere i pazienti seguiti solo ambulatorialmente attraverso il corso di supporto Itaca ci auguriamo possa essere coronato da successo per gli importanti obiettivi che si prefigge.

L'insieme del progetto Ulisse, pensato e programmato in tempi non sospetti, viene pienamente incontro alla presunta emergenza del distorto rapporto medico-paziente, denunciata in questo periodo in seguito al caso Di Bella. Credo che l'Istituto stia facendo ancora una volta il possibile per migliorare nei fatti questo rapporto che, specie per il malato oncologico, noi consideriamo fondamentale.

Ai promotori e organizzatori del Progetto Ulisse e a tutti coloro che vi partecipano va il plauso della Direzione Scientifica e quello mio personale.

dr. Natale Cascinelli



Introduzione

Capire di più per curarsi meglio: perché una pubblicazione dedicata agli studi clinici controllati?

In questi ultimi anni l'interesse dell'opinione pubblica nei confronti degli studi clinici controllati o, come si dice nel linguaggio comune, della sperimentazione, è cresciuto non solo perché se ne è parlato e se ne parla molto ma anche perché molte cose sono state capite. È ormai noto a tutti, per esempio, che nessun farmaco e nessun sistema di diagnosi o cura può essere ritenuto valido se non passa attraverso uno studio clinico: si sa anche che questi studi vanno compiuti secondo regole codificate che sono valide non solo in Italia ma internazionalmente.

Un secondo motivo di interesse nasce dal fatto che la sperimentazione clinica è uno studio che non viene compiuto in laboratorio ma coinvolge direttamente i malati di tumore: è a un gruppo di malati, infatti, che si chiede di provare sotto controllo medico una nuova procedura per sapere se e quanto è efficace.

Ma se l'interesse è diffuso manca tuttora un livello adeguato di conoscenza. Per questo motivo abbiamo scelto il tema della sperimentazione clinica come primo argomento di una serie di opuscoli che, nell'ambito del Progetto Ulisse promosso dall'Istituto dei Tumori di Milano, ha come obiettivo di rispondere all'esigenza di una maggiore informazione sui principali problemi relativi al cancro.



Capitolo primo

Le sperimentazioni cliniche, di Lisa Licitra

In questo capitolo sono state formulate una serie di domande e risposte che aiutano a capire che cos'è, come si svolge, quali sono gli obiettivi delle sperimentazioni cliniche e quali i diritti dei pazienti che vi partecipano. Ricordiamo che nel testo i termini "studio clinico" oppure "studio clinico controllato" o "sperimentazione" si equivalgono.

Che cosa si propone uno studio clinico e perché è necessario?

Lo studio clinico si propone di verificare se la nuova scoperta (un esame diagnostico, per esempio, oppure un farmaco) è valida. In oncologia la maggior parte delle sperimentazioni vuole verificare se il nuovo trattamento è migliore di quello standard disponibile in quel momento. Nel caso dei farmaci i quesiti posti più spesso sono: Ottiene risultati migliori la nuova molecola oppure quelle usate in precedenza? Qual è il dosaggio più efficace? E la migliore modalità di somministrazione? Soltanto un confronto diretto, condotto in base a regole precise e su un gruppo omogeneo di pazienti, rende possibile rispondere a questi quesiti: ecco perché la sperimentazione clinica è necessaria.

Dove viene fatto?

Lo studio clinico è condotto da un medico responsabile della ricerca e dai suoi collaboratori. Può essere effettuato in tutti gli ospedali, ma per gli istituti di ricerca, come l'Istituto Nazionale Tumori di Milano, rappresenta un obiettivo istituzionale: le strutture come la nostra ricevono annualmente dallo stato e da altri enti ed istituzioni pubbliche e private finanziamenti finalizzati al sostegno delle sperimentazioni.

Come si prepara?

Prima di tutto viene individuato il quesito clinico che interessa un certo tipo di tumore, solitamente in un determinato stadio del suo sviluppo. La scelta è fatta dai ricercatori clinici, cioè da medici oncologi che non solo curano i malati di tumore ma studiano metodi più efficaci per combattere la malattia: essi debbono valutare se lo studio è etico, cioè se è nell'interesse dei malati, e se il risultato atteso può avere una ricaduta clinicamente significativa. Il primo compito dei ricercatori è la stesura di un protocollo clinico che descrive sia le caratteristiche dei pazienti candidati allo studio sia il piano di cura con cui i pazienti verranno trattati. Inoltre, il protocollo contiene le



motivazioni per cui si intende procedere all'esecuzione dello studio, le modalità tecniche di conduzione e stabilisce infine come verranno valutati i dati finali.

Che cos'è il comitato etico ?

È l'organo di controllo previsto dalla legge per la tutela dei malati che partecipano alla sperimentazione. È composto da persone di diversa professionalità (medici, ricercatori, infermieri, giuristi, filosofi religiosi, eccetera), il suo primo compito è di valutare se il protocollo è nell'interesse del malato. Nessuno studio clinico può essere avviato se il protocollo corrispondente non ha ottenuto l'approvazione del comitato etico: ma quando lo ritiene opportuno il comitato può anche decidere di sospendere lo studio mentre questo è già in corso. L'Istituto Nazionale Tumori di Milano ha un proprio comitato etico.

Che cos'è il consenso informato?

Per qualsiasi atto medico – a eccezione di quelli compiuti in situazione di emergenza – è necessario che il paziente sia preventivamente d'accordo sulla sua esecuzione: questa regola non ha eccezioni e vale per gli esami diagnostici, per la somministrazione di una cura farmacologica e per gli interventi chirurgici, sia fuori che dentro l'ospedale. La libera adesione del paziente prevede naturalmente che il medico lo informi in modo chiaro e esauriente su quello che intende fare e per questo motivo viene definito consenso informato. In ospedale il consenso informato viene generalmente raccolto nella cartella clinica che il paziente è invitato a sottoscrivere: per partecipare a una sperimentazione la procedura è dello stesso tipo ma deve osservare regole particolarmente accurate. Anche in questo caso l'unica adesione valida è quella scritta: la firma va fatta in margine a un modulo che contiene in genere tutte le informazioni riguardanti lo studio clinico e le sue modalità di esecuzione. Non è necessario firmare subito, è diritto del paziente risersarsi un po' di tempo prima di decidere; il responsabile dello studio clinico è tenuto a verificare che il paziente abbia compreso correttamente il senso della sua scelta; in alcune situazioni, infine, è richiesta all'atto della firma anche la presenza di un testimone (consenso informato testimoniato).

Cosa succede a chi rifiuta di entrare nello studio clinico?

Se il paziente decide di non aderire allo studio clinico questo fatto non pregiudica né il suo rapporto con il medico né il diritto a essere curato. Il malato non è tenuto a dare alcuna spiegazione sul motivo del rifiuto: il trattamento che gli verrà proposto invece di quello sperimentale dovrà essere il migliore tra quelli già attualmente disponibili. Può accadere che al paziente che preferisce non entrare nella sperimentazione venga



proposto di farsi curare in una struttura diversa dall'Istituto: il medico dell'Istituto si incaricherà in questo caso di prendere accordi con la struttura esterna, inviando anche la documentazione relativa.

È vincolante l'adesione allo studio clinico?

No. Il paziente può decidere in qualsiasi momento di sospendere la partecipazione alla sperimentazione. Anche in questo caso egli riceverà il migliore trattamento alternativo che è disponibile in quel momento. Anche il medico, del resto, può decidere di sospendere la sperimentazione in atto se constata che la terapia sperimentale non giova al malato.

Quali sono le fasi della sperimentazione clinica?

Per rispondere a questa domanda si può fare l'esempio più semplice, quello dello studio di un nuovo farmaco o di una nuova combinazione di farmaci. Prima che il medicinale venga introdotto nella pratica clinica corrente, anche quando si tratta di una molecola certamente più efficace di quelle tradizionali, trascorrono in genere diversi anni, non raramente una decina: ebbene, durante questo periodo di tempo il farmaco viene testato secondo regole precise, definite internazionalmente. Il primo scopo di queste regole è di proteggere i pazienti che partecipano allo studio da eventuali effetti dannosi: per questo motivo la sperimentazione clinica viene preceduta da quella sugli animali di laboratorio. Se questa fase ha dato risultati positivi si passa allo studio clinico sui pazienti, suddiviso in tre fasi successive.

- *Studi di fase I.* Hanno lo scopo di valutare la dose massima del farmaco in studio tollerata dall'uomo. Sono sperimentazioni molto delicate sia per il tipo di pazienti a cui sono rivolte sia per gli effetti che possono indurre: sono condotte generalmente su un numero limitato di persone sane.
- *Studi di fase II.* Si propongono di valutare l'attività del farmaco e di conoscere nei dettagli i possibili effetti collaterali. In genere sono rivolti a pazienti affetti dalla stessa patologia e con caratteristiche cliniche simili.
- *Studi di fase III.* Quando la nuova molecola ha dimostrato nella fasi precedenti di avere un'attività almeno pari a quella dei farmaci già in uso, allora si passa alla fase III, quella che la confronta con la migliore terapia farmacologica disponibile in quel momento. Per evitare che il medico manchi di obiettività nelle sue osservazioni il trattamento viene assegnato a caso (randomizzazione) a ognuno dei malati.



Dopo che le autorità sanitarie, in seguito ai risultati della sperimentazione clinica, hanno autorizzato la sua utilizzazione, gli effetti del nuovo farmaco continuano a essere rilevanti. Questi studi vengono anche definiti di "fase IV".

Chi aderisce allo studio clinico ottiene un trattamento migliore?

Questa è proprio la questione che il ricercatore cerca di risolvere ma una risposta certa si avrà soltanto alla fine dello studio e dopo avere analizzato i risultati. Soltanto i dati finali dello studio clinico consentiranno di sapere se il nuovo trattamento è o non è migliore di quelli usati in precedenza.

La partecipazione a una sperimentazione richiede più visite, più esami diagnostici e più ricoveri?

Dipende dal tipo di studio ma in linea di massima la risposta è sì. È dovere del medico e diritto del paziente, di conseguenza, una informazione esauriente, prima del consenso scritto, anche su questi aspetti della sperimentazione.

Il costo (spostamenti, ticket eccetera) è più alto che nelle altre cure?

È compito dei responsabili della sperimentazione provvedere affinché tutti gli esami e le visite richieste dal protocollo siano gratuite o con il pagamento di un ticket estremamente ridotto. Se il paziente avesse difficoltà logistiche ad accedere all'Istituto per le necessità previste dalla sperimentazione è necessario parlarne con il medico responsabile.

Chi segue l'ammalato durante la sperimentazione?

Lo studio clinico viene condotto da una équipe medica che potrebbe essere diversa da quella che ha in cura il paziente nel momento in cui gli viene proposto di aderire allo studio. Ma ogni "passaggio in cura" avviene nel corso di una discussione collegiale in cui i singoli casi vengono presentati dal medico curante ai colleghi che hanno l'incarico di seguire i pazienti nell'ambito dello studio clinico.

Quali sono i risultati della sperimentazione clinica?

Molti studi clinici confermano quella che all'inizio era solo un'ipotesi: il nuovo farmaco o la nuova procedura sono migliori di quelli già disponibili. Ma non è sempre così. Potrebbero, ad esempio, non emergere differenze fra il trattamento standard e quello sperimentale, oppure gli effetti collaterali potrebbero risultare superiori con il nuovo trattamento. Anche in questi due casi, apparentemente negativi, la sperimentazione risulta molto utile: dimostra infatti che la "vecchia" terapia è



ancora la più efficace e che la ricerca di nuovi approcci diagnostici e terapeutici deve probabilmente prendere altre strade. Sempre e comunque la comunità scientifica studia e valuta attentamente la metodologia e i risultati delle ricerche cliniche e, a volte, richiede ulteriori studi per confermare o smentire dati che non appaiono sufficientemente provati.

Bisogna aggiungere però due osservazioni: la prima riguarda l'ambito delle singole sperimentazioni. Il cancro è costituito da oltre un centinaio di malattie diverse ed ogni forma può manifestarsi con diverse caratteristiche: non può esistere di conseguenza una sola sperimentazione o solo alcune sperimentazioni per individuare la cura. Oggi il malato di tumore viene curato in modo molto diverso che in passato e con maggiori speranze di guarigione, ma questo straordinario progresso è fatto di tanti piccoli passi avanti che corrispondono a un enorme numero di sperimentazioni cliniche che si sono succedute negli anni. È stato il loro insieme che a poco a poco ha migliorato il modo di prevenire, di diagnosticare e di curare il cancro.

La seconda osservazione riguarda il cambiamento di mentalità causato dagli studi clinici. Fino a qualche anno fa ciò che contava di più in oncologia e in tutta la medicina era il cosiddetto intuito del medico e la sua esperienza. Attualmente le cure più affidabili sono quelle fondate sulle sperimentazioni più rigorose e l'ospedale migliore è quello in cui i medici, lavorano in équipe e hanno familiarità con la medicina "basata sulle prove". L'opinione pubblica non ha ancora abbastanza confidenza con la sperimentazione e non sempre ha fiducia nella sua capacità di risolvere in modo chiaro i mille problemi che gli vengono via via sottoposti. Eppure i fatti stanno a dimostrare che quella degli studi clinici è l'unica via da percorrere per acquisire nuove certezze nella lotta contro i tumori.

Le fasi della sperimentazione clinica

Fase I

Questi studi hanno lo scopo di capire qual è la dose massima del farmaco che può essere tollerata dall'uomo senza la comparsa di effetti tossici. Vengono effettuati su persone sane: di solito si tratta di poche persone.

Fase II

In questa fase gli studi hanno come obiettivo principale di valutare l'efficacia del farmaco contro determinate patologie. Vengono condotti su persone malate, generalmente con caratteristiche cliniche simili: l'efficacia della nuova molecola viene valutata sia dal punto di vista dell'eventuale prolungamento della sopravvivenza



(il farmaco in questo caso aiuta a vivere più a lungo) sia dal punto di vista della qualità della vita (il farmaco migliora le condizioni generali dei pazienti cui viene somministrato).

Fase III

Se il nuovo farmaco ha dimostrato nelle fasi precedenti di avere un'attività almeno pari a quella dei farmaci già in uso, allora si confronta la sua attività con quella delle migliori terapie farmacologiche disponibili in quel momento: è la fase III della sperimentazione clinica.

Fase IV

È lo studio degli effetti collaterali che possono verificarsi con l'impiego del nuovo farmaco su vasta scala. La fase IV viene definita anche "della sorveglianza post-marketing": è effettuata su molecole che hanno già ottenuto dalle autorità sanitarie i permessi necessari alla loro utilizzazione.

Le diverse fasi in cui viene suddivisa, fanno capire con chiarezza le regole che ogni sperimentazione clinica è tenuta a rispettare. Nessun farmaco - come nessuna procedura diagnostica o terapeutica - può accedere alla fase successiva se non ha dato risultati positivi in quella precedente. Nella tabella, in sintesi, le fasi degli studi sperimentali per i nuovi farmaci.



Capitolo secondo

La ricerca preclinica, di Maria Ines Colnaghi

Nell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano, come in altri centri nazionali e internazionali dello stesso tipo, accanto ai Dipartimenti Clinici destinati oltre che allo studio, alla diagnosi e alla cura dei malati affetti da tumore, esiste anche un Dipartimento di Oncologia Sperimentale che svolge un'attività di ricerca preclinica. In questa zona dell'Istituto non viene ricoverato nessun malato, essa è riservata alla ricerca effettuata in laboratorio. Anche questi studi, come quelli clinici, si svolgono in collaborazione con i maggiori centri oncologici mondiali, in particolare europei e statunitensi.

Il lavoro effettuato all'interno del Dipartimento Sperimentale non è separato da quello dei Dipartimenti clinici: anzi, i ricercatori sperimentali lavorano gomito a gomito con i medici che svolgono la loro attività direttamente con i pazienti ricoverati. Questo tipo di organizzazione presenta molti aspetti positivi perché consente un rapido trasferimento a vantaggio dei pazienti dei risultati acquisiti nei laboratori di ricerca e, al contrario, permette il passaggio di informazioni dalle corsie ai laboratori, dove i ricercatori sono stimolati così a sviluppare e aggiornare continuamente i loro piani di studio adeguandoli agli obiettivi che risultano più utili per i malati. In linea generale, però, le domande cui tenta di rispondere la ricerca preclinica sono di carattere generale. Che cos'è il cancro? Si tratta di una malattia sola o di più malattie? Da che cosa è causato? Come può essere bloccato nel suo sviluppo? Quali forme possono essere prevenute? Ecco alcune delle questioni che in tutto il mondo appassionano la ricerca preclinica. Negli ultimi anni i passi avanti compiuti dagli studi oncologici di base sono stati di enorme importanza: in questa pagine illustreremo soprattutto quelli che si svolgono nelle aree di interesse scientifico che sono considerate internazionalmente di maggiore attualità.

1. L'epidemiologia.

Il suo compito è quello di fare l'identikit della malattia, indicando con esattezza quanti sono i tumori, con quale frequenza e in quali aree geografiche compaiono le diverse forme e quante delle persone che si ammalano guariscono. Gli studi epidemiologici hanno contribuito a far capire che i tumori dipendono in larga misura da cause ambientali, intendendo con questo termine non soltanto elementi che agiscono sulla collettività, come l'inquinamento atmosferico o le condizioni nocive di certi ambienti di lavoro, ma anche i comportamenti e le abitudini di vita individuali come il fumo di tabacco e la cattiva alimentazione. Per alcuni tumori le scoperte



dell'epidemiologia in questo campo sono state decisive: nel caso del cancro del polmone, per esempio, l'epidemiologia ha saputo dimostrare che il fumo di sigaretta è responsabile della quasi totalità dei casi di malattia. Gli studi epidemiologici, infine, cercano di spiegare come nei vari tipi di tumore si intrecciano tra loro le diverse cause: quelle legate all'ambiente, le abitudini di vita e i fattori genetici.

2. La ricerca di base:

ha come primo obiettivo quello di chiarire i meccanismi biologici che presiedono allo sviluppo della malattia, dalla nascita della prima cellula cancerosa fino alla crescita del tumore nei tessuti e alla sua eventuale diffusione in altre zone del corpo (metastasi). La posta in gioco è di fondamentale importanza: soltanto la completa comprensione di questi meccanismi, infatti, ci permetterà di uscire dall'empirismo e di programmare a livello preventivo, diagnostico e terapeutico interventi sempre più mirati e risolutivi.

In questo campo abbiamo imparato prima di tutto che la cellula cancerosa ha origine da un accumulo di mutazioni genetiche (fortunatamente non da una singola mutazione), cioè da una serie di danni che si verificano nel DNA, quella lunga catena che si ripete in modo identico in tutte le cellule di un individuo e che forma l'irripetibile carta d'identità biologica di ognuno di noi. Attualmente sono già stati scoperti alcuni dei segmenti operativi del DNA, i cosiddetti geni, che quando subiscono un danno contribuiscono a far sviluppare il tumore: vengono definiti oncogeni. Abbiamo anche cercato di capire, e in parte ci siamo riusciti, qual è la funzione dei cosiddetti protooncogeni, cioè il ruolo fisiologico degli oncogeni prima di essere alterati. Per la conoscenza del cancro si tratta di enormi passi avanti. Fino a qualche anno fa si parlava genericamente di questa malattia come di una "pazzia biologica": l'unica cosa che si sapeva in realtà è che ogni cancro consiste in una indiscriminata e a volte inarrestabile crescita cellulare che può compromettere la funzionalità dell'organo dove è nato e a volte disseminarsi spontaneamente anche altrove. Oggi di molti tipi di cancro sappiamo con esattezza dove nascono, da che cosa sono causati e come si sviluppano. L'epidemiologia ha chiarito che in numero limitato ma significativo di casi esistono anche predisposizioni al tumore che sono associate dalla nascita al patrimonio genetico di ciascuno.

Recentemente sono stati identificati anche geni che hanno il compito e la possibilità di riparare il danno subito dal DNA o di far suicidare la cellula ammalata così che non danneggi l'intero organismo: vengono definiti geni oncosoppressori. Potremmo rappresentare gli oncogeni come l'acceleratore di una macchina impazzita e gli oncosoppressori come il freno: se si guasta l'acceleratore è ancora possibile per l'organismo controllare la macchina con il freno, la comparsa del tumore al contrario



sta a significare che anche i geni oncosoppressori hanno fallito. Fino a qualche anno fa queste sentinelle biologiche erano ignote, così come erano ignoti i segnali che ogni cellula tumorale riceve dall'interno e dall'esterno e come questi segnali arrivano al DNA. Ora alcune indagini di biologia molecolare (è il settore della ricerca di base che studia quanto avviene all'interno della cellule sia sane che ammalate) si propongono di identificare sostanze capaci di bloccare l'acceleratore alterato oppure di mandare al DNA danneggiato gli stessi segnali di freno che gli oncosoppressori non sanno più inviare. Le conoscenze accumulate in questi anni rendono questi obiettivi non impensabili e forse non lontani.

3. L'immunoterapia e la terapia genica.

Sempre in laboratorio si studiano nuovi metodi di cura del cancro fondati più o meno direttamente su quello che la ricerca di base ha scoperto. Ci limitamo a ricordare due grandi linee di ricerca che sono molto attuali in tutto il mondo e tra quelle che promettono in avvenire progressi importanti sul piano terapeutico: l'immunoterapia, che indaga tra l'altro lo sviluppo di possibili vaccini anti-tumore, e la terapia genica, che si propone di correggere il danno del DNA prima che il tumore provochi conseguenze difficili da riparare. Il continuo progresso di questi studi induce a sperare per i prossimi anni importanti novità. Ma pure gli approcci terapeutici più tradizionali al tumore, come le cure chirurgiche, radioterapiche e quelle farmacologiche hanno fatto molti passi avanti grazie alle acquisizioni della ricerca oncologica. Una miglior conoscenza delle caratteristiche biologiche dei tumori, per esempio, ha permesso lo sviluppo della "chirurgia conservativa", la tecnica operatoria che non asporta completamente l'organo colpito dal cancro ma solo la parte in cui il tumore si manifesta. Negli ultimi vent'anni infatti c'è stata una forte riduzione delle asportazioni totali del seno, degli arti, del laringe e della vescica: ne ha guadagnato non soltanto l'aspetto estetico ma prima ancora la funzionalità dell'organo e la qualità di vita dei pazienti.

Conclusioni.

Ogni giorno nei settori che abbiamo indicato e in altri ancora si acquisiscono nei laboratori di tutto il mondo nuove informazioni sulla nascita e sullo sviluppo del cancro. Spesso occorrono molti anni di lavoro prima di tradurre queste conoscenze in un nuovo metodo di lotta al tumore: ma quando questo avviene e se il nuovo metodo appare sufficientemente sicuro e razionale, esso è trasferito al letto degli ammalati per una di quelle sperimentazioni cliniche che sono state illustrate nel capitolo precedente. Questo, dunque, è il compito insostituibile della ricerca preclinica, approfondire continuamente la conoscenza della malattia e dei suoi meccanismi di sviluppo per contribuire agli obiettivi più ambiziosi della lotta contro il cancro: prevenire la comparsa del tumore oppure, quando è già in atto, curarla con sempre



FONDAZIONE IRCCS
“ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI”

20133 Milano – via Venezian, 1 – tel 02.2390.1

maggiore selettività e successo. Per essere ancora più precisi dovremmo dire che la speranza di arrivare a sistemi di diagnosi e di cura più efficaci di quelli attuali dipende in gran parte dalla quantità e dalla qualità della ricerca preclinica.



Capitolo terzo

Un po' di storia, di Gianni Bonadonna e Pinuccia Valagussa

Le sperimentazioni cliniche debbono molto agli scritti del medico francese P.C.A. Louis il quale nel 1836 pubblicò le sue osservazioni sull'efficacia del salasso, un prelievo piuttosto consistente di sangue venoso. Questo trattamento all'epoca veniva attuato per molte malattie e in particolare nei pazienti affetti da polmonite e da malattie infiammatorie. Per capire la sua effettiva validità il medico francese ritardò deliberatamente nei suoi pazienti l'inizio del salassoterapia e concluse che il prelievo di sangue non portava in realtà alcun beneficio: Louis chiamò questo approccio allo studio della medicina "metodo numerico". Più di 150 anni fa, dunque, vi era stato un chiaro riconoscimento che per decidere la validità di un trattamento ci si deve basare sull'applicazione alla pratica clinica di metodi quantitativi. Tuttavia gli studi clinici controllati così come li intendiamo oggi hanno fatto il loro esordio in Inghilterra e negli Stati Uniti dopo il 1960: ebbene, la tradizione dell'Istituto dei Tumori di Milano in questo campo risale alla metà degli Anni '60.

Ricordiamo anche che da molti anni tutti i protocolli sperimentali dell'Istituto vengono valutati preventivamente da un apposito gruppo di lavoro, il Comitato per gli studi clinici, formato da medici e ricercatori: successivamente, come è stato detto nel primo capitolo di questo opuscolo, vengono presentati al Comitato Etico dove sono nuovamente discussi. Nessuno studio clinico controllato può essere attivato senza l'approvazione preventiva di questi due organismi.

Tra le sperimentazioni cliniche condotte nell'Istituto di Milano alcune hanno avuto un rilievo decisivo sia a livello nazionale che internazionale. Qui ci limitiamo a ricordare quelle effettuate sul tumore della mammella e sulla malattia di Hodgkin: si tratta di studi che hanno contribuito a cambiare in tutto il mondo il trattamento di queste due forme tumorali, dimostrando che le nuove terapie ottenevano risultati migliori di quelle tradizionali

Il tumore al seno

Fino all'inizio degli anni '60 il trattamento più utilizzato per il cancro al seno consisteva nella mastectomia radicale, un intervento messo a punto alla fine dell'800 che consiste nell'asportazione dell'intera mammella affetta da tumore e dei linfonodi dell'ascella dello stesso lato. Verso la fine degli anni '60, però, questa tecnica



chirurgica è stata messa in discussione nel duplice tentativo di identificare interventi più efficaci oppure meno demolitivi. Nel 1973 l'Istituto dei Tumori di Milano ha attivato uno studio clinico sul cancro al seno con l'obiettivo di sperimentare se l'asportazione parziale della mammella in presenza di tumore di piccole dimensioni fosse efficace tanto quanto l'asportazione completa della ghiandola mammaria. Così in un gruppo di donne con tumore non superiore a 2 cm di diametro i risultati della mastectomia radicale sono stati confrontati con la quadrantectomia, una tecnica chirurgica che si limita ad asportare solo la parte dove il tumore si è sviluppato. La quadrantectomia richiede anche l'asportazione dei linfonodi dell'ascella e l'esecuzione, dopo l'intervento, di una radioterapia sulla porzione restante della mammella: l'obiettivo della radioterapia è prevenire una possibile ripresa del tumore a livello locale. Ebbene, dopo 25 anni quasi nessun chirurgo al mondo asporta l'intera mammella se il tumore è di piccole dimensioni: lo studio clinico intrapreso all'Istituto milanese ha dimostrato infatti che in questo caso i risultati della quadrantectomia seguiti da radioterapia sono identici a quelli della mastectomia radicale, permettendo così a molte donne ammalate di cancro di essere curate in modo meno aggressivo ma altrettanto efficace rispetto al metodo tradizionale.

Ma era necessario affrontare un altro importante problema: come combattere la possibilità che anche tumori di piccole dimensioni sviluppino successivamente metastasi per esempio nelle ossa, nel fegato, nei polmoni? Sempre nel 1973, l'Istituto Nazionale Tumori di Milano ha attivato su questo tema un altro studio clinico controllato. Per la prima volta un gruppo di pazienti definite "ad alto rischio" per la diffusione della malattia è stato trattato, dopo l'intervento chirurgico sulla mammella, con una cura farmacologica definita chemioterapia adiuvante. Anche in questo caso i risultati sono stati molto buoni: la sperimentazione ha dimostrato che la chemioterapia effettuata dopo l'intervento è in grado di migliorare significativamente la prognosi, diminuendo i casi di ricaduta della malattia e prolungando la vita delle donne operate. Uno studio successivo ha permesso di capire che 6 cicli di chemioterapia ottengono gli stessi risultati di 12 cicli, riducendo così gli effetti tossici della terapia farmacologica e i disagi per le donne in cura. Recentemente, infine, una valutazione condotta a livello mondiale su tutti gli studi simili a quelli effettuati a Milano ha autorevolmente confermato i risultati di queste sperimentazioni.

Molte altre sperimentazioni cliniche hanno riguardato nel nostro Istituto il tumore al seno. Uno dei nostri studi ha potuto dimostrare che introducendo nella terapia il farmaco antitumorale adriamicina, e variandone lo schema di somministrazione, i risultati della chemioterapia sono migliori. Attualmente tra gli studi clinici che in tutto il mondo sono dedicati al tumore al seno, uno dei più importanti è quello che, coordinato dal nostro Istituto, coinvolge ospedali ed istituti sia italiani che europei allo scopo di valutare se una chemioterapia somministrata prima dell'intervento



chirurgico è in grado di ottenere non solo una riduzione del tumore tale da consentire una quadratectomia, ma anche di migliorare le probabilità di guarigione e quelle di sopravvivenza.

La cura della malattia di Hodgkin

Agli inizi degli anni '70 il trattamento più utilizzato nella fase avanzata dei linfomi maligni tra cui quello di Hodgkin, consisteva nella somministrazione di quattro farmaci (mecloretamina, vincristina, procarbazine e prednisone) una combinazione chemioterapica messa a punto da ricercatori americani. Questo trattamento otteneva risultati migliori rispetto alla terapia con un solo farmaco utilizzata in precedenza, ma non era privo di importanti effetti collaterali che si potevano manifestare anche a distanza di vari anni. Nel 1973 l'Istituto Nazionale Tumori di Milano ha disegnato un nuovo schema di trattamento noto come ABVD dalla iniziale dei quattro farmaci utilizzati (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazine). Lo studio clinico promosso per valutarne l'efficacia ha dimostrato che la nuova cura aveva risultati complessivi migliori di quelli precedenti e con minori effetti collaterali. Anche in questo caso ricercatori americani ed europei hanno confermato in seguito, attraverso altri studi clinici controllati, i risultati osservati per la prima volta a Milano. Da molti anni ormai questo trattamento viene riconosciuto internazionalmente come la migliore cura possibile della malattia di Hodgkin: oggi la ricerca di cure più efficaci per questo tipo di tumore continua in tutto il mondo e anche da noi ma il termine di confronto per valutare le nuove cure sono tuttora i risultati raggiunti con lo schema messo a punto dal nostro Istituto.

101 sperimentazioni cliniche in corso

Tumori della mammella:	33
Tumori dell'apparato digerente:	12
Tumori della pelle:	9
Tumori dell'apparato genitale:	9
Tumori della testa e del collo:	8
Tumori pediatrici:	7
Linfomi:	5
Polmone:	4
Sarcomi:	4
Diagnostica:	3
Cardiologia e fisiologia respiratoria:	2



Nutrizione:	2
Genetica:	2
Genetica:	1

Questo è l'elenco delle sperimentazioni cliniche in atto all'Istituto Tumori di Milano, suddivise secondo il tema dello studio. All'inizio del '98 a questo imponente numero di studi clinici si sono aggiunti 3 protocolli per la sperimentazione del metodo Di Bella, oggi conclusi, tutti in fase II. Per il numero e l'importanza delle sperimentazioni cliniche, quella dell'Istituto milanese dei tumori è una esperienza di ricerca che in campo oncologico non ha confronti nel nostro paese. Anche l'impegno economico è imponente: nel 1977 l'attività di ricerca dell'Istituto, sia clinica che preclinica, ha richiesto un finanziamento complessivo di 40 miliardi di lire: di questi il 60% circa viene da fondi pubblici (Ministero della Sanità e Consiglio Nazionale delle Ricerche) e il 40% da privati e in particolare dall'AIRC, l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro.

La dimensione delle ricerche cliniche cambiano da caso a caso. A volte coinvolgono poche decine di pazienti, altre volte molte centinaia. In passato molte sperimentazioni erano "monoistituzionali", cioè effettuate solo all'interno dell'Istituto, oggi si dà la preferenza a quelle "policentriche", compiute insieme ai più prestigiosi centri europei oppure coordinate a Milano con il coinvolgimento di molti ospedali italiani dove si curano il cancro. In questo ultimo caso la sperimentazione clinica ottiene il duplice scopo di diffondere il più possibile nella penisola la conoscenza dei trattamenti standard dei tumori, cioè delle cure che, tra quelle note, hanno dimostrato di ottenere i risultati migliori: nello stesso tempo accresce il numero dei medici italiani impegnati nella ricerca clinica avanzata.

Anche il tempo necessario alla sperimentazione cambia da un caso all'altro. Molti degli studi in corso sono stati avviati di recente e potranno essere conclusi in qualche anno e a volte in qualche mese: ma alcuni studi hanno avuto inizio negli anni '80 o nei primi anni '90. Qualche volta infatti è necessario controllare a distanza di anni dall'inizio dello studio non solo i risultati positivi del trattamento sperimentale ma anche le eventuali conseguenze collaterali: e sia gli uni che le altre possono manifestarsi anche dopo molto tempo.

L'impegno richiesto a tutto il personale dell'Istituto - medici, infermieri e tecnici - da un ventaglio così ampio di sperimentazioni cliniche non è indifferente: esso va a aggiungersi quotidianamente a quello indispensabile per assistere i malati di cancro. Sia per l'Istituto dei Tumori che in tutti gli ospedali dove si fa ricerca, gli studi clinici controllati costituiscono tuttavia la necessaria testimonianza della speranza e del



FONDAZIONE IRCCS
“ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI”

20133 Milano – via Venezian, 1 – tel 02.2390.1

rigore con cui la medicina contemporanea cerca soluzioni sempre più efficaci del problema-cancro.



Glossario

- **Anticorpo.** Proteina del sistema immunitario (vedi sistema immunitario) di cui costituisce la più importante arma di difesa. Ha il potere di riconoscere l'antigene (vedi antigene) e di "legarlo", rendendo possibile la distruzione dell'aggressore cui l'antigene appartiene.
- **Anticorpi monoclonali.** Gli anticorpi monoclonali vengono prodotti in laboratorio con le tecniche dell'ingegneria genetica. Hanno la caratteristica di identificare con precisione, come fossero proiettili intelligenti, un preciso bersaglio. Possono essere utili sia nella diagnosi che nella cura dei tumori: sono l'oggetto di molti studi sperimentali e clinici.
- **Antigene.** È una sostanza che ha come caratteristica di scatenare la reazione difensiva del sistema immunitario. Di solito è estranea all'organismo e appartiene a virus, batteri, pollini dei fiori. Anche le cellule tumorali hanno antigeni propri.
- **Braccio di uno studio.** Nell'ambito degli studi clinici controllati i pazienti vengono divisi in gruppi diversi, ognuno dei quali viene trattato in modo diverso: "braccio dello studio" indica ognuno di questi gruppi.
- **Cancro.** Termine generico per definire più di 100 malattie caratterizzate dalla crescita anormale e incontrollata di cellule tumorali o neoplastiche. La massa che ne risulta, tumore o neoplasia, può invadere e distruggere i tessuti normali circostanti. Le cellule cancerose (o cellule tumorali o neoplastiche) possono diffondersi attraverso il sangue o il sistema linfatico e proliferare in altri organi (vedi metastasi).
- **Chemioterapia.** Trattamento a base di farmaci antitumorali (o antiblastici o antiproliferativi) che hanno il potere di distruggere le cellule tumorali.
- **Chemioterapia adiuvante.** Chemioterapia utilizzata dopo il trattamento chirurgico o radiante del tumore. Lo scopo è quello di aumentare le possibilità di guarigione.
- **Effetto collaterale.** Effetto secondario, generalmente sfavorevole, legato alla somministrazione di farmaci. Per esempio la nausea è un effetto collaterale della chemioterapia. Non sempre l'effetto collaterale si manifesta.
- **Gruppo di controllo.** Tra i vari gruppi in cui vengono suddivisi i pazienti che partecipano a uno studio clinico, è quello dei pazienti che ricevono il trattamento standard, cioè le cure che sulla base di studi clinici precedenti hanno già dimostrato di ottenere i migliori risultati.
- **Immunoterapia.** Metodo di cura che utilizza la risposta del sistema immunitario (vedi sistema immunitario) per combattere il cancro. Si serve di sostanze che aumentano l'intensità della risposta immunitaria.



- **Inibitori dell'angiogenesi.** Linea di farmaci sperimentali di cui si è molto parlato recentemente. Si propongono il blocco della crescita dei vasi sanguigni che sono necessari a nutrire la massa tumorale: se verrà dimostrata, questa capacità può contribuire a curare il cancro.
- **Interferone.** Sostanza proteica che, nell'ambito della risposta immunitaria, viene prodotta dai globuli bianchi e da altre cellule. Sugli animali l'interferone ha mostrato attività antitumorale. Sono in corso studi sull'uomo.
- **Farmaco sperimentale.** Farmaco di cui non è ancora nota l'attività antitumorale. E' possibile farne uso all'interno di una sperimentazione, ma non è in commercio e non può essere prescritto ai pazienti al di fuori della sperimentazione clinica.
- **Metastasi.** Sono cellule tumorali che, attraverso il sangue o i vasi linfatici, dalla sede originaria della malattia hanno raggiunto altri tessuti dove danno inizio una nuova crescita tumorale. Il termine metastasi, indica un "tumore secondario", quello che cresce lontano dalla sede originaria.
- **MDB.** Multiterapia Di Bella. Combinazione di farmaci proposta dal professor Di Bella per la cura dei tumori. Nella primavera 1998 il Ministero della Sanità ha avviato la sperimentazione MDB nei centri oncologici e in alcuni ospedali.
- **Midollo osseo.** È la parte più interna dell'osso, dove vengono continuamente prodotte le nuove cellule del sangue e le piastrine.
- **Ormone.** Sostanza prodotta normalmente dalle ghiandole del corpo, indispensabile a molte funzioni organiche. Su alcuni tipi di tumore gli ormoni esercitano una funzione stimolante. Farmaci che agiscono sul sistema ormonale vengono utilizzati a volte per la cura del cancro (ormonoterapia).
- **Oncologo.** Medico, chirurgo o radioterapista specializzato nella cura dei tumori.
- **Policemioterapia.** Chemioterapia (vedi) che utilizza più farmaci antitumorali in combinazione.
- **Protocollo.** Piano di cura preparato prima della sperimentazione allo scopo di programmarne dettagliatamente tutte le fasi.
- **Recidiva.** Questo termine indica la ripresa del tumore dopo la cura e la guarigione: può essere locale, se il tumore si ripresenta dove era inizialmente, o a distanza quando si tratta di una metastasi.
- **Regressione.** Remissione, riduzione o scomparsa del tumore: è uno dei parametri più utilizzati per valutare l'attività di un trattamento.
- **Remissione.** Con questo termine si indica anche l'intervallo di tempo, dopo la cura, in cui il tumore non ricompare: la durata della remissione è un criterio importante per valutare l'efficacia di un trattamento.
- **Ricerca di base.** Si svolge in laboratorio e ha come obiettivo di studiare la nascita e lo sviluppo dei tumori. Ha fatto negli ultimi anni rapidissimi



progressi. I suoi risultati sono fondamentali poichè consentono la sperimentazione di nuovi trattamenti anticancro.

- **Ricerca preclinica.** È quella che testa nuovi farmaci e nuove metodi di intervento contro il cancro in laboratorio e, più raramente, sugli animali. Il suo obiettivo è duplice: fare una prima valutazione dell'attività e/o delle nuove procedure e capire i possibili effetti collaterali prima di coinvolgere i pazienti. I risultati della ricerca preclinica condizionano l'inizio e le modalità con cui si svolgerà la ricerca clinica: soltanto se la ricerca preclinica ottiene dati favorevoli viene dato il via alla sperimentazione clinica.
- **Rischio/beneficio.** È il rapporto esistente tra i benefici e i pericoli che sono legati all'uso di uno specifico trattamento: dipende non solo dai vantaggi ricavati del trattamento ma anche dalla frequenza e dalla gravità degli effetti collaterali.
- **Sistema immunitario.** Organi, cellule e sostanze proteiche distribuite in tutto l'organismo con il compito di difenderci dalle infezioni come l'influenza e il raffreddore. Si attiva anche contro molti tipi di cancro ma la sua reazione è quasi sempre troppo debole per bloccare lo sviluppo della malattia.
- **Sperimentatore.** Il responsabile della ricerca. Può essere un ricercatore preclinico se si tratta di uno studio che precede la sperimentazione sui pazienti oppure, nel caso di uno studio clinico, è il medico che progetta lo studio, inserisce i pazienti e li segue sino al termine della sperimentazione.
- **Terapia biologica.** È la cura che utilizza sostanze che sono fisiologicamente presenti nel nostro organismo - come le proteine del sistema immunitario o le sostanze che nell'organismo concorrono a "modulare" la reazione immune - nel tentativo di bloccare il tumore. Molte delle attuali sperimentazioni si propongono di valutare l'efficacia di vari tipi di terapie biologiche.
- **Terapia combinata.** È la cura che usa – contemporaneamente o in tempi successivi - due o più modalità di trattamento: per esempio la chirurgia e la radioterapia, oppure la chirurgia e la chemioterapia. Lo scopo è di ottenere un risultato migliore contro il tumore rispetto all'utilizzo di una sola modalità terapeutica.
- **Terapia radiante o radioterapia.** Trattamento che utilizza vari tipi di radiazione per distruggere le cellule tumorali. Anche questo tipo di cura è in continua evoluzione ed è oggetto di sperimentazioni precliniche e cliniche.
- **Stadiazione.** Insieme di indagini per definire l'estensione della malattia tumorale. È importante per la corretta impostazione del piano di cura.
- **Trattamento standard.** È una cura di cui gli studi clinici hanno già provato l'efficacia: è anche quella più utilizzata, per il favorevole rapporto fra rischi e benefici (vedi rischi/benefici).