



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

Arcispedale S. Maria Nuova

Istituto in Tecnologie Avanzate e Modelli Assistenziali in Oncologia
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

RELAZIONE SCIENTIFICA
NUOVI PROGETTI DI RICERCA
CON INIZIO ATTIVITA'
NEL CORSO DEL 2013

NUOVI PROGETTI AFFERENTI ALLA LINEA 1

Progetto n. 1

Titolo: Caratterizzazione del ruolo dei microRNA nel tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC)

Descrizione:

Il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta la più frequente causa di morte per neoplasia in tutto il mondo e l'approccio chirurgico rimane l'unico trattamento ad intento curativo in questo tipo di neoplasia. Recenti studi hanno rivelato l'esistenza e l'importanza dei microRNA (miRNA) nell'iniziazione e progressione del cancro, inoltre molti miRNA svolgono un ruolo importante nella resistenza ai farmaci antitumorali interferendo con pathways molecolari solitamente inibite dal farmaco.

Gli obiettivi di questo studio sono quelli di caratterizzare specifici microRNA 1) coinvolti nella resistenza ai farmaci anti-EGFR utilizzati nel trattamento del tumore polmonare e 2) in grado di predire la prognosi del paziente oncologico.

1) caratterizzazione dei miRNAs coinvolti nella resistenza ai farmaci: Erlotinib è un farmaco a bersaglio molecolare largamente utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC. Questo farmaco si lega al dominio intracellulare del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) inibendo la sua attivazione. Sfortunatamente, non tutti i pazienti rispondono a questo tipo di terapia. Lo scopo dello studio è quindi quello di individuare e caratterizzare il ruolo di specifici miRNA, nella resistenza ad Erlotinib. In particolare, studieremo miRNA coinvolti nella regolazione di EGFR e k-RAS, in linee cellulari di tumore polmonare sensibili e resistenti al trattamento con Erlotinib. L'analisi del profilo di espressione di tali miRNA potrebbe permetterci di identificare degli utili biomarcatori capaci di predire la risposta del paziente al trattamento con Erlotinib.

2) caratterizzazione di miRNAs in grado di predire la prognosi del paziente oncologico: pazienti con NSCLC in stadio I e senza interessamento linfonodale (N0) spesso presentano prognosi a lungo termine completamente differenti. Nasce quindi l'esigenza di capire come poter distinguere queste due popolazioni in modo tale da migliorare il percorso diagnostico e terapeutico del paziente con NSCLC. Siccome i profili di espressione di particolari microRNA sembrano correlare con la prognosi del paziente oncologico, lo scopo dello studio è quello di individuare una specifica 'signature' di miRNAs in grado di predire la diagnosi del paziente. Lo studio sarà effettuato su tessuto polmonare paraffinato e prevede la selezione di 40 pazienti con NSCLC in stadio IA o IB (linfonodi N0) dei quali: n.20 pazienti presentanti prognosi favorevole e n.20 presentanti prognosi sfavorevole. La ricerca di una signature di miRNA capace di distinguere i due gruppi sarà effettuata tramite Microarray Technology. Seguirà una parte di validazione della signature in tessuto polmonare tumorale paraffinato proveniente da 390 pazienti N0 (istotipo adenocarcinoma ed epidermoide) e si effettuerà la valutazione della correlazione esistente tra la presenza della signature e l'outcome del paziente.

Responsabile: Dr.ssa Sally Maramotti

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: NSCLC, EGFR, Erlotinib, microRNA, RT-qPCR

Area interesse: Diagnostico

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Obiettivo 1: Nel corso del 2013, vorremmo individuare linee cellulari sensibili e non al trattamento con il farmaco Erlotinib. A tale scopo effettueremo uno screening tra le linee H1650, A549, H322 e H1299 derivate da adenocarcinoma del polmone. Tramite saggi di proliferazione, individueremo le concentrazioni idonee di farmaco da utilizzare per l'inibizione della crescita e le tempistiche opportune. Le linee cellulari resistenti e sensibili al farmaco saranno trattate con Erlotinib e si analizzeranno i livelli di microRNA prodotti tramite Reverse Trascrittase-quantitative Polymerase Chain Reaction (RT-qPCR).

Obiettivo 2: Estrazione dell'RNA contenente i microRNA nei pazienti selezionati ed analisi del profilo di espressione dei microRNA tramite microarray technology. Analisi dei dati ottenuti e definizione della signature.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Anatomia Patologica, Chirurgia Toracica

Altri enti coinvolti: Department of Experimental Therapeutics, Division of Cancer Medicine, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX (Prof. George Calin).

Progetto n. 2

Titolo: Analisi del profilo di tossicità cardio e cerebrovascolare del trattamento con anticorpo monoclonale Anti-VEGF (bevacizumab) in soggetti di età avanzata affetti da carcinoma coloretale metastatico

Descrizione:

È noto che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia porti ad un vantaggio in termini di aumento della sopravvivenza nei pazienti con cancro coloretale metastatico (CCM). Alcuni studi recentemente pubblicati dimostrano che l'evento avverso significativamente correlato al trattamento con bevacizumab (BEVA) sia la comparsa di ipertensione G3: tuttavia la popolazione anziana, in questo contesto terapeutico, acquisisce una posizione di nicchia ed ha la necessità di essere considerata e monitorata in modo specifico.

In questo studio osservazionale prospettico ci si propone quindi di valutare l'incidenza e la severità delle reazioni avverse cardio e cerebrovascolari correlate al BEVA in una popolazione di 250 pazienti con CCM ed età 65-74 e >75 aa.

Come popolazione di controllo verranno raccolti i dati e gli eventi relativi a pazienti affetti da cancro coloretale ≥ 65 che eseguono chemioterapia senza BEVA (XELOX oppure FOLFOX) e con caratteristiche cliniche basali simili a quelle della popolazione dei casi indagati.

Ci si prefigge inoltre, come ulteriore obiettivo, quello di dare una definizione del profilo rischio/beneficio della terapia con BEVA validando un set di strumenti di valutazione e di monitoraggio della tossicità cardio e cerebrovascolare in termini di riconoscimento e trattamento precoce, con il fine di ridurre l'entità e le complicanze cliniche e sociali del trattamento;

La valutazione geriatrica e clinica del paziente condotta prima dell'inizio del trattamento con BEVA su ciascun paziente consentirà inoltre una identificazione finale di eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di tossicità cardio e cerebro-vascolare e la definizione di un "risk score" definito in base alle comorbidità che permetta all'interno della popolazione ultrasessantacinquenne di selezionare i pazienti candidabili ad un trattamento con BEVA rispetto a quelli per i quali un trattamento con BEVA non è raccomandato poiché potenziale fattore di rischio per eventi cardio e cerebro-vascolari. Infine, saranno raccolti dati relativi a risposta obiettiva (RO), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza totale (OS) in una vasta popolazione di pazienti anziani trattati con BEV: tali dati saranno correlati con i dati di tossicità sviluppata e di comorbidità già presenti al basale al fine di capire l'effettivo rischio/beneficio del trattamento nella popolazione anziana.

All'ingresso in studio tutti i pazienti eseguiranno una Valutazione Geriatrica Multidimensionale ed una valutazione clinica oncologica e cardiologica che consentirà di raccogliere parametri clinici e di laboratorio di ciascun paziente al basale. Ciascun paziente sarà poi rivalutato prima di ciascun trattamento con bevacizumab con esami ematochimici, calcolo della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e valutazione della proteinuria. Trimestralmente sarà eseguito monitoraggio cardiologico (ECG, ECOCARDIO con calcolo della Frazione di eiezione, VISITA CARDIOLOGICA, ECODOPPLER TSA, Ecodoppler venoso e arterioso AAll e angio TC ed altri esami saranno eseguiti come clinicamente indicato).

Lo studio prevede anche una valutazione di parametri biologici indicatori di danno cardio e cerebrovascolare; verrà realizzata inizialmente un'analisi "esplorativa" su un sottogruppo di 60 pazienti per la valutazione

mediante tecnologia Randox Biochip Array di diversi parametri indice di cardiotoxicità (CKMB, Mioglobina, Troponina I, anidraasi Carbonica III e CreatinChinasi Muscolare), di tossicità cerebrovascolare (IL-6, hFABP, BDNF, GFAP) ed infiammatori (IL-1alfa, IL-1beta, IL-2, IL-4, , IL-8, IL-10) che sarà estesa all'intera popolazione dei 250 pazienti nel caso l'indagine sui primi 60 pazienti risulti statisticamente significativa. Su 30 pazienti verrà calcolato anche il livello di ipertensione mediante capillaroscopia.

Responsabile: Dr.ssa Adriana Albini

Anno inizio: 2013

Durata: 36

Parole chiave: paziente anziano, cancro colo rettale, bevacizumab, tossicità cardio e cerebro vascolare, studio osservazionale

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

I primi 12 mesi serviranno per il reclutamento dei 250 pazienti totali, i cui dati di tossicità saranno raccolti per l'intera durata del trattamento ed il follow up proseguirà fino a 6 mesi dopo la fine del bevacizumab.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: S.C. Oncologia, S.C. Cardiologia, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche

Altri enti coinvolti:

IRCCS Ospedale Humanitas, Milano

Ospedale G.Borea, Sanremo

IRCCS San Raffaele Pisana

Progetto n. 3

Titolo: Caratterizzazione delle differenze genomiche, morfologiche e funzionali nei melanomi di pazienti anziani.

Descrizione:

Il progressivo invecchiamento della popolazione e l'aumento dell'incidenza dei melanomi, riscontrata nel corso degli ultimi decenni soprattutto nella popolazione anziana, determinerà nel prossimo futuro un consistente incremento di pazienti anziani che richiederanno cure ed assistenza per melanoma. Questa condizione rappresenta una nuova sfida clinica e sottintende l'urgente bisogno di nuovi e più efficaci strumenti diagnostici per predire la progressione della malattia e per determinare i più appropriati approcci terapeutici. Lo scopo di questo progetto è determinare nuove alterazioni genetiche che sono associate con il comportamento aggressivo dei melanomi nei pazienti anziani. Sulla base di caratteristiche cliniche e morfologiche si possono identificare 3 categorie di melanomi con un differente grado di aggressività: melanomi a lenta crescita, melanomi a crescita intermedia e melanomi a crescita veloce. Abbiamo selezionato pazienti con melanomi appartenenti alle tre categorie. Utilizzeremo la tecnica della Comparative Genomic Hybridization (CGH) per analizzare alterazioni di ampie regioni del genoma nelle tre categorie di melanomi identificate. Attraverso questo approccio, dovremmo essere in grado di identificare loci genomici più frequentemente associati con l'acquisizione di un fenotipo aggressivo da parte delle cellule tumorali. Inoltre, negli stessi campioni, analizzeremo attraverso sequenziamento classico e pirosequenziamento, la distribuzione e la percentuale allelica di una serie di mutazioni in geni noti per il loro coinvolgimento nello sviluppo e progressione del melanoma. Infine, ci proponiamo di caratterizzare se il differente comportamento clinico delle tre categorie di melanoma possa riflettere una diversa capacità delle cellule tumorali di interagire con l'ambiente circostante. La realizzazione di questi obiettivi ci aiuterà a capire meglio le caratteristiche genetiche e molecolari che caratterizzano i melanomi più aggressivi. La capacità di distinguere sulla base di determinanti genetici quelle lesioni che hanno più probabilità di divenire aggressive aiuterà i clinici nello scegliere l'approccio terapeutico più appropriato ed il miglior programma di follow-up.

Responsabile: Dr.ssa Alessia Ciarrocchi

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: Melanomi, Alterazioni Genomiche, Espressione Fenotipica, Pazienti Anziani

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: Progetto Co-Finanziato dalla Fondazione Umberto Veronesi, Grant 2012/2013.

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013 sarà realizzata l'analisi mediante CGH array delle alterazioni genomiche in circa 50 pazienti con melanoma. Inoltre, inizieremo l'analisi delle mutazioni negli stessi campioni e la valutazione istologica delle interazioni delle lesioni in analisi con l'ambiente circostante. Infine, per tutto il 2013, raccoglieremo campioni di melanoma da pazienti da cui deriveremo colture primarie che saranno utilizzati per saggi funzionali nel corso degli anni successivi.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Dermatologia, Lab. Anatomia Patologica

Altri enti coinvolti:

Progetto n. 4

Titolo: Lo svuotamento linfatico del compartimento centrale del collo in pazienti affetti da carcinoma papillare tiroideo: recidiva locoregionale e sopravvivenza.

Descrizione:

Studio osservazionale retrospettivo con la finalità di descrivere come evolve nel tempo la presentazione di tre coorti di pazienti affetti da carcinoma papillare tiroideo senza evidenza di metastasi linfonodale laterocervicale in merito a distribuzione percentuale e, congiuntamente, le caratteristiche dei pazienti, dei tumori e altre variabili di interesse, anche non direttamente correlabili alla patologia. Le tre coorti sono state identificate in base al trattamento ricevuto (Tiroidectomia totale; tiroidectomia totale + svuotamento linfatico ipsilaterale del compartimento centrale del collo; tiroidectomia totale + svuotamento linfatico bilaterale del compartimento centrale del collo).

Obiettivi secondari.

1. Descrivere come evolvono nel tempo alcuni outcome "forti" (tipicamente: recidive, outcome di sopravvivenza ed effetti collaterali) sia intra-gruppo che totale ipotizzando, se possibile, un confronto con dati di letteratura sincroni;
2. valutare eventuali fattori prognostici intra-gruppo (possibile significato prognostico per la recidiva o persistenza di malattia a livello loco-regionale di alcuni parametri clinici);
3. valutare la frequenza di recidiva o persistenza di malattia a livello locoregionale, come compartimento centrale e laterale del collo;
4. analizzare l'influenza dello svuotamento linfatico (monolaterale e bilaterale) del compartimento centrale del collo su outcome a lungo termine (in termini di overall survival, disease-free survival, disease-specific mortality);
5. eseguire confronti tra soggetti della coorte A e le due coorti B e C (tiroidectomia totale vs. tiroidectomia + svuotamento linfonodale mono/bilaterale) per alcuni degli indicatori sopraindividuati, aggiustando eventualmente per variabili di confondimento qualora dovesse emergere tale necessità.

Per analizzare la casistica al 31 dicembre 2012 in rapporto a tali parametri sono necessari almeno 4 anni di follow-up. Quindi tale analisi si protrarrà nei seguenti 4 anni secondo lo schema riportato:

- 1) Attività previste nel corso del 2014: analisi della casistica al 31/12/2009 (Follow-up minimo: 4 anni)
- 2) Attività previste nel corso del 2015: analisi della casistica al 31/12/2010 (Follow-up minimo: 4 anni)
- 3) Attività previste nel corso del 2016: analisi della casistica al 31/12/2011 (Follow-up minimo: 4 anni)
- 4) Attività previste nel corso del 2017: analisi della casistica al 31/12/2012 (Follow-up minimo: 4 anni).

Responsabile: Dr Davide Giordano

Anno inizio: 2013

Durata: 4 anni

Parole chiave: carcinoma papillare tiroideo; svuotamento linfatico del compartimento centrale del collo, mortalità; sopravvivenza.

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013 verrà analizzata la distribuzione dell'intera casistica, via via alimentata di nuovi casi, e l'andamento temporale delle tre coorti chirurgiche con le relative caratteristiche cliniche e di malattia. Garantendo un follow-up minimo di 48 mesi verrà esaminata l'evoluzione di outcome forti (recidive, sopravvivenza) cercando di individuare eventuali fattori prognostici per la recidiva o persistenza di malattia.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: SC. Endocrinologia

Altri enti coinvolti:

Progetto n. 5

Titolo: Meccanismi molecolari di tossicità cutanea indotta da trattamento con Cetuximab

Descrizione:

Cetuximab è un anticorpo monoclonale chimerico utilizzato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma colon-rettale in fase metastatica con profilo genetico wild-type per il gene K-Ras. Appartiene alla categoria dei cosiddetti 'farmaci a bersaglio molecolare' ed esplica la sua azione legandosi al dominio extracellulare del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) ed inibendo l'attivazione dei pathways molecolari ad esso correlati. Nonostante i benefici indotti da questo tipo di terapia, studi clinici hanno messo in evidenza la comparsa di reazioni avverse che vanno ad influenzare la qualità della vita del paziente e spesso portano all'interruzione del trattamento. Queste reazioni risultano più evidenti in tessuti che ricoprono funzioni strettamente dipendenti dall'attività di EGFR e dei pathways da esso regolati, come la cute. In particolare, pazienti trattati con Cetuximab, sviluppano rash cutaneo di tipo papulopustolare che si manifesta già nelle fasi iniziali del trattamento e sembra rappresentare un fattore predittivo di risposta alla terapia. Considerando il coinvolgimento di EGFR, dei pathways da esso regolati e della 'citotossicità cellulare anticorpo-dipendente' (ADCC) nello sviluppo della tossicità cutanea indotta da Cetuximab, lo scopo del nostro studio è quello di indagare se esistono specifici polimorfismi genetici associati ad un aumentato rischio di sviluppo di tossicità farmaco-indotta o farmaco-correlata. L'individuazione di tali determinanti farmacogenetici ci permetterà di identificare dei profili di rischio (Score Risk) individuali per ciascun paziente. Il "profilo di rischio" sarà correlato alla "tossicità manifestata" e ai dati clinici del paziente, con il fine di poter identificare i pazienti che potrebbero beneficiare di un trattamento personalizzato in virtù della presenza/assenza di alcuni polimorfismi identificati come marcatori predittivi di potenziale tossicità cutanea.

Gli obiettivi previsti sono:

1. Individuazione di polimorfismi associati con sviluppo di tossicità cutanea tramite analisi di polimorfismi noti con metodologia 'SNP array'.
2. Individuazione di nuove mutazioni associabili con sviluppo di tossicità cutanea tramite Next Generation Sequencing (NGS).
3. Caratterizzazione del livello di espressione di EGFR, e dei geni ad esso correlati, nei siti di comparsa di tossicità cutanea tramite metodiche molecolari per lo studio dell'espressione genica e proteica.
4. Valutazione della risposta alla terapia con farmaci anti-EGFR mediante criteri RECIST 1.1 e correlazione con la presenza/assenza di tossicità cutanea e con la presenza/assenza di mutazioni.

Responsabile: Dr.ssa Sally Maramotti

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: tossicità cutanea, polimorfismi, mutazioni, EGFR, ADCC

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013: nel corso del 2013 avrà inizio l'arruolamento dei pazienti. Ad ogni paziente si preleverà un campione di sangue periferico dal quale verranno analizzati i polimorfismi/mutazioni e campioni di cute (lesionata/non lesionata) per lo studio dell'espressione genica e proteica.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Oncologia, Dermatologia

Altri enti coinvolti: Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova (Dott. Ulrich Pfeffer).

Progetto n. 6

Titolo: Un regime di trattamento simultaneo comparato ad un regime di trattamento sequenziale con Ingenolo mebutato Gel allo 0.015% e 0.05% di due aree con cheratosi attinica su Viso/Cuoio capelluto e Tronco/Estremità

Descrizione:

Il farmaco allo studio, il gel a base di ingenolo mebutato, è una nuova sostanza che non ha ancora ottenuto l'approvazione all'immissione in commercio dalle autorità competenti europee, ma è già stato sperimentato, con buoni risultati, in diversi studi clinici e ha ottenuto di recente l'autorizzazione alla vendita negli Stati Uniti (gennaio 2012) e in Brasile (luglio 2012). L'ingenolo mebutato agisce attaccando le cellule della lesione della cheratosi attinica secondo un percorso a due fasi: inducendo la morte cellulare in corrispondenza della lesione e promuovendo una risposta infiammatoria. Poiché questa sostanza agisce in maniera diversa rispetto ai trattamenti topici attualmente disponibili per il trattamento della cheratosi attinica, il gel a base di ingenolo mebutato può essere usato per un periodo di tempo più breve.

L'obiettivo di questo studio è il seguente:

Valutare la sicurezza di un regime di trattamento simultaneo rispetto ad un regime di trattamento sequenziale nel trattamento di due aree distinte affette da cheratosi attinica (AK) (una situata sul viso o sul cuoio capelluto e l'altra sul tronco o sulle estremità) con gel a base di ingenolo mebutato.

Responsabile: Dr Giuseppe Argenziano

Anno inizio: 2013

Durata: 12 mesi

Parole chiave:

Cheratosi attinica; precancerosi; ingenolo mebutato; diagnostica non invasiva; dermoscopia; microscopia confocale.

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologico Sperimentale

Cofinanziatori: Leo Pharma A/S

Attività previste nel corso del 2013:

Reclutamento dei pazienti e suddivisione randomizzata in uno dei due bracci di trattamento: simultaneo o sequenziale. Per il braccio simultaneo, la durata dello studio è di 8 settimane seguite da un questionario sull'esito, da compilarsi a cura del soggetto, alla Settimana 9. Durante il ciclo di trattamento di 8 settimane, i soggetti saranno trattati simultaneamente in entrambe le aree una volta al giorno per 3 giorni consecutivi sul viso/cuoio capelluto e una volta al giorno per 2 giorni consecutivi sul tronco/estremità. Per il braccio sequenziale, a durata dello studio è di 16 settimane. Due cicli di trattamento sequenziali di 8 settimane ciascuno, all'inizio dei quali i soggetti saranno trattati in una delle aree di trattamento selezionate una volta al

giorno per 3 giorni consecutivi sul viso/cuoio capelluto e una volta al giorno per 2 giorni consecutivi sul tronco/estremità a seconda della randomizzazione (prima viso/cuoio capelluto e poi tronco/estremità o prima tronco/estremità e poi viso/cuoio capelluto). Tutti i pazienti saranno sottoposti a visite dermatologiche prima, durante e dopo la fine del trattamento. Saranno acquisite immagini cliniche e dermatoscopiche. L'area sottoposta a trattamento sarà esaminata tramite microscopia confocal in vivo durante la visita di inizio studio, e al termine dello stesso.

Linea di ricerca: Patologia oncologica complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Nessuna

Altri enti coinvolti: Azienda Ospedaliera Spedali Civili Di Brescia

Progetto n. 7

Titolo: Studio di fase II randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, con regimi di somministrazione diversi dello stesso farmaco, per valutare efficacia e sicurezza di due diversi regimi di vismodegib in pazienti affetti da carcinomi basocellulari multipli.

Descrizione:

Il carcinoma basocellulare (BCC) è la neoplasia cutanea più comune. La maggior parte dei casi di BCC si verificano spontaneamente. Tuttavia è stata identificata una rara condizione autosomica dominante ereditaria, la sindrome di Gorlin-Golz, che determina negli individui affetti, lo sviluppo di BCC multipli fin da un'età relativamente giovane. Lo sviluppo del carcinoma basocellulare (BCC) è stato messo in relazione con alterazioni nel "hedgehog signaling pathway", che causa una perdita di funzione del patched homologue 1 (PTCH1). PTCH1 normalmente agisce come inibitore dello smoothed homologue (SMO), una proteina transmembrana che, se espressa in modo non regolato, determina l'attivazione di processi di proliferazione, sopravvivenza e differenziazione cellulare. Nella sindrome di Gorlin-Golz il gene mutato è il gene PTCH1.

Vismodegib è una piccola molecola in grado di inibire il pathway di Hedgehog legandosi e inibendo la proteina SMO, che è stato utilizzato con successo nel carcinoma basocellulare localmente avanzato (laBCC) e metastatico (mBCC) ottenendo recentemente (30 gennaio 2012) l'approvazione da parte di FDA negli Stati Uniti per questa indicazione.

L'efficacia di Vismodegib è stata recentemente testata in uno studio spontaneo randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti con sindrome di Gorlin-Golz (Tang et al 2012) in cui sono state osservate regressioni delle lesioni BCC e nessuna progressione durante il trattamento con Vismodegib. Alla luce di questi dati, e poichè è necessario stabilire una più ampia evidenza di sicurezza di vismodegib somministrato a pazienti con BCC multipli, è stato disegnato questo studio di fase II che includerà pazienti con BCC multipli, privi di soddisfacenti opzioni terapeutiche.

-Che cosa lo studio si propone di dimostrare:

L'obiettivo primario di questo studio è il seguente:

Valutare la riduzione relativa rispetto al basale (%) del numero di BCC clinicamente identificabili alla Settimana 73 (ossia dopo 72 settimane di trattamento) nei due regimi di trattamento in pazienti con BCC multipli (più di 6), inclusi pazienti affetti da sindrome di Gorlin-Golz.

Gli obiettivi secondari dello studio sono i seguenti:

Valutare l'incidenza di abbandono dello studio (drop out) dovuto a problematiche di tollerabilità nei due regimi di trattamento. Valutare la riduzione relativa rispetto al basale (%) nella dimensione totale di tre lesioni BCC bersaglio (le lesioni visibili più grandi, con il diametro più lungo pari almeno a 5 mm) nei singoli pazienti nei due regimi di trattamento alla Settimana 73. Valutare la percentuale di pazienti con una riduzione almeno del 50% nel numero di BCC alla Settimana 73 nei due regimi di trattamento. Valutare il numero di nuovi BCC alla Settimana 73 nei due regimi di trattamento. Valutare l'incidenza di recidive (ovvero il numero totale di tutti i BCC rispetto al basale e alla Settimana 73) alle Settimane 85, 97 e 125 (ossia 12, 24 e 52 settimane dopo aver sospeso il farmaco in studio) nei due regimi di trattamento. Valutare i profili di tollerabilità dei due regimi di trattamento. Valutare gli outcome riferiti dai pazienti (PRO) e la qualità di vita misurata mediante strumenti adeguati: Skindex-16 Valutare, in centri selezionati, il profilo farmacocinetico (PK) di vismodegib in pazienti trattati in ciascun regime di trattamento.

-Che cosa lo studio contribuisce ad aggiungere alle attuali conoscenze:

Il management dei pazienti con BCC multipli è reso complesso dal numero di interventi chirurgici richiesti per ogni singolo paziente, e anche perchè i pazienti affetti da BCC multipli hanno la tendenza a sviluppare recidive di BCC o nuovi basaliomi nel tempo. Lo scopo di questo studio è verificare l'efficacia e la sicurezza di Vismodegib nel trattamento dei BCC multipli, e la sua efficacia suull'insorgenza di recidive e di nuove lesioni. I risultati di questo studio daranno informazioni necessarie a valutare se vismodegib può essere aggiunto tra le scelte terapeutiche dei clinici che sono coinvolti nella gestione di pazienti con BCC multipli.

Responsabile: Dr Giuseppe Argenziano

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Multiple Basal cell carcinoma; Vismodegib; Gorlin-Golz syndrome

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologico Sperimentale

Cofinanziatori: F.Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea

Attività previste nel corso del 2013:

Reclutamento dei pazienti e randomizzazione in uno dei due bracci dello studio, con regimi di somministrazione diversi dello stesso farmaco. Conferma istopatologica di BCC su almeno una delle tre lesioni bersaglio prima della randomizzazione (biopsia-punch 2 mm). Valutazione del performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Inizio della fase di pre screening con prelievi di campioni biologici (sangue e tessuto tumorale) al basale, e alla progressione clinica stabilita dallo sperimentatore (se avviene in corso di trattamento).

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa.

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Laboratorio di Analisi; Anatomia Patologica

Altri enti coinvolti:

Dipartimento di Dermatologia, Università degli Studi dell'Aquila; Dipartimento di Dermatologia, Università degli Studi di Firenze; Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia.

Progetto n. 8

Titolo: Revisione multicentrica, internazionale, retrospettiva di cartelle cliniche per la descrizione delle modalità di trattamento e degli outcomes di pazienti affetti da carcinoma basocellulare localmente avanzato e metastatico.

Descrizione:

Il carcinoma basocellulare (BCC) è una delle forme di cancro con maggiore prevalenza in tutto il mondo e rappresenta circa l'80% di tutti i tumori cutanei non melanoma. Sebbene la maggior parte dei casi di BCC sia curabile con interventi chirurgici e di altro tipo, la malattia, in casi rari, potrebbe presentarsi in forme più avanzate, compresa la malattia localmente avanzata (laBcc) e metastatica (mBCC). Tuttavia, la letteratura specifica sul BCC avanzato (aBCC) è limitata in virtù della rarità della malattia.

Non esiste un trattamento standard per l'aBCC. Sono stati però sperimentati, con livelli variabili di successo, regimi costituiti da diverse associazioni di radioterapia, chirurgia e chemioterapia. A seguito della mancanza di una terapia efficace per l'aBCC, il trattamento della malattia tende ad essere di natura prevalentemente palliativa.

-Che cosa lo studio si propone di dimostrare:

Lo scopo dello studio è quello di sviluppare una coorte storica di pazienti affetti da aBCC, con l'obiettivo primario di identificare la portata della malattia, le modalità di trattamento e gli outcomes clinici di questi pazienti.

-Che cosa lo studio contribuisce ad aggiungere alle attuali conoscenze:

Caratteristiche dei pazienti, inclusi dati demografici e variabili cliniche. Modalità di trattamento, compresi i tipi, le frequenze, l'impatto della chirurgia sulla funzionalità d'organo e gli esiti (nello specifico risposta completa, risposta parziale, malattia stabile, progressione della malattia e sopravvivenza) associati a qualsiasi terapia utilizzata per il trattamento dell'aBCC.

Responsabile: Dr Giuseppe Argenziano

Anno inizio: 2013

Durata: 12 mesi

Parole chiave:

Carcinoma basocellulare localmente avanzato e metastatico; terapia chirurgiche, radioterapia.

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologico Osservazionale

Cofinanziatori: F.Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea

Attività previste nel corso del 2013:

Revisione delle cartelle cliniche di pazienti con pregresso Carcinoma basocellulare avanzato. Analisi delle caratteristiche dei pazienti, inclusi dati demografici e variabili cliniche, modalità di trattamento, compresi i tipi,

le frequenze, l'impatto della chirurgia sulla funzionalità d'organo e gli esiti (nello specifico risposta completa, risposta parziale, malattia stabile, progressione della malattia e sopravvivenza) associati a qualsiasi terapia utilizzata per il trattamento del basalioma avanzato.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Nessuna

Altri enti coinvolti: Dipartimento di Dermatologia, Università degli Studi dell'Aquila; Dipartimento di Dermatologia, Università degli Studi di Firenze; Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia.

Progetto n. 9

Titolo: SINDROMI RAS/MAPK (RASopathies) e PATOLOGIE ONCOLOGICHE IN ETA' PEDIATRICA: studio epidemiologico della popolazione italiana

Descrizione:

Mutazioni somatiche nei geni della RAS Pathway (*PTPN11*, *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *CBL*) sono state identificate in una grande varietà di tumori solidi e patologie ematologiche maligne.

La sindrome di Noonan (NS) e patologie correlate con mutazioni germinali negli stessi geni sono cause note di predisposizione ai tumori. La frequenza precisa della predisposizione ai tumori nei pazienti positivi per mutazioni nei geni sopra riportati rimane sconosciuta.

Emerge dalla letteratura che alcune mutazioni in *PTPN11* in pazienti con NS sono più frequentemente associate a patologie ematologiche maligne quali leucemia giovanile mielomonocitica (JMML), leucemia acuta linfoblastica (ALL) e patologie mieloproliferative. Sono stati riportati anche tumori solidi. La frequenza dell'associazione con questi tumori non è ancora stata stabilita con certezza. Rimane anche da stabilire perché mutazioni gain-of-function in *PTPN11* aumentano la proliferazione di specifiche linee cellulari nelle patologie maligne ematologiche.

Mutazioni somatiche in *PTPN11* sono state inoltre riscontrate in patologie ematologiche quali JMML, ALL, leucemia mieloide acuta (AML), leucemia mieloide cronica (CML), sindromi mielodisplastiche (MDS) e vari tipi di tumori solidi.

Pazienti con NS-like disorders e mutazioni germinali in *CBL* hanno sviluppato JMML, così come affetti da NS e mutazioni germinali in *KRAS*.

Se prendiamo in esame i bambini affetti da NS e mutazioni germinali in *SOS1*, sono stati riportati casi che hanno presentato rhabdomyosarcomi e tumori a cellule di Sertoli.

Allo stato attuale delle conoscenze non è stata segnalata associazione con tumori nei pazienti con mutazioni germinali in *SHOC2*, *NRAS* e *RAF1*.

Relativamente alla sindrome Cardio-Facio-Cutanea (CFC) la letteratura è ancora piuttosto limitata: sono stati descritti 2 pazienti con sindrome CFC e mutazione in *BRAF* che hanno sviluppato ALL e uno con linfoma non-Hodgkin. E' stato inoltre riportato un caso di sindrome CFC e mutazione nel gene *MAP2K1* che ha sviluppato epatoblastoma.

Mutazioni somatiche in *BRAF* sono state inoltre riscontrate in patologie neoplastiche come melanoma maligno, neoplasie del colon e della tiroide, istiocitosi a cellule di Langherans.

Il 10-15% dei pazienti affetti da sindrome di Costello e mutazione germinale in *HRAS* sviluppa neoplasie maligne, quali neuroblastoma in età infantile, rhabdomyosarcoma e carcinomi della vescica in età adolescenziale e adulta; in questa condizione pertanto è stato proposto un protocollo per lo screening e la diagnosi precoce di queste neoplasie.

Mutazioni somatiche in *HRAS* si possono riscontrare nei carcinomi della vescica.

Il progetto si propone di definire nell'ambito di uno studio a livello nazionale, l'incidenza delle differenti categorie di neoplasie all'interno dei vari tipi di RASopathies con mutazione germinale dimostrata nei geni *PTPN11*, *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *CBL*, attraverso il coinvolgimento di Genetisti Clinici, Auxologi Pediatrici, Oncoematologi Pediatrici e Cardiologi Pediatrici nell'ambito delle varie Società Scientifiche.

Una migliore conoscenza sull'incidenza delle neoplasie più frequentemente associate alla sindrome di Noonan (NS) e patologie correlate con mutazioni germinali nei geni della RAS-Pathway (sindromi Noonan-like Loose Anagen Hair, sindrome LEOPARD, sindrome CFC, sindrome di Costello) potrebbe migliorare le

nostre conoscenze sulla correlazione genotipo-fenotipo, favorire lo sviluppo di protocolli assistenziali più mirati nell'ambito delle specifiche patologie e all'interno di una stessa patologia, differenziati per mutazioni più a rischio, migliorare la possibilità di una diagnosi precoce delle complicanze tumorali e promuovere lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

Responsabili: Dr.ssa Garavelli

Anno inizio: 2013

Durata: 3 anni

Parole chiave: RASopathies, S. Di Noonan, S di Costello, sindrome CFC, sindrome LEOPARD, sindrome Noonan-like-loose-anagen-hair

Area interesse Diagnostica

Tipologia progetto Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Le attività del progetto nel corso del 2013 consisteranno nel coinvolgimento delle Strutture pediatriche dell'Endocrinologia, dell'Auxologia e dell'Oncoematologia e saranno volte principalmente alla preparazione della Scheda Racolta Dati allo scopo di valutare i pazienti in Italia che hanno presentato neoplasie nell'ambito dei pazienti affetti da RASopatie.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

Altri enti coinvolti:

Auxologia Pediatrica Ospedale S Orsola di Bologna ; Clinica Pediatrica Università di Parma

Progetto n. 10

Titolo: Studio “MiPEO” – I Mitochondri nei meccanismi di Progressione dei carcinomi Endometriale ed Ovarico”.

Descrizione:

Il carcinoma endometriale (EC) ed il carcinoma ovarico (OC) sono i tumori ginecologici più frequenti nei paesi occidentali. In entrambi i tipi di cancro si riconoscono due diversi sottotipi clinico patologici. Nel carcinoma endometriale si distingue il tipo I o estrogeno-dipendente, anche definito endometriode, ed il tipo II non-estrogeno-dipendente anche detto nonendometriode. Come il carcinoma endometriale, anche nel carcinoma ovarico sono riconosciuti il tipo I (endometriode, mucinoso e a cellule chiare), a basso grado, ed il tipo II (carcinomi sierosi) ad alto grado. Le differenze morfologiche nei diversi tipi di EC si rispecchiano nel loro profilo genetico molecolare. Il EC di tipo I, infatti, mostra difetti di riparazione del DNA e mutazioni in *PTEN*, *Kras* e *CTNNB1*, mentre il tipo II è caratterizzato da aneuploidia e mutazioni in *TP53* [3]. L'incremento del contenuto di DNA mitocondriale (mtDNA) ed una sovra-regolazione della biogenesi è stata recentemente associata con sovra-regolazione del pathway PGC1- α (peroxisomecoattivatore (PGC) -1 proliferator-activatedreceptor) nel EC di tipo I. E' stata inoltre individuata una elevata frequenza di mutazioni del mtDNA in associazione significativa con l'aumento del numero di copie del DNA mitocondriale e la biogenesi mitocondriale e in correlazione con la presenza di mutazioni in *PTEN*, *K-ras* e *CTNNB1*, ma non con mutazioni di *TP53*. E' stato osservato che mutazioni nei geni canonicamente mutati nel EC di tipo I e nel mtDNA si verificano solo dopo lo sviluppo della forma iperplastica precancerosa, ma prima della progressione verso l'alto grado carcinoma endometriode. Lo sviluppo del carcinoma endometriale di tipo I è considerato un processo a più fasi, con una progressione lenta da endometrio normale ad iperplasia a cancro endometriale a seguito di una stimolazione estrogenica incontrastata. I EC di tipo I sono estrogeno-dipendenti e gli estrogeni sono noti per indurre biogenesi mitocondriale. Negli ultimi anni, infatti, vi è una crescente evidenza in base alla quale si ritiene che la catena respiratoria mitocondriale sia un importante target del 17- β -estradiolo e che i recettori per gli estrogeni sono presenti in differenti tipi di cellule e tessuti che registrano una forte richiesta di energia mitocondriale metabolismo per le loro attività biologica. Nel tipo I EC, può essere così ipotizzata un'azione sinergica fra estrogeni e mutazioni del mtDNA, in cui il meccanismo di segnalazione retrograda dipendente da mutazioni del mtDNA è rafforzato dalla stimolazione basale degli estrogeni. Analogamente a EC, il OC di tipo I presenta mutazioni nel *PTEN*, *K-ras* e *CTNNB1* ed il tipo II mutazioni di *TP53*. Ad oggi, non sono disponibili dati nei quali sia stata effettuata un'approfondita caratterizzazione di OC rispetto alle variazioni di genotipo mitocondriale e non sono stati condotti studi in cui le anomalie mitocondriali siano state configurate nei modelli noti di progressione molecolare. Screening di mutazioni del mtDNA hanno permesso di identificare carcinomi primari sincroni dell'endometrio e dell'ovaio, con metastasi linfonodali derivato dal EC. È interessante notare che mutazioni del mtDNA sono state trovate nel carcinoma ovarico primario che non ha metastasi, rafforzando l'ipotesi di un contributo anti-proliferativo contributo delle mutazioni del mtDNA. Un'alterazione del metabolismo energetico, probabilmente a causa di una disfunzione mitocondriale e del successivo shift glicolitico, è stata a lungo osservata in differenti tipi di tumori solidi. Mutazioni del DNA mitocondriale sono comuni eventi somatici che si verificano durante lo sviluppo neoplastico e sono state associate virtualmente a tutti i tipi di cancro ed in particolare in un sottogruppo specifico di tumori, essi sono stati identificati come marcatori specifici della trasformazione oncocitica. È interessante notare che l'analisi immunostochimica ha mostrato effettuata in campioni di EC di

tipo I, foci con parziale disassemblaggio del complesso I mitocondriale, nei quali è osservabile un fenotipo simil-oncocitico, suggerendo che le mutazioni del mtDNA potrebbero avere importanti conseguenze funzionali simili a quelle dimostrate negli oncocitomi. In realtà, il fenotipo oncocitico è caratterizzato da eccessivo accumulo di mitocondri a conferire un caratteristico aspetto granulare eosinofilo. Mutazioni distruttive nei geni mitocondriali che codificano per le subunità del complesso I (CI) sono state identificate come marcatori genetici della trasformazione oncocitica. D'altra parte, anche il disassemblaggio del CI è ritenuto un marcatore di trasformazione oncocitica in seguito a mutazioni del mtDNA. Quindi il danno respiratorio che deriva da mutazioni del mtDNA ed il disassemblaggio del CI potrebbe essere ritenuto responsabile dell'aumento compensatorio della biogenesi mitocondriale, osservato in questo tipo di tumori. Così, l'iperplasia mitocondriale e la trasformazione oncocitica potrebbero essere innescate da una disfunzione energetica mitocondriale come *hit* secondario nella progressione tumorale e come conseguenza del passaggio di mutazioni mitocondriali inizialmente eteroplasmiche verso l'omoplasmia. Le caratteristiche osservate nel EC di tipo I, in termini di alterazioni mitocondriali, suggeriscono che la presenza di mutazioni del mtDNA possano determinare un meccanismo di progressione simile a quello osservato nell'oncocitoma che sia a sua volta alla base della natura benigna di questo tipo di tumore. La dimostrazione di tale ipotesi è l'obiettivo principale del progetto MiPEO. In conclusione, il seguente progetto si propone di individuare quale possa essere il ruolo dei mitocondri nei meccanismi di progressione dei carcinomi ginecologici dell'endometrio e dell'ovaio. A tal scopo, verrà effettuato:

- uno studio di caratterizzazione funzionale *in vivo* ed *in vitro* dei meccanismi alla base della regolazione ormonale nel carcinoma endometriale, che permetterà di approfondire il loro impatto sull'alterazione della biogenesi mitocondriale;
- un'analisi della presenza di alterazioni mitocondriali nel carcinoma ovarico al fine di configurarle nel quadro e nei meccanismi di progressione di questo tumore.

L'individuazione della correlazione fra mutazioni mitocondriali e carcinomi ginecologici a basso grado permetterà di ottenere un nuovo e potenziale strumento di diagnosi molecolare, utile nei casi in cui i tumori presentino un alto grado di eterogeneità, caratteristica sia del carcinoma ovarico che endometriale, e che spesso ne ostacola la certezza della diagnosi.

Responsabile: Dr Vincenzo Dario Mandato

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiavi: Cancro ovarico. Cancro endometriale. Alterazioni mitocondriali. Progressione del tumore

Area interesse: Diagnostico-Prognostico

Tipologia progetto: Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Arruolamento delle pazienti con raccolta di tessuti e sangue da analizzare.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Anatomia patologica (Dr.ssa Gelli, Dr.ssa Tagliavini)

Altri enti coinvolti: Centro Promotore

U.O. Genetica Medica - Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche –
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi – Università di Bologna (Dott. Giuseppe Gasparre)

Progetto n. 11

Titolo: Analisi delle varianti genomiche comuni (SNPs) coinvolte nella progressione e nella risposta alla terapia nel tumore dell'endometrio

Descrizione:

Il cancro dell'endometrio è il tumore ginecologico più comune nei paesi sviluppati ed è al mondo il sesto tumore più comune nelle donne. La sua incidenza è aumentata con l'aumentare dell'aspettativa di vita, dell'aumento del tasso di obesità, dell'aumentato uso di tamoxifene nelle pazienti con cancro al seno. In Italia, ogni anno ci sono circa 7800 nuovi casi, rappresenta il quarto tumore femminile, ed è responsabile dello 0.8% delle morti femminili per cancro. Ogni anno ci sono circa 2440 morti per cancro endometriale. La sua incidenza è omogenea in Italia, in particolare, nella provincia di Reggio Emilia ogni anno ci sono circa 70 nuovi casi con un tasso standardizzato di mortalità di 3.1/100.000 e una sopravvivenza a 5 anni dell' 80%. Gli studi epidemiologici hanno identificato come fattori di rischio più importanti lo stato postmenopausale, l'eccessivo consumo di grassi, l'elevato Indice di Massa Corporea (IMC uguale o superiore a 25 kg/m²), la terapia con solo estrogeni. Comunque, solo nella metà delle pazienti è possibile identificare dei fattori di rischio. L'altra metà delle donne infatti sono magre, senza esposizione ad iperestrogenismo, in età perimenopausale (20%-25%), e di età inferiore ai 40 anni (5%). L'obesità rappresenta il più comune fattore di rischio. Dati epidemiologici supportano questa evidenza, in Giappone solo il 3% della popolazione è obesa a fronte del 40% della popolazione obesa degli Stati Uniti, ne consegue che negli Stati Uniti la prevalenza di cancro endometriale è 7 volte superiore a quella Giapponese. Nelle donne in premenopausa, l'obesità causa un incremento dell'insulinoreistenza, un eccesso di androgeni, un'anoovulazione cronica ed una deficienza cronica di progesterone. Nelle donne in postmenopausa, la conversione periferica di androgeni in estrogeni potenzia l'accumulo di grasso. Questo squilibrio ormonale stimola la proliferazione delle cellule endometriali, inibisce l'apoptosi e promuove l'angiogenesi. Un IMC superiore a 25 kg/m² raddoppia il rischio di cancro endometriale, un IMC superiore a 30 kg/m² triplica il rischio. Anche un elevato IMC età ed un incremento di peso corporeo in età giovanile si associa con un aumentato rischio di cancro endometriale. L'obesità rimane un fattore di rischio anche quando la concentrazione di estrogeni circolanti è normale, forse perchè si verifica una riduzione di sex hormone-bindingglobulins con conseguente incremento della biodisponibilità degli estrogeni. L'attività trascrizionale del recettore degli estrogeni può anche essere indotta dall' insulinlikegrowthfactor 1 in assenza dell'estradiolo, dimostrando un controllo incrociato tra queste due vie. L'inattività fisica, l'alto incremento calorico, la pressione arteriosa superiore a 140/90 mm Hg, e le alte concentrazioni di glucosio sono fattori di rischio indipendenti rispetto all'IMC. Il mantenimento di un normale peso corporeo e l'attività fisica possono efficacemente ridurre il rischio di cancro endometriale. Il legame tra l'uso dei soli estrogeni ed il cancro endometriale è ulteriormente supportato dalla riduzione del rischio nelle donne con ridotti livelli di estrogeni e in donne con l'aggiunta di terapia progestinica. Il fumo sembra ridurre il rischio riducendo la produzione di estrogeni ed alterandone il metabolismo. La gravidanza con la grande produzione progestinica placentare, protegge contro il cancro endometriale. La grande multiparità protegge contro il cancro endometriale, mentre la nulliparità aumenta il rischio, particolarmente quando è presente un'anamnesi di infertilità. I contraccettivi orali contenendo progesterone riducono il rischio. L'aggiunta di progesterone alla terapia estrogenica sostitutiva elimina gli effetti negativi estrogenici sull'endometrio, riduce il rischio di cancro endometriale nelle donne obese quando i due ormoni sono assunti in combinata continua. Le donne affette da cancro mammario sono ad aumentato rischio poiché condividono numerosi fattori di rischio. L'uso del Tamoxifene inoltre può triplicare il

rischio di cancro endometriale anche se ben differenziato ed allo stadio iniziale. È quindi evidente come i fattori endocrino metabolici rappresentino dei fattori di rischio nel cancro dell'endometrio, restano da indagare i fattori di progressione della neoplasia.

Sono noti da alcuni anni condizioni molecolari che influiscono sulla progressione del tumore fra questi i più importanti sono: l'instabilità dei micro satelliti (MSI), l'alterata espressione del gene PTEN e dei geni implicati nella riparazione del DNA e mutazioni a carico del Kras. Recentemente, soprattutto grazie all'ausilio della tecnologia del cDNAmicroarray sono stati identificati geni specificatamente coinvolti nella progressione e nella risposta terapeutica del tumore dell'endometrio. Il TGF-beta è una molecola che svolge funzioni biologiche importanti, ma che variano a secondo del contesto e del target cellulare. Il TGF-beta mentre svolge una azione inibente sulla proliferazione delle cellule normali, accelera la proliferazione delle cellule tumorali. Inoltre, TGF-beta favorisce la formazioni delle metastasi della maggioranza dei tumori maligni, mentre riduce la formazione dei tumori benigni. Soprattutto negli stadi avanzati del tumore insorgono anomalie che possono alterare nettamente l'interpretazione cellulare del segnale di TGF-beta.

La segnalazione mediata da TGF-beta è importante nell'insorgenza e nello sviluppo dei tumori dell'endometrio ed appare indispensabile per la formazione di un fenotipo metastatico nel modello animale. Il notevole incremento delle conoscenze sul genoma ha permesso mediante studi caso- controllo utilizzando l'approccio del gene candidate o più recentemente con l'analisi aplo-tipica del gene, di identificare le varianti polimorfiche del DNA (SNPs) implicate nella suscettibilità ai tumori. Parallelamente a queste associazioni si è potuto stabilire che come avviene per le alterazione somatiche presenti nei geni, anche il background di variazioni germinali costituito dai polimorfismi di popolazione poteva essere utilizzato con successo per predire la prognosi e la risposta alla terapia dei tumori. Pertanto, in questo studio vogliamo valutare l'associazione fra i polimorfismi presenti nel gene di TGF-beta con le caratteristiche di prognosi del tumore dell'endometrio in un'analisi retrospettiva di pazienti che sono state trattate con terapia chirurgica ed adiuvante presso l'ospedale Santa Maria Nuova. Procederemo quindi a:

- a) Genotipizzare gli SNPs mediante utilizzo di tecnologie basate sulla Polymerase Chain Reaction (PCR) quale quella dell'allele specifico o con analisi con enzimi di restrizione (RFLP).
- b) Valutare mediante opportuni programmi bioinformatici gli aplotipi ottenuti dalla genotipizzazione dei singoli SNPs o dei Tag-SNPs presenti nella regione del gene TGF-beta.
- c) Determinare la relazione fra le caratteristiche genotipiche e il rischio di metastasi, di ricaduta della malattia e di morte nelle donne con tumore dell'endometrio.

Per ottenere questo obiettivo si utilizzerà un archivio informatico dove sono contenute: le variabili demografiche, le caratteristiche antropometriche, incluso il BMI, i dati metabolici e di pressione arteriosa, il livello di CA-125, l'istopatologia post-operatoria (stadio, grade e sottotipo istologico), il periodo libero da malattia e la sopravvivenza globale. Inoltre, per le pazienti sottoposte a radioterapia si valuterà la risposta alla terapia radiante con gli SNPs analizzati.

Responsabile: Dr Vincenzo Dario Mandato

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiavi: Cancro endometriale. SNP. Prognosi. Terapia adiuvante

Area interesse: Diagnostico-Prognostico

Tipologia progetto: Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Arruolamento delle pazienti con raccolta dei tessuti e dei dati clinici. Analisi dei dati.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Biologia Molecolare (Dr Casali), Anatomia patologica (Dr.ssa Gelli)

Altri enti coinvolti:

Progetto 12

Titolo: Studio dell'effetto delle mutazioni dei geni IDH1 e IDH2 e della ipermetilazione del promotore del gene MGMT sulla prognosi dei gliomi di grado intermedio

Descrizione:

I gliomi seppur poco diffusi sono il tipo più comune di tumore cerebrale. Attualmente la classificazione istologica e il grading del tumore restano il gold standard per la diagnosi e la prognosi del glioma ma negli ultimi anni tale classificazione è stata sempre più fortemente supportata da studi molecolari per la rilevazione di mutazioni strettamente associate ai diversi tipi di neoplasia.

La recente identificazione di mutazioni nei geni della isocitrato deidrogenasi (IDH1 e IDH2) nel 70-80% dei gliomi di grado II e III e nei glioblastomi secondari ha suggerito un importante meccanismo che potrebbe essere alla base dello sviluppo di questi tumori ma anche fornire importanti indicazioni sulla prognosi. Il 90% delle mutazioni descritte coinvolgono il gene IDH1 causando la sostituzione dell'amminoacido arginina sul codone 132. Le mutazioni su IDH2 invece rappresentano soltanto il 3-5 % delle mutazioni identificate.

Diversi studi hanno inoltre mostrato come la mutazione dei geni IDH sia associata frequentemente alla ipermetilazione del promotore del gene MGMT (O(6)-methylguanine DNA methyltransferase) nei gliomi di II, III e IV grado e come entrambi i fattori siano considerati importanti marker prognostici positivi nel follow-up della malattia, nonostante la spiegazione biologica di tale fenomeno vada ulteriormente indagata.

Lo studio retrospettivo si propone di indagare e confermare il ruolo che le mutazioni di IDH1 e IDH2 e la metilazione del promotore di MGMT giocano nel guidare la prognosi dei gliomi di grado intermedio (grado II e grado III). L'analisi di mutazione di IDH1 e IDH2 e lo studio di metilazione verranno condotti su Dna di pazienti con glioma di grado intermedio seguiti in follow up fino ad oggi.

Responsabile: Dr Davide Nicoli

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: IDH1, IDH2, MGMT, metilazione, gliomi

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013 ci si occuperà della raccolta dei campioni e delle informazioni cliniche. L'analisi verrà condotta su Dna estratto da biopsie cerebrali fissate in formalina e incluse in paraffina di pazienti afferenti ai reparti di anatomia patologica del Policlinico di Modena e dell'Arcispedale Santa Maria Nuova a cui sia stato diagnosticato a partire dall'inizio del 2007, tramite classificazione istologica e grading, un glioma

(astrocitoma, oligodendroglioma o oligoastrocitoma) di grado intermedio (grado II o III) la cui progressione sia stata seguita fino ad oggi.

Il Dna verrà amplificato tramite metodiche di Polymerase Chain Reaction (PCR) e sequenziato con metodo di Sanger tramite sequenziatore automatico per la ricerca delle mutazioni sui geni IDH1 e IDH2. Sugli stessi campioni verrà effettuata anche l'analisi di metilazione sul promotore del gene MGMT.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: S.C. Anatomia patologica, S.C. Oncologia, S.C. Neurochirurgia

Altri enti coinvolti: Policlinico di Modena

Progetto 13

Titolo: Il trattamento extracorporeo dell'insufficienza renale acuta correlata a nefropatia da mieloma

Descrizione:

L'obiettivo del progetto è l'individuazione delle migliori pratiche di gestione nel trattamento dell'insufficienza renale acuta dialisi-dipendente correlata a nefropatia da mieloma. Il registro REMI è un database multicentrico retrospettivo e prospettico finalizzato alla raccolta dei dati clinici e istologici, dalla biopsia renale al follow-up successivo, di pazienti affetti da nefropatia secondaria a discrasia plasmacellulare (DPC) e linfoma (L). L'iniziativa è coordinata dalla SC di Nefrologia e Dialisi dell'IRCCS-ASMN di Reggio Emilia e supportata dalla Società Italiana di Nefrologia. Scopi principali sono:

- la mappatura delle differenti lesioni isto-morfologiche renali osservate nei pazienti affetti da DPC e L sul territorio nazionale;
- la fotografia dei differenti approcci terapeutici utilizzati dal nefrologo nel trattamento del danno renale secondario a malattia ematologica.

È nostra intenzione affiancare a questa linea di ricerca uno studio ancillare, i cui obiettivi sono:

- descrivere i cambiamenti osservati nella pratica del trattamento extracorporeo dei pazienti con insufficienza renale acuta da mieloma negli ultimi anni con particolare riferimento alla diffusione delle tecniche di rimozione delle catene leggere,
- individuare eventuali diversità d'approccio sul territorio nazionale,
- confrontare le outcome cliniche sulla base delle diverse strategie terapeutiche adottate e dei quadri istologici riscontrati alla biopsia.

Responsabile: Dr.ssa Sonia Pasquali

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: mieloma multiplo, insufficienza renale acuta, catene leggere, emodialisi

Area interesse Terapeutica

Tipologia progetto Gestionale

Cofinanziatori: SIN (Società Italiana di Nefrologia)

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013, è prevista l'implementazione della piattaforma informatica dedicata alla raccolta dati delle "Strategie Terapeutiche" nel database REMI. In fase successiva, si procederà all'elaborazione dei dati preliminari provenienti dai singoli Centri partecipanti.

Saranno individuate e descritte le diversità di approccio per area geografica e tipologia di struttura ospedaliera e indagati, a parità di trattamento somministrato, i fattori prognostici predittivi di risposta clinica o bioumorale, entrambe definite sulla base di quanto già descritto dal Working Group internazionale sulle DPC.

Saranno infine predisposti il programma di lavoro per l'anno successivo e la timeline per l'elaborazione statistica e la successiva pubblicazione dei risultati dello studio.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: EMATOLOGIA

Altri enti coinvolti: Società Italiana di Nefrologia (SIN), Gruppo di Studio di Immunopatologia renale della SIN, Centri partecipanti al registro REMI

Progetto 14

Titolo: Fibrosi post-attinica nel tumore della mammella e sua correlazione con SNPs funzionali di ICAM-1, VCAM-1 ed E-Selectina.

Descrizione:

Il trattamento radiante post-operatorio della mammella residua dopo intervento conservativo per neoplasia mammaria, costituisce da molti anni lo standard terapeutico. Il trattamento radiante è solitamente ben tollerato. Nel corso del trattamento si possono manifestare con una certa frequenza effetti collaterali di lieve entità (eritema cutaneo, prurito, disepitelizzazione, edema mammario) che regrediscono con terapia topica o spontaneamente al termine del trattamento. Nei 6-9 mesi successivi dopo la fine del trattamento radiante, la mammella può rimanere sensibile alla palpazione e la cute apparire iperpigmentata. Nella maggior parte dei casi, i sintomi regrediscono e si osserva un ritorno alla normalità. Tuttavia, in alcune pazienti, in una fase tardiva, si possono osservare riduzione della viscoelasticità della cute e teleangiectasie distribuite prevalentemente in corrispondenza delle aree di sovradosaggio. L'effetto collaterale tardivo più frequente è rappresentato da alterazioni cosmetiche conseguenti a perdita di volume mammario, fibrosi mammaria, retrazione tissutale a livello della sede di trattamento. Sono note alcune caratteristiche cliniche che predispongono ad un maggior rischio di tossicità tardiva, quali ad esempio il diabete mellito, la pregressa chemioterapia, così come caratteristiche dosimetriche quali il sovradosaggio (boost) a carico del letto operatorio e la disomogeneità della distribuzione di dose. È indubbio che un ruolo fondamentale nello sviluppo della tossicità tardiva da Radioterapia (RT) è svolta dalla predisposizione genetica di ciascun paziente. Dal punto di vista biologico, le reazioni dei tessuti sani alla radioterapia sono essenzialmente mediate da fenomeni infiammatori, che portano allo sbilanciamento del rapporto proliferazione/apoptosi cellulare. Nello specifico, nel danno a carico del tessuto cutaneo-sottocutaneo, sono coinvolte in modo complesso, un gran numero di molecole e fra queste le molecole di adesione ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule), VCAM-1 (Vascular Adhesion Molecule-1) e E-Selectina (ELAM-1 Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule). Queste molecole partecipano al danno modificando la capacità dell'endotelio di attrarre i leucociti, così da favorirne la loro fuoriuscita dal letto vasale, dando via alla infiammazione. I Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) sono le modificazioni genetiche più comunemente studiate nelle malattie e nella risposta alla terapia. È stato valutato che circa il 60-70% della variabilità nella comparsa di tossicità fra i pazienti trattati con RT può essere imputata a fattori genetici.

Gli obiettivi che lo studio si propone, sono quelli di valutare le eventuali differenze genetiche individuali nelle pazienti sottoposte a terapia radiante per il tumore della mammella ed identificare i biomarcatori in grado di definire il rischio individuale di radio tossicità. La ricaduta finale di questo studio è la possibilità di implementare approcci terapeutici personalizzati. Ad esempio: l'identificazione di un sottogruppo di pazienti, geneticamente o biologicamente predisposte ad un danno tardivo da radioterapia, potrebbe indirizzare verso l'impiego di un diverso frazionamento della dose (ad esempio il cosiddetto schema "convenzionale" anziché ipofrazionato), di tecniche di irradiazione alternative (irradiazione parziale anziché della mammella intera) o anche suggerire strategie terapeutiche che non prevedano la radioterapia postoperatoria e che a parità di probabilità di controllo locale assicurino risultati cosmetici migliori (chirurgia demolitiva e di oncoplastica).

Responsabile: Dr.ssa Patrizia Ciammella

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: Tumore della mammella, Fibrosi post attinica, Molecole di adesione ICAM-1, VCAM-1, E-SELECTINA.

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologico sperimentale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013: Nello studio vengono incluse le pazienti che hanno eseguito RT ipofrazionata per neoplasia mammaria (Radioterapia ipofrazionata 2,67Gy/fr x15 sedute totale 40Gy erogate in 3 settimane) nell'anno 2010/2011. A queste pazienti, che accedono alla Struttura di Radioterapia dell'ASMN per visita follow up verrà richiesto il consenso ad utilizzare il tessuto neoplastico residuo da quello utilizzato per la loro diagnosi (campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina (FFPE) conservati presso l'Anatomia Patologica) per estrarne il DNA tissutale. Conseguendo quindi la preparazione dei campioni da esaminare e la valutazione molecolare sul tessuto paraffinato. Segue l'analisi dei Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) di interesse in base a dati di letteratura con determinazione degli SNPs caratteristici della fibrosi post attinica.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Laboratorio Biologia Molecolare ASMN

Altri enti coinvolti: //

NUOVI PROGETTI AFFERENTI ALLA LINEA 2

Progetto n. 1

Titolo: Studio della biocompatibilità dei nanotubi di carbonio: effetti sul microambiente

Descrizione:

Le nano-tecnologie sono l'arte di manipolare la materia che presenta dimensioni dell'ordine dei nanometri in modo da trarre vantaggio da queste proprietà uniche. Queste ultime sono destinate a produrre numerosi vantaggi in differenti settori, ma il loro utilizzo potrebbe portare ad insidiose tossicità. Per questo motivo è nata una nuova materia di studio: la nano-tossicologia. Questa disciplina è nata per cercare di verificare i rischi per la salute dovuti all'applicazione dei nanomateriali. Una tipologia di nanoparticelle che è già comunemente utilizzata in campo industriale, e il cui utilizzo sta aumentando progressivamente, è quella dei nanotubi di carbonio (CNTs). I CNTs possono essere a singola parete (single wall carbon nanotube, SWCNT) o a multi-parete (multi-wall, MWCNT): i SWCNTs sono costituiti da un'unica parete di grafite, mentre i MWCNT sono più spessi e sono costituiti da cilindri concentrici di grafite di diametro sempre maggiore. Entrambi sono ultra-leggeri e mantengono una grande stabilità termica e chimica. Questi nanotubi hanno dimostrato buona stabilità *in vivo* e per la loro forma e dimensione sono stati associati alla crocidolite (fibre di asbesto), che sono la principale causa del mesotelioma. Similmente alle fibre di asbesto, i CNTs sono stati associati all'induzione di risposte infiammatorie croniche, le quali sono responsabili dell'insorgenza dei tumori in 20-30% dei casi.

CNTs somministrati per via respiratoria e orale, in esperimenti condotti su modelli murini, possono entrare ed accumularsi in modo sistematico negli organi interni tra cui la milza, il fegato, il cervello ed i reni. In questi organi, l'accumulo è associato a reazioni infiammatorie e deposizione di sostanza amiloide e melanina.

Questo studio si propone di valutare la bio-distribuzione, la modalità di entrata nell'organismo e la durata *in vivo* dei CNT, oltre al comportamento dei diversi nanotubi quando aggregati o mono-dispersi. Si vuole, inoltre, esaminare l'interazione dei CNTs con cellule endoteliali e cellule del sistema immunitario determinando quali sono i meccanismi molecolari coinvolti nella risposta agli stimoli. Infine, con questo studio si vuole valutare l'epatotossicità dei CNTs e l'induzione di formazione di amiloide nel cervello, andando successivamente a determinare il potenziale oncogenico *in vivo* utilizzando modelli animali che mostrino una predisposizione allo sviluppo di tumori.

Responsabile: Dr.ssa Adriana Albini

Anno inizio: 2013

Durata: 5 anni

Parole chiave: Nanotubi, tossicità, sostanza amiloide

Area interesse: Prevenzione

Tipologia progetto: preclinico

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Durante l'anno si prevede di studiare la somministrazione dei CNTs, sia single che multiwalled, in modelli murini per valutare la loro biodistribuzione, la biocompatibilità e la farmacocinetica. I modelli murini verranno sacrificati a differenti tempi per valutare in quali organi si accumulano i nanotubi. Inoltre, verranno utilizzate gabbie metaboliche in modo da poter analizzare la variazione delle capacità metaboliche degli animali trattati con i CNTs. Si valuterà la differente assunzione di acqua/cibo e la produzione di urina/feci.

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Laboratorio di Anatomia Patologica

Altri enti coinvolti: IST Genova (Prof. Noonan Douglas)

Progetto 2

Titolo: Identificazione di biomarcatori prognostici e diagnostici per il carcinoma prostatico mediante approcci di proteomica e metabolomica

Descrizione:

Il carcinoma prostatico rappresenta una delle neoplasie più comunemente diagnosticate, costituisce infatti il 20% circa di tutti i tumori di nuova diagnosi. La diagnosi viene effettuata in presenza della sintomatologia specifica, a seguito di positività all'esplorazione rettale e col riscontro di una concentrazione nel sangue di antigene prostatico specifico (PSA) superiore ai 4 ng/ml a cui fa seguito la diagnosi di certezza mediante analisi istologica su prelievo biotico. L'importanza dello screening precoce sta nella possibilità di individuare gli stadi iniziali di una malattia, anche in persone asintomatiche, in modo che sia possibile trattarla in maniera efficace e ottenere di conseguenza un maggior numero di guarigioni e una riduzione del tasso di mortalità.

Il tasso di mortalità per tumore alla prostata è diminuito di circa il 4% annuo a partire dal 1992, 5 anni dopo l'introduzione della valutazione della concentrazione del PSA sierico come screening in popolazione. In questo modo si è reso manifesto come i benefici ottenuti dallo screening siano superati dagli effetti negativi sui pazienti dovuti ai falsi positivi o alle conseguenze di un trattamento troppo aggressivo rispetto alla severità clinica del tumore diagnosticato. Un nuovo marcatore di rischio recentemente individuato è il prostate cancer antigen 3-PCA3 (PCA3-OMIM n. 604845) localizzato nel cromosoma 9q21-q22. L'analisi individuale di almeno una di queste varianti geniche, insieme alla storia familiare e ai livelli di PSA, aumenta l'accuratezza del calcolo del rischio individuale. A livello sperimentale si sta testando anche un ulteriore test genetico per l'identificazione del prodotto del gene di fusione tra il gene trasformazione-specifico correlato alla resina-proteasi transmembrana 2-E26 e l'inibitore della serina-peptidasi Kazal tipo. Al di là di questi marcatori genetici, altri studi innovativi si stanno rivolgendo all'identificazione di altri fattori presenti nel siero e nelle urine, quindi facilmente identificabili senza l'utilizzo di metodi invasivi, ed associati ad altri fattori eziopatogenetici del tumore della prostata, quali citochine o altri fattori coinvolti nell'infiammazione tumore-associata.

Una tecnologia che ha destato molto interesse nella comunità scientifica, è la "Surface Activated Chemical Ionization" (SACI). La sua superiorità in sensibilità, rispetto alle altre tecniche, è stata ampiamente descritta in letteratura (Cristoni S. Mass Spectrom Rev. 2007, 26(5):645-56). Essa si basa sul fatto che la ionizzazione delle molecole non avviene utilizzando alti voltaggi (+/- 2000 – 6000 V), come nel caso delle tecniche classiche (ESI e APCI), ma con voltaggi molto bassi (+/- 50 V) applicati ad una superficie ionizzante metallica inserita nella camera di ionizzazione mantenuta a pressione atmosferica. Il sistema permette di ionizzare selettivamente gli analiti e di ridurre drasticamente la ionizzazione delle molecole di solvente che produce rumore chimico strumentale. Questo si traduce in un aumento del rapporto segnale/rumore (S/N) e di conseguenza in un aumento di sensibilità che può variare tra un fattore 10 e 100 a seconda delle molecole analizzate. Ad oggi, comunque, detta tecnologia non è stata in grado di risolvere il problema dell'impossibilità di ottenere una ionizzazione simultanea e completa degli analiti presenti in una miscela complessa, come quella rappresentata da un fluido biologico. Per una caratterizzazione ottimale di un fluido biologico occorrerebbe utilizzare diverse tecniche di ionizzazione (SELDI, ESI, MALDI, APCI, SACI), ciascuna in grado di rivelare molecole aventi proprietà chimico-fisiche differenti. Infatti sappiamo che le tecniche ESI e SACI sono adatte per l'analisi di composti aventi polarità medio-alta, mentre, ad esempio, la tecnica APCI ionizza composti anche a bassa polarità ma con peso molecolare inferiore ai 1000 Da. Queste difficoltà ostacolano, soprattutto in termini di standardizzazione dei parametri di acquisizione e di tempistiche

di analisi, la fattibilità di studi mirati allo screening high-throughput dei profili metabolici di matrici biologiche complesse come il siero o il plasma.

Si è recentemente messo a punto una nuova tecnica di ionizzazione derivata dalla SACI e di analisi spettrometrica che costituisce nell'insieme la tecnologia denominata USIS (USIS; Cristoni, European. Patent. 2005; n. 06009717.7). Detta tecnologia permette di monitorare un ampio spettro di molecole aventi differenti proprietà chimico-fisiche (sia polari che apolari, ad esempio), con sensibilità superiore rispetto alle altre tecniche disponibili. Queste proprietà sono necessarie per disporre di una tecnologia che, associata alla cromatografia liquida (LC), possa risultare in grado di monitorare l'ampio numero di metaboliti e peptidi presenti nelle matrici biologiche. Ad oggi nessuna tecnologia presente sul mercato ha raggiunto le prestazioni della USIS sia in termini di sensibilità strumentale che di numero di molecole analizzabili simultaneamente. La piattaforma tecnologica utilizzata nel presente Progetto si basa sulla combinazione LC-USIS con un approccio bioinformatico di trattamento e analisi dei dati ("Dynamic Biomarker Profile" – DBP; Newservice S.r.l.). Il DBP consente la creazione di database caratterizzati da profili biomolecolari di metaboliti/peptidi di controlli e di pazienti. L'algoritmo è strutturato in modo tale da ricercare due differenti tipi di dati: (1) variazioni statistiche statiche: differenze statisticamente significative presenti tra le due classi a confronto (controlli, pazienti), (2) variazioni statistiche dinamiche: differenze intra-classe associate allo stato bio-clinico del soggetto che, variando nel corso di una patologia, permettono di individuare sottoclassi.

Responsabile: Dr.ssa Adriana Albini

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: biomarcatori, spettrometria di massa, proteomica, metabolomica, citochine

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Obiettivo primario: Identificazione di biomarcatori prognostici e diagnostici per il carcinoma prostatico mediante analisi a spettrometria di massa

Obiettivi secondari: Clusterizzazioni di pazienti in funzione dell'espressione di biomarcatori, classificazione categoria di rischio, correlazioni istotipo-profilo metabolomici.

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: nessuna

Altri enti coinvolti: //

Progetto 3

Titolo: Medicina personalizzata, implementazione di tecniche di sequenziamento di acidi nucleici per diagnostica in oncologia

Descrizione:

La Medicina personalizzata è il risultato di un'enorme evoluzione scientifica che si è avuta negli ultimi anni e di un nuovo approccio nei confronti del paziente. La ricerca scientifica infatti dopo la mappatura e il sequenziamento dell'intero genoma umano, si è concentrata sul significato funzionale di tutte le differenze che definiscono i caratteri genetici di ciascuno di noi, della nostra unicità (genomica funzionale). Alcuni degli elementi che sono alla base delle differenze presenti nel genoma sono dovuti a polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP). Lo studio e l'analisi degli SNP trovano applicazione nel campo della diagnostica, dando al medico la possibilità di individuare le suscettibilità individuali a numerose malattie e le risposte ai farmaci, inclusi effetti collaterali e reazioni tossiche (farmacogenomica e tossicogenomica). Questi avanzamenti della genomica si sono rivelati fondamentali per permettere lo sviluppo degli obiettivi della medicina, che negli ultimi anni si sono progressivamente orientati sempre di più verso il mantenimento del benessere, passando da una medicina prevalentemente curativa e di intervento, ad una medicina predittiva e preventiva.

Nei casi in cui la malattia sia in fase clinica, la Medicina personalizzata, grazie alle analisi di farmacogenomica, permette di pianificare strategie terapeutiche personalizzate per il singolo paziente, basate sulla risposta individuale ai farmaci: il farmaco giusto alla dose giusta per il paziente giusto. E' possibile infatti conoscere attraverso l'analisi genomica quale sia la risposta a un farmaco da parte del paziente, condizione che varia in maniera rilevante da una persona all'altra, anche quando si parla dello stesso tipo di neoplasia. La determinazione del tipo e della dose corretta del farmaco da somministrare al paziente, permette di ottenere la migliore efficacia nel trattamento e di limitarne gli effetti indesiderati e le reazioni avverse.

Gli individui rispondono spesso in maniera molto diversa allo stesso farmaco, sia in termini di efficacia della terapia, sia in termini di effetti collaterali indesiderati.

Le caratteristiche genetiche di risposta ai farmaci possono essere identificate attraverso i test di farmacogenomica. Il servizio di Medicina personalizzata permette di pianificare o correggere terapie in base alle esigenze e alle caratteristiche genetiche individuali del paziente, ottenendo una migliore efficacia e riducendo gli effetti collaterali e tossici.

La tecnologia Next Generation Sequencing consente la lettura multipla e parallela di oltre centomilasingoli frammenti di DNA, di lunghezza media compresa fra 400 e 500 paia di basi: ciò significa che in poche ore si possono leggere circa 40-50 milioni di paia di basi. Questo nuovo sistema di sequenziamento, ha il vantaggio di permettere anche al medico, non più solo al ricercatore, di focalizzare l'attenzione sui punti alterati del genoma dei singoli individui, con un costo e una spesa di energie umane, in termini di tempo, decisamente limitate. È ormai chiaro che i tumori e le leucemie sono patologie che riconoscono nella lesione genetica sul DNA la loro causa: le lesioni genetiche possono essere macroscopiche, come la perdita di un intero cromosoma, ma molto più frequentemente sono microscopiche, piccolissime lesioni di una sola o poche basi, che ci impongono di sequenziare il genoma umano. Costruire una "mappa" dei geni alterati nelle malattie è il primo passo per capirle e curarle.

Il sequenziamento consente di individuare non solo la lesione genetica di ciascun individuo, ma anche e soprattutto quale può essere la sua specifica cura, avendo finalmente a disposizione dei farmaci target in grado di colpire selettivamente l'alterazione o il danno genetico. In tal modo la guarigione o la remissione della malattia finiscono per incidere molto meno sul paziente, in termini di tossicità, ricoveri prolungati, sofferenza.

Lo sviluppo della farmacogenomica sulla base dell'analisi dell'intero genoma ci permette di identificare sia il farmaco specificamente efficace per la singola persona, sia l'esatto dosaggio, la quantità del medicinale che il paziente può tollerare o che è opportuno che assuma e questo attraverso un test, da eseguire una sola volta nella vita.

Responsabile: Dr.ssa Albini Adriana

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Next generation Sequencing

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Epidemiologico Sperimentale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Il sequenziamento mediante Next Generation Sequencing consentirà di individuare non solo la lesione genetica di ciascun individuo, ma anche quale può essere la terapia antineoplastica per lui può efficace e meno tossica, avendo finalmente a disposizione dei farmaci target in grado di colpire selettivamente l'alterazione o il danno genetico.

In tal modo la guarigione o la remissione della malattia finiscono per incidere molto meno sul paziente, in termini di tossicità, pur mantenendo inalterata l'efficacia della terapia.

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto 4

Titolo: Profili di espressione genica della cellula endoteliale per lo studio dell'angiogenesi tumorale

Descrizione:

La cellula endoteliale svolge funzioni fondamentali nei tessuti dell'organismo, controllandone gli scambi metabolici, l'infiammazione e la risposta immune. Durante il processo di tumorigenesi la cellula endoteliale va incontro a modificazioni dell'espressione genica che possono alterare l'integrità e la funzionalità dell'endotelio attivando, inoltre, processi simil-infiammatori che favoriscono malattie neoplastiche. Il progetto si propone di studiare la modificazione dei profili di espressione genica che accompagnano la progressione, a livello delle cellule endoteliali. A tale scopo cellule vascolari ottenute da cordoni ombelicali umani di donatori singoli e di genere diverso (HUVEC), così come cellule endoteliali derivate da pazienti con neoplasia, saranno messe in coltura ed analizzate a diversi Doubling Population Levels (DPL), mediante tecnologia microarray. Al fine di identificare potenziali target molecolari e/o miRNA aventi funzione chiave nell'angiogenesi, si valuteranno i cambiamenti, genere specifici, dei profili di espressione genica, ma anche dei profili dei miRNA. I suddetti targets verranno validati sia in vitro, per mezzo di tecniche biomolecolari, che in vivo, attraverso l'utilizzo di modelli animali. Inoltre sarà indagata la modulazione dei livelli di citochine pro infiammatorie, attraverso la tecnologia Randox potendo così definire una possibile correlazione tra i livelli di citochine, la funzionalità e lo stato di senescenza delle cellule endoteliali nel contesto delle neoplasie.

Responsabile: Dr.ssa Adriana Albini

Anno di inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Endotelio tumorale, senescenza, infiammazione

Tipologia progetto: Preclinica

Area di interesse: Descrittiva

Soggetti cofinanziatori://

Attività previste nel corso del 2013:

Verranno coltivate differenti linee di HUVEC provenienti da donatori maschi e donatori femmine. Da queste cellule si estrae l'RNA totale. La valutazione dei profili genici verrà effettuata mediante analisi microarray, seguiti da validazione mediante PCR quantitativa. Mediante citofluorimetria a flusso verrà analizzata la modulazione di marcatori di superficie. Mediante saggi di morfogenesi, chemiotassi e chemoinvasione. Verrà effettuato trattamento con possibili agenti antiangiogenici al fine di individuare possibili nuovi target e suggerire nuove vie terapeutiche antiangiogeniche per patologie vascolari e neoplasie.

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti://

Progetto n. 5

Titolo: Dissezione molecolare della funzione della Caderina 6 (CDH6) nei tumori aggressivi della tiroide

Descrizione:

I tumori della tiroide sono le neoplasie più diffuse del sistema endocrino. I tumori papillari della tiroide rappresentano circa il 90% di tutti i tumori derivanti dalla trasformazione dei tireociti. Per questo tipo di tumore la prognosi è generalmente positiva ed il tasso di mortalità è inferiore al 5% nei primi 5 anni dalla diagnosi. Tuttavia, sulla base delle attuali conoscenze è impossibile distinguere con precisione nelle prime fasi diagnostiche, quelle lesioni che si comporteranno in maniera più aggressiva rispetto alla maggior parte dei tumori che invece manterranno un comportamento indolente. L'identificazione di marcatori molecolari associati ad una maggiore aggressività dei tumori della tiroide potrebbe facilitare l'identificazione delle lesioni più aggressive e migliorare il percorso terapeutico dei pazienti con tumore della tiroide.

Nel tentativo di caratterizzare nuovi marcatori prognostici del tumore della tiroide abbiamo generato dati preliminari che dimostrano che la Caderina-6 è fortemente espressa in cellule tumorali con un fenotipo altamente aggressivo. Abbiamo dimostrato che la CDH6 è un nuovo target del TGF β , fattore che controlla l'interazione della cellula con l'ambiente circostante, e che, in vivo questa proteina è particolarmente espressa in sottopopolazioni di cellule localizzate al fronte di invasione delle lesioni tumorali. Sulla base di queste osservazioni, e sulla considerazione che le Caderine giocano un ruolo molto importante nel controllo della motilità e dell'invasività cellulare, abbiamo ipotizzato che la CDH6 possa essere un determinante fondamentale del potenziale metastatico delle cellule tumorali della tiroide.

Lo scopo di questo progetto è quello di determinare il ruolo funzionale della Caderina-6 nella progressione dei tumori della tiroide e di caratterizzare la rete di segnali molecolari che controllano la funzione di questa proteina nelle cellule tumorali. Ci proponiamo di perseguire 4 obiettivi. 1) Caratterizzazione, in vitro, della funzione della CDH6 nelle cellule di tumore tiroideo. 2) Analisi dei meccanismi di trascrizione che controllano l'espressione della CDH6 nelle cellule di tumore. 3) Identificazione di nuovi interattori della CDH6 nelle cellule di tumore tiroideo. 4) Analisi, in vivo, della correlazione fra l'espressione della CDH6 e l'aggressività dei tumori tiroidei.

L'obiettivo finale di questo progetto è quello di capire se l'espressione della CDH6 conferisce caratteristiche di aggressività alle cellule di tumore tiroideo e se questa proteina è un determinante molecolare della progressione dei tumori della tiroide. Se la nostra ipotesi è corretta, l'approccio sperimentale proposto dovrebbe anche consentire di determinare se la CDH6 può essere proposta come un nuovo marcatore molecolare di aggressività per meglio definire, nelle fasi precoci del processo diagnostico, la prognosi e l'approccio terapeutico più appropriato per i pazienti con tumori della tiroide.

Responsabile: Dr.ssa Alessia Ciarrocchi

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Caderina-6, Tumori della Tiroide, Interazione con il microambiente, invasività, Marcatore Molecolare.

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013 è prevista l'attivazione del progetto e la raccolta dei campioni tumorali necessari per l'analisi. In particolare saranno attivate le fase 1 e 3 rispettivamente di analisi della funzione della CDH6 in sistemi cellulari di tiroide e di caratterizzazione di nuovi interattori della CDH6. Inoltre, saranno poste le basi per la realizzazione degli esperimenti funzionali delle fasi 1-4 attraverso la costruzione di sistemi cellulari (derivazione di cloni stabili inducibili) e molecolari (costrutti e plasmidi) che saranno utilizzati nel corso degli anni successivi.

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Anatomia Patologica

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 6

Titolo: Studio dei meccanismi di tossicità indotta dal 5 Fluorouracile

Descrizione:

Miglioramenti del trattamento farmacologico negli ultimi decenni hanno reso il cancro una malattia più curabile; tuttavia le chemioterapie hanno spesso effetti collaterali acuti e/o a lungo termine. Inoltre differenze inter-individuali giustificano eterogeneità nella risposta dei pazienti, nella sopravvivenza e per quanto riguarda la tollerabilità (ad es: tossicità cardiaca) . Il 5 fluorouracile è ancora uno dei farmaci più ampiamente utilizzato nel trattamento delle neoplasie ma può indurre eventi tossici, a volte fatali in una piccola percentuale di pazienti con catabolismo ridotto di 5-FU a causa di deficit nell'attività degli enzimi DPD, TS e MTHFR.

L'identificazione precoce dei pazienti a rischio di tossicità severa è un obiettivo fondamentale per gli oncologi e per il cardiologo. Lo sviluppo di strumenti diagnostici per l'identificazione precoce di pazienti con elevato rischio di tossicità e l'identificazione di una dose di 5-FU personalizzata è l'obiettivo principe di molte ricerche attuali in ambito della farmacogenomica. Inoltre l'identificazione di marcatori di rilevazione dei danni delle miofibrille e dei cardiomiociti in vitro, associati con i dati clinici e di tossicità dei pazienti sono utili per studiare i meccanismi di sviluppo di cardiotoxicità indotta dal farmaco e per identificare eventuali nuovi marcatori necessari per predire la tossicità da 5-FU in stadio iniziale.

DATI PRELIMINARI

140 pazienti affetti da tumore gastrointestinale o testa-collo candidati al trattamento con 5-FU e sono stati studiati per la mutazione IVS14+1 G> A del gene che codifica per l'enzima DPD.

Tre dei quattro pazienti che presentavano la mutazione, sebbene siano stati trattati con una riduzione del 50% della dose di 5-FU (linee guida Swen), hanno presentato tossicità gravi dopo il primo ciclo, con conseguente ricovero in ospedale e sospensione prematura del farmaco. All'interno della popolazione totale analizzata, costituita da 400 pazienti senza mutazioni di DPD abbiamo anche analizzato le tossicità fluoropirimidine correlate in 136 pazienti: dopo i primi 2 cicli di trattamento 36 pazienti (circa il 26,5%) hanno mostrato gravi reazioni avverse simili a quelle osservate nei soggetti eterozigoti mutati, suggerendo che ulteriori mutazioni o polimorfismi potrebbero essere responsabili per tale tossicità. Inoltre, esperimenti in vitro hanno mostrato alterazioni delle cellule endoteliali e di cardiomiociti trattati con 5-FU.

Magnani E, Farnetti E, Nicoli D, Casali B, Savoldi L, Focaccetti C, Boni C, Albin A, Banzi M. Fluoropyrimidine toxicity in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase splice site variant: the need for further revision of dose and schedule. Intern Emerg Med. 2013.

Responsabile: Dr.ssa Elena Magnani

Anno inizio: 2013

Durata: 36

Parole chiave: 5 fluorouracile, tossicità, mutazioni, DPD, TS, MTHFR

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Tecnologie Abilitanti

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

La fase retrospettiva consisterà in una analisi di sequenziamento di nuova generazione (NGS) su 100 pazienti affetti da cancro GI o HN precedentemente trattati con almeno 2 cicli di 5-FU. In particolare saranno selezionati i primi 80 pazienti (casi) che hanno mostrato tossicità correlate alle FP da Febbraio 2011 e 20 pazienti (controlli) senza reazioni avverse scelti in base alle caratteristiche degli 80 casi. I campioni di sangue per questi pazienti erano stati

precedentemente ottenuti grazie al "Progetto interdisciplinare per l'allestimento di una Banca di sangue periferico e Acidi Nucleici di Pazienti neoplastici sottoposti al chemioterapico 5-FU".

I campioni di sangue sono già presenti nel Laboratorio di Biologia Molecolare, Arcispedale S. Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia (responsabile Dr. Casali Bruno).

La fase prospettica è fortemente dipendente da quella retrospettiva e partirà dopo il completamento di quest'ultima.

La fase prospettica consisterà in un'analisi mediante PCR e sonde TaqMan su 150 nuovi pazienti GI o HN naïve per 5-FU per identificare, prima del trattamento, la eventuale presenza delle varianti genetiche precedentemente identificate con NGS. Su ogni paziente arruolato verrà effettuata inoltre una serie di prelievi dopo 15-30-45-60-120 minuti dall'inizio della somministrazione endovenosa di 5FU e sarà monitorato il metabolismo del 5FU con il sistema MY5FU-Saladax.

I pazienti senza mutazioni inizieranno con una dose standard di 5-FU, mentre quelli con mutazioni in eterozigosi per DPD, TS o MTHFR inizieranno con una riduzione della dose iniziale del 75%. La cinetica di catabolismo del 5FU e il dato di tossicità permetteranno di personalizzare la chemioterapia e di modificare la dose con incrementi graduali di 5FU. Per ogni paziente con carenza dell'enzima DPD sarà ottenuta la dose massima tollerata (MTD) di fluoropirimidine. Il rischio individuale di sviluppare eventi cardiovascolari, in seguito al trattamento antineoplastico, sarà determinato nel reparto cardiovascolare eseguendo l'imaging ecocardiografico con visita cardiologica e attraverso l'analisi comparativa dei biomarker sierico (BNP, troponine, neuregulin 1beta) al basale ed ogni 2 cicli per tutta la durata del trattamento. In questa fase prospettica sarà studiata anche la farmacocinetica dei 150 pazienti durante il primo ciclo di 5-FU.

La raccolta e l'analisi dei dati saranno effettuate dal Laboratorio di Biologia Molecolare e dal Dipartimento di Oncologia.

I nuovi casi che non accettano di aderire alla fase prospettica del progetto verranno analizzati e trattati in accordo al percorso clinico consolidato, così come tutti i nuovi casi da trattare nell'intervallo di tempo tra la fase retrospettiva e quella prospettica.

Nella fase in vitro saranno studiati i meccanismi che governano la cardiotossicità da 5-FU. Verranno analizzati gli effetti cardiotossici di 5-FU in cardiomiociti umani (HMC) e in cellule endoteliali umane della vena ombelicale (HUVEC) in termini di citotossicità e sopravvivenza cellulare, produzione di specie reattive dell'ossigeno e funzione mitocondriale, autofagia e induzione di senescenza. Verranno esaminate la proliferazione cellulare (MTT assay), l'induzione di apoptosi o necrosi (rilascio di lattato deidrogenasi (LDH), citometria a flusso con annessina V / ioduro di propidio e 7-ammino-actinomicina D (7-AAD), immunoblotting

per la caspasi 8 e caspasi 9), la generazione di ROS (DCFH-DA e citometria a flusso), e il ciclo cellulare (citometria a flusso) in HMC e HUVEC in risposta al 5-FU.

Questa terza fase sarà eseguita nel Laboratorio Biologia Molecolare - IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Dipartimento Infrastruttura Ricerca e Statistica, Laboratorio di Biologia Molecolare, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, S.C. Cardiologia

Altri enti coinvolti:

Dipartimento di Patologia Molecolare-IRCCS AOU SAN MARTINO - IST - NATIONAL CANCER RESEARCH INSTITUTE.

Progetto n. 7

Titolo: Effetti dell'insulino-resistenza sull'endometrio: dall'oncogenesi alla riproduzione umana.

Descrizione:

L'ideazione di questo progetto di studio nasce dalla pubblicazione di dati sperimentali e clinici che mostrano, con evidenze dirette e indirette, effetti dell'insulino-resistenza sull'endometrio.

L'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia risultano fortemente associate ad una serie di patologie a lungo termine, quali il diabete mellito non-insulino dipendente (NIDDM) e le malattie cardiovascolari; inoltre, esse sarebbero strettamente interconnesse all'obesità, soprattutto di tipo viscerale ed alla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

Le alterazioni morfo-funzionali endometriali hanno implicazioni cliniche svariate. Basti pensare al ruolo fondamentale del tessuto endometriale nei processi riproduttivi (impianto e abortività) e nelle alterazioni proliferative fino alla patologia neoplastica.

Una stretta correlazione coinvolge lo stato d'insulino-resistenza/iperinsulinemia e la patologia endometriale, come mostrato da dati epidemiologici.

Sul versante "riproduttivo" sia l'obesità sia la PCOS sono caratterizzate da un aumentato rischio di aborto in gravidanze spontanee e in gravidanze ottenute con tecniche di riproduzione assistita, inoltre, in un'elevata (40-80%) percentuale di casi di abortività ricorrente viene fatta diagnosi di obesità e/o PCOS.

Sul versante pre-neoplastico/neoplastico, invece, l'obesità è il fattore più fortemente associato al rischio di cancro dell'endometrio (più del 50% di tutti i cancri dell'endometrio sono attribuibili all'obesità). Inoltre, le donne affette da PCOS sembrano avere un rischio aumentato di cancro dell'endometrio; è stato calcolato un rischio relativo di sviluppare cancro dell'endometrio di tre volte aumentato in donne con diagnosi di anovulazione cronica e di circa quattro volte aumentato per quelle con diagnosi d'infertilità anovulatoria.

L'iperestrogenismo, comune all'obesità e alla PCOS, svolge un ruolo chiave nello sviluppo di cancro dell'endometrio. Meccanismi molecolari estrogeno-dipendenti giocano anche un ruolo di rilievo nell'impianto embrionario e nelle prime fasi della gravidanza.

Studi sperimentali in modelli animali mostrano che insulino-resistenza e iperinsulinemia, associate o meno a obesità, mediano la proliferazione endometriale estrogeno-correlata. In particolare, sono state osservate l'attivazione dell'espressione di geni pro-proliferativi e l'inibizione di geni anti-proliferativi in endometrio di ratti obesi, trattati con estrogeni. Tali dati suggeriscono che l'insulina potenzia la proliferazione endometriale estrogeno-regolata. Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare l'effetto mitogeno dell'insulina nel cancro dell'endometrio. In particolare, l'insulino-resistenza potrebbe essere correlata con alterazioni dell'espressione dell'*insulin-growthfactor* (IGF)-1 e dell'IGF-2 o potrebbe inibire l'effetto protettivo del progesterone. I siti leganti l'IGF-1 e l'IGF-2 sono stati mostrati sia nell'endometrio normale sia in quello neoplastico. Il legame con l'IGF-1 è significativamente più alto nel cancro endometriale, se comparato all'endometrio normale, e nella linea cellulare di cancro endometriale Ishikawa IGF-1 si è dimostrato un mitogeno più potente rispetto all'insulina o all'IGF-2. L'IGF *bindingprotein* (BP)-1 non è risultata, o lo è solo minimamente, espressa nei tumori endometriali e l'iperinsulinemia potrebbe ridurre in maniera significativa i livelli di IGFBP-1, poiché l'insulina regola l'attività aromatasica nelle ghiandole endometriali e la produzione di estrogeni endogeni dello stroma è aumentata in donne con alti livelli di insulina allo stesso modo delle pazienti con PCOS.

Studi sperimentali e clinici in pazienti con PCOS mostrano, inoltre, che l'insulino-resistenza è associata a effetti sulla vascolarizzazione uterina e sulla morfologia endometriale. Inoltre, insulino-resistenza e

iperinsulinemia sembrano giocare un ruolo chiave sui processi d'invasione trofoblastica e di placentazione. I meccanismi molecolari che regolano tali processi non sono del tutto noti, tuttavia, pazienti insulino-resistenti con PCOS presentano alterazioni dell'espressione di proteine coinvolte nel *pathway* dei segnali mediati dall'insulina che regolano il metabolismo glucidico, come il *glucosetransporter 4* (GLUT 4).

Sulla base di tali premesse, numerosi studi sperimentali e clinici hanno mostrato evidenze circa l'impiego di farmaci insulino-sensibilizzanti ed effetti endometriali.

I dati clinici più rilevanti derivano essenzialmente dall'ampio impiego della metformina, farmaco insulino-sensibilizzante, in pazienti affette da NIDDM, da PCOS e/o da insulino-resistenza.

E' stato mostrato che la metformina, oltre all'azione sistemica ben nota, svolge un'azione locale. In particolare, a livello endometriale sembra esercitare, mediante meccanismi non del tutto conosciuti, un effetto insulino-sensibilizzante che sembrerebbe essere, almeno in parte, responsabile dei benefici che il farmaco svolge sia in termini riproduttivi sia in termini di protezione iperplastica/neoplastica.

La metanalisi di studi randomizzati controllati che valutavano l'effetto della metformina sul tasso di aborto nelle pazienti con PCOS non ha evidenziato benefici. Dati sperimentali e clinici, derivanti da studi ben disegnati, supportano un effetto benefico dell'insulino-sensibilizzante sul tasso di aborto sia in gravidanze spontanee sia in gravidanze indotte. In tali pazienti la metformina migliora i flussi ematici a livello dell'arteria uterina e ha un effetto sui *marker* di recettività endometriale, quali la vascolarizzazione endometriale e sub-endometriale e il *pattern* ecografico endometriale. Evidenze sperimentali suggeriscono, inoltre, che la metformina potrebbe ridurre i tassi abortività, con effetti endometriali sul metabolismo glucidico mediante meccanismi d'insulino-sensibilizzazione e antagonismo degli effetti deleteri dell'iperandrogenismo. A tal proposito, in pazienti infertili sottoposte a cicli di stimolazione ovarica con gonadotropine per cicli di fertilizzazione in vitro (IVF) la metformina ha migliorato i tassi di impianto con un effetto probabilmente estrogeno-correlato.

D'altro canto, recenti dati mostrano che la metformina, impiegata in pazienti affette da NIDDM, esercita effetti chemio-preventivi e anti-proliferativi in diversi tipi di cancro. La metformina, infatti, inibisce la crescita cellulare mediante meccanismi insulino- e non insulino-dipendenti sistemici e locali. Essa, infatti, modula la proliferazione cellulare attivando l'enzima ubiquitario inibente la crescita cellulare, *5'-adenosine monophosphateactivatedproteinkinase* (AMPK). Tale proteina controbilancia l'effetto di promozione della proliferazione cellulare svolto da PI3K/AKT e *mitogen-activatedproteinkinase* (MAPK) sui recettori IGF1.

Uno studio sperimentale molto recente ha ottenuto risultati rilevanti in modelli animali dimostrando che la metformina a livello endometriale modula il recettore insulinico e i meccanismi di auto-fosforilazione mediati dall'IGF1, con conseguente attenuazione dei processi proliferativi endometriali secondari agli estrogeni. Tali dati aprono spunti interessanti alla ricerca clinica sull'uomo.

Il progetto di studio proposto ha come obiettivo lo sviluppo di protocolli sperimentali che valutino 1. gli effetti dell'insulino-resistenza sull'endometrio sia in termini riproduttivi sia anti-neoplastici; 2. markers di insulino-resistenza endometriale sia diretti (immunoistochimica endometriale) sia indiretti (sistemici); 3. l'effetto di farmaci insulino-sensibilizzanti su *marker* endometriali di insulino-resistenza in pazienti con insulino-resistenza endometriale; 4. le potenziali implicazioni cliniche di tali farmaci nella patologia endometriale, intesa in senso lato come patologia dell'impianto e patologia pre-neoplastica/neoplastica.

Responsabile: Prof. Stefano Palomba

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave:

carcinoma dell'endometrio, diabete mellito, impianto, infertilità, insulino-resistenza, insulino-sensibilizzanti, iperplasia endometriale, metformina, oncogenesi, patologia endometriale.

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

In una prima fase, lo studio tenderà a valutare la correlazione tra marker di insulino-resistenza endometriali (locali) e sistemici (BMI, WHR, WC; adiponectine) e predittori di impianto embrionario ed indici di proliferazione endometriale. Per questa fase, le popolazioni studiate saranno pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita con fallito impianto o con abortività ricorrente e pazienti affette da iperplasia endometriale e cancro dell'endometrio. In una seconda fase, si valuterà se è possibile la selezione del paziente a rischio, in modo tale da poter effettuare un tailoring terapeutico (evitando l'invasività del prelievo endometriale) ed indirizzare il trattamento con insulino-sensibilizzanti. Infine, si procederà alla valutazione della sicurezza della somministrazione di insulino-sensibilizzati e della loro efficacia sia per il miglioramento dei tassi d'impianto e riduzione dell'abortività (riproduzione) sia per la regressione di forme endometriali preneoplastiche e/o miglioramento della risposta clinica alla chemioterapia in pazienti oncologiche (oncologia).

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche.

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Anatomia patologica, Patologia Generale, Endocrinologia, Oncologia medica.

Altri enti coinvolti: Ginecologie di UNINSUBRIA, UNICZ, UNIVA, UNINA, Patologia Generale di UNIPD.

Progetto n. 8

Titolo: Tecnologie avanzate nella diagnosi e nel trattamento delle neoplasie bilio-pancreatiche.

Descrizione:

Tra le neoplasie, quelle pancreatiche si collocano al quinto posto nella graduatoria di mortalità in entrambi i sessi. In passato la prognosi spesso infausta portava a indulgere in una sorta di nichilismo diagnostico-terapeutico. Al momento è opportuno riconoscere che esse si propongono come un problema clinico complesso:

- La loro gestione richiede spesso un approccio multidisciplinare, in cui concentrasi sugli obiettivi di volta in volta realisticamente conseguibili, a vantaggio in primo luogo della qualità di vita.
- Il trattamento chirurgico resta l'unico potenzialmente curativo, ma solo una ristretta frazione dei pazienti affetti è candidabile ad esso.
- Oltre all'adenocarcinoma duttale, il gruppo delle neoplasie pancreatiche comprende altre varietà spesso meno aggressive, come le neoplasie neuroendocrine e le neoplasie cistiche, che dovrebbero essere correttamente diagnosticate, in quanto il loro trattamento è spesso diverso.
- Si vanno sempre più delineando alcune condizioni eredo-famigliari e alcune patologie (es: pancreatite cronica), in cui potrebbe essere indicata una sorveglianza clinica per la diagnosi precoce dell'adenocarcinoma duttale. Inoltre alcune neoplasie cistiche pancreatiche, quali gli IPMN e i cistoadenomi mucinosi presentano una ben nota possibilità di progressione neoplastica, per cui potrebbero essere oggetto di sforzi intesi alla diagnosi precoce, al trattamento o alla sorveglianza clinica dei pazienti affetti.
- Nelle ultime decadi si è assistito alla comparsa di nuove tecnologie, che hanno permesso un affinamento della diagnosi e della stadiazione delle neoplasie bilio-pancreatiche e costituito nuove opportunità di trattamento. Pensiamo ad esempio all'evoluzione della tomografia assiale multidetettore, alla diffusione e progressiva standardizzazione dell'ecoendoscopia (EUS) e della ago-aspirazione EUS-guidata (EUS-FNA), alla progressiva sostituzione delle tecniche tradizionali di scintigrafia con le nuove tecniche di PET/TC. Sul versante terapeutico abbiamo assistito alla commercializzazione di stent biliari espandibili sempre più raffinati nel disegno e nei materiali, all'evoluzione delle tecniche chirurgiche, alla proposta dei drenaggi biliari EUS-guidati, come alternativa alla ERCP, quando questa fallisca nel suo scopo di drenare efficacemente la via biliare; infine i medici nucleari hanno sperimentato nuovi radio farmaci, assai promettenti nel trattamento delle neoplasie neuroendocrine, che talora originano dal pancreas o dalla parete duodenale. Come sempre l'evoluzione della tecnologia fornisce nuovi strumenti, la cui efficacia ed efficienza devono essere verificate per proporle a un appropriato utilizzo clinico.

All'interno dell'ASMN-IRCCS si è costituito un gruppo di professionisti motivati ad approfondire il tema delle neoplasie bilio-pancreatiche, sia in termini di elaborazione ed implementazione di percorsi diagnostici e terapeutici, sia in termini di valutazione del possibile contributo che le nuove tecnologie possono portare all'interno di questi percorsi stessi. Questo gruppo di professionisti si è reso identificabile in ambito interaziendale (ASMN-IRCCS e AUSL RE) come "gruppo multidisciplinare pancreas", riconosciuto come tale dalle Direzioni. La disponibilità di tecniche innovative presso la ASMN-IRCCS, resa possibile da una oculata politica di acquisizioni, rende la nostra istituzione un luogo ideale per verificare il contributo di queste tecnologie.

Nell'attività del gruppo pancreas, è possibile riconoscere un filo conduttore nella sperimentazione di tecnologie innovative – in particolare l'ecoendoscopia e le metodiche di medicina nucleare – nella diagnosi e nel trattamento delle neoplasie bilio-pancreatiche. Facciamo particolare riferimento a 2 studi clinici, recentemente pubblicati, ma non compresi in questa rendicontazione, in quanto completati prima del 2010:

Versari A, Camellini L, Carlinfante G, et al. Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography and multidetector CT in the diagnosis of duodeno-pancreatic neuroendocrine neoplasm: a single centre, retrospective study. CI Nucl Med 2010;35:321-28. Concluso nel 2008. Lo studio mostrava una comparabile accuratezza tra le tre metodiche, anche se la sensibilità della TC era inferiore - non significativamente – quando l'analisi era eseguita per lesione e non per paziente. Lo studio mostrava la possibilità di falsi positivi della PET a livello delle testa pancreatiche.

Camellini L, Carlinfante G, Azzolini F et al. A randomized clinical trial comparing 22G and 25G needles in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid lesions. Endoscopy 2011;43:709–715. Studio clinico randomizzato, monocentrico, non in cieco. Dal dicembre 2008 al marzo 2012, arruolati 117 pazienti (129 lesioni) candidati ad eseguire EUS-FNA di lesione solida presso il ns. Centro (66% lesioni pancreatiche). EUS-FNA eseguita con citoassistenza. Bracci di arruolamento ago 22G e 25G. Previsto cross-over se non ottenuta diagnosi al V passaggio. Endpoint: numero di passaggi eseguiti nei due gruppi; percentuali prelievi adeguati, accuratezza EUS-FNA; complicanze. Nei due gruppi furono osservati i seguenti risultati:

- numero medio passaggi: 3,7 (ago 22G) vs. 3,8 (25G)
- percentuale campioni adeguati: 92,1% vs 93,7%
- percentuale di cross-over: 17,5% vs.18,7%
- non furono osservate complicanze in nessuno dei due gruppi.

Lo studio non mostrò quindi una superiorità di un ago rispetto ad un altro, anche se in 4 pazienti non fu possibile pungere con ago 22G delle lesioni nel processo uncinato del pancreas e si dovette utilizzare un ago 25G.

In continuità con le precedenti esperienze e in particolare con lo studio retrospettivo pubblicato nel 2010, nel 2012 è iniziato lo studio:

“Accuracy and clinical impact of 68-Ga-labeled octreotide analogues PET in diagnosis and staging of duodeno-pancreatic neuroendocrine tumors; proposal of a multicenter, prospective clinical trial”.

Principal Investigator dello studio è il dr. Annibale Versari (UO Medicina Nucleare). Lo studio intende esplorare prospetticamente il ruolo della PET nella diagnosi delle neoplasie neuroendocrine duodeno-pancreatiche. Lo studio è ritenuto opportuno dai proponenti in quanto la PET/TC con analoghi della somatostatina marcati con 68Ga, benché in corso di diffusione in Italia, è tuttora ritenuta investigazionale e non ha ricevuto l'approvazione della FDA. Una rigorosa definizione delle caratteristiche operative di questa tecnica non è ancora stata ottenuta con studi prospettici di adeguata numerosità ed essa non ha ancora trovato l'appropriata collocazione nell'algoritmo diagnostico di queste lesioni. Con questi limiti, l'interesse nei confronti di essa è in aumento, per il costo contenuto rispetto alla scintigrafia “Octreoscan”, i ridotti tempi di acquisizione, le promettenti caratteristiche di sensibilità e specificità e la possibilità di guidare il successivo trattamento con analoghi della somatostatina marcati con lutezio e iridio.

Poiché le lesioni pancreatiche osservate con EUS, dovrebbero da protocollo essere caratterizzate con EUS-FNA, all'interno dello studio dovrebbe collocarsi un secondo studio, già previsto nel protocollo stesso, inteso a verificare la fattibilità della valutazione dell'indice proliferativo ki-67 su materiale citologico aspirato. La proliferazione cellulare stimata attraverso il "ki 67-labelling index" è stata proposta come importante fattore prognostico nelle neoplasie neuroendocrine ed è stata incorporata dalla ENETS nel proprio schema di grading; la recente classificazione delle neoplasie neuroendocrine pubblicata nel 2010 dalla WHO, fa propria questa impostazione. La valutazione del grading su materiale citologico sarebbe utile per una classificazione pre-operatoria delle neoplasie neuroendocrine e per definire il miglior approccio terapeutico nei casi non operabili. Tuttavia i criteri di valutazione dell'indice di proliferazione su materiale citologico non sono mai stati standardizzati e molta perplessità è stata espressa da numerosi autori, in considerazione della ampia eterogeneità del grading all'interno della stessa lesione, o in lesioni diverse nello stesso paziente. La scarsità del materiale citologico potrebbe non permettere una caratterizzazione affidabile. Ciò nonostante esperienze confortanti sono state riportate da alcuni autori che hanno confrontato il grading citologico – ottenuto con EUS-FNA – e quello istologico misurato negli stessi pazienti. Anche nostri dati preliminari e non pubblicati, suggerirebbero l'utilità di un approfondimento di questo tema con un approccio più rigoroso. La casistica relativamente ampia messa a disposizione dallo studio proposto, potrebbe costituire una preziosa occasione. Questa parte dello studio, sarà particolarmente approfondita dal dr. Gabriele Carlinfante (UO di Anatomia Patologica).

Infine ricordiamo che il "gruppo pancreas" e le unità operative coinvolte stanno sviluppando un interesse crescente nei confronti della revisione critica e aggiornata delle ormai tradizionali metodiche di citologia biliare e nei confronti delle nuove tecniche di drenaggio biliare EUS-guidato.

MATERIALI E METODI

Lo studio è di fase II e si propone di arruolare pazienti con sospetto NET duodeno-pancreatico e di confrontare in questi l'accuratezza della TC multidetettore e della PET con analoghi della somatostatina marcati con 68Ga (endpoint primario); nonché della TC, della PET e dell'EUS (endpoint secondario). Tra gli endpoint secondari si collocano anche lo studio delle caratteristiche operative delle metodiche nella diagnosi e nello staging dei NET duodeno-pancreatici, il loro impatto clinico, le relative complicanze. Infine tra gli endpoint secondari figura l'accuratezza della EUS-FNA e il confronto tra il grading valutato sul materiale citologico e il relativo istologico.

Lo studio è prospettico, multicentrico, non randomizzato e l'ASMN-IRCCS è il coordinatore dello studio. Le metodiche saranno eseguite in ordine fisso (TC, PET, EUS) e sia il medico nucleare, sia l'endoscopista saranno in cieco rispetto alle altre metodiche di cross-imaging. Le caratteristiche tecniche minime delle indagini eseguite nel corso dello studio e della esperienza degli operatori sono dettagliate dal protocollo.

Sono candidabili all'arruolamento i pazienti con diagnosi sospetta di NET duodeno-pancreatico, per la presenza di un quadro clinico suggestivo (in particolare tumori funzionanti, pazienti affetti da MEN-I), o per riscontro incidentale in corso di ecografia di superficie o di TC di lesioni pancreatiche con caratteristiche tali da suggerire appunto un NET.

Lo standard diagnostico di riferimento è dato dall'istologia e/o dal follow up di almeno un anno. La numerosità del campione è stata fissata in 142 pazienti, stimando tale campione sufficiente per diagnosticare una differenza del 10% nell'accuratezza della TC e della PET. E' prevista una analisi dell'endpoint primario effettuata nel sottogruppo del campione di studio, risultato dell'esclusione dei pazienti con diagnosi incidentale di sospetto NET.

Il protocollo dello studio nella forma emendata e definitiva è stato approvato dal Comitato Etico Provinciale di Reggio Emilia il 30/01/2012, a cui ha fatto seguito l'inizio del percorso autorizzativo a livello degli altri centri coinvolti (tuttora in corso). E' stata resa disponibile la scheda CRF in formato elettronico accessibile via web. Lo studio è stato registrato presso AIFA e presso ClinicalTrial.gov.

Responsabile: Dr Lorenzo Camellini

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi.

Parole chiave: positron-emission tomography, neuroendocrine tumors, endosonography, tomography, X-ray computed, biopsy, fine needle, sensitivity, and sensibility.

Area interesse: Diagnostica.

Tipologia progetto: Preclinico.

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

E' previsto che i centri che hanno confermato e formalizzato la loro adesione inizino e continuino l'arruolamento dei pazienti.

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Unità Complesse di Anatomia Patologica, Endocrinologia, Medicina Nucleare, Radiologia.

Altri enti coinvolti: Sono elencati solo i centri che hanno già formalizzato la loro partecipazione, dopo approvazione del protocollo da parte del Comitato Etico locale, e hanno già iniziato (12/05/13) l'arruolamento: AUSL di Bologna, Presidio Ospedaliero Bellaria-Maggiore; AUSL di Reggio Emilia; Azienda Ospedaliera Mauriziano di Torino, IRCCS San Martino, IST e Università di Genova. L'elenco completo dei centri che hanno manifestato la loro adesione è allegato al protocollo dello studio.

Progetto 9

Titolo:

Sviluppo di un sistema di pianificazione di trattamento voxel-based (3D) per pazienti sottoposti a terapia medico nucleare e sua combinazione con trattamenti radioterapici a fasci esterni.

Descrizione:

La Targeted Radionuclide Therapy (TRT), come qualsiasi altra terapia personalizzata contro il cancro, utilizza diverse quantità di sostanze radioattive con l'obiettivo di produrre il miglior trattamento paziente-specifico, tenendo conto dell'anatomia e dell'istopatologia del tumore.

La disponibilità di sistemi integrati SPECT/CT o PET/CT consente una completa ricostruzione tridimensionale (3D) dell'anatomia del paziente e una localizzazione più precisa della zona di captazione del radiofarmaco. L'analisi della distribuzione dell'attività e del comportamento biologico, mediante immagini 3D acquisite in tempi diversi, permette di calcolare (e visualizzare in 3D) la migliore distribuzione di dose al volume bersaglio, compatibile con la più bassa tossicità agli organi a rischio.

Tuttavia, ad oggi, non sono ancora disponibili sistemi commerciali di pianificazione del trattamento (Treatment Planning System, TPS) specifici per la medicina nucleare. Per ovviare a tale mancanza, abbiamo sviluppato un prototipo per la pianificazione TRT voxel-based, chiamato 'VoxelMed'. Questo modulo, basato sull'ambiente CERR (www.cerr.info) e scritto in linguaggio Matlab, è in grado di calcolare e visualizzare i trattamenti TRT pianificati con traccianti radioattivi come ^{90}Y e ^{177}Lu , e in futuro anche per altri radioisotopi. La possibilità di utilizzare un TPS dedicato per TRT consentirebbe di poter garantire, per quasi tutti i pazienti, un accurato piano personalizzato 3D e dunque uno specifico trattamento terapeutico.

La distribuzione della dose e della dose biologica efficace (BED) verranno importati nel TPS della Radioterapia, dove sarà possibile valutare in modo combinato il trattamento TRT ed il trattamento con fasci esterni (External-Beam Radiotherapy, EBRT).

Il progetto intende sviluppare i seguenti obiettivi:

Obiettivo 1. Sviluppare un prototipo di software, che attualmente è in fase iniziale, per calcolare piani TRT, analizzare gli istogrammi dose-volume per i tessuti sani e per i volumi tumorali, al fine di determinare il valore ottimale di attività di radio farmaco da somministrare al paziente.

Obiettivo 2. Generare alcuni piani TRT, analizzati in termini di dose e BED, per trattamenti di diversi tipi di tumori, utilizzando vari radionuclidi (^{177}Lu , ^{90}Y e ^{131}I).

Obiettivo 3. Combinare, sulla stessa stazione di pianificazione, le informazioni dosimetriche in 3D relative ai piani di trattamento TRT e ai piani erogati con EBRT, per la valutazione dell'intero ciclo terapeutico.

Responsabile: Dr.ssa Federica Fioroni

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: Targeted Radionuclide Therapy (TRT), voxel dosimetry

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Metodologico

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Sviluppare un prototipo di software per calcolare piani TRT, analizzare gli istogrammi dose-volume per i tessuti sani e per i volumi tumorali. Generare alcuni piani TRT, analizzati in termini di dose e BED, per trattamenti di diversi tipi di tumori, utilizzando vari radionuclidi (^{177}Lu , ^{90}Y e ^{131}I). Combinare, sulla stessa stazione di pianificazione, le informazioni dosimetriche in 3D relative ai piani di trattamento TRT e ai piani erogati con EBRT.

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: S.C. Medicina Nucleare

Altri enti coinvolti: Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Bologna

Progetto 10

Titolo: Utilizzo della COLD-Pcr per aumentare la sensibilità, rispetto al Gold Standard, della determinazione delle mutazioni di KRAS 61 e 146, nel tumore del colon-retto.

Descrizione:

La COLD-Pcr (CO-amplification at Lower Denaturation temperature) è un nuovo metodo di Pcr, recentemente descritto, sviluppato per aumentare la sensibilità di riconoscimento di mutazioni all'interno di un campione tumorale eterogeneo, costituito prevalentemente da cellule di tessuto sano.

La presenza di una singola mutazione puntiforme in un filamento di Dna doppio filamento è in grado di determinare un piccolo ma rilevabile abbassamento della temperatura di apertura delle eliche (Temperatura di Melting) dovuto alla presenza di almeno un appaiamento non perfetto che facilita la separazione dell'etero-duplex di Dna. Sulla base di questo principio la COLD-Pcr sfrutta una temperatura critica di denaturazione (Tc) strettamente correlata alla sequenza nucleotidica in esame ed inferiore alla Temperatura di Melting, tale da favorire la separazione dei frammenti di Dna presentanti una mutazione.

La COLD-Pcr rende quindi possibile l'arricchimento di sequenze mutate all'interno del campione e per la sua efficacia può essere associata a diverse tecniche per l'analisi di mutazione, tra cui analisi di High Resolution Melting (HRM).

Obiettivo dello studio è valutare se l'utilizzo di COLD-Pcr comporti un effettivo vantaggio nel riconoscimento delle mutazioni presenti sui codoni 61 e 146 del gene KRAS consentendo un aumento della sensibilità rispetto alla metodica Gold standard che prevede Pcr e sequenziamento diretto.

I risultati ottenuti da questo progetto potranno essere utilizzati nel prossimo futuro per sviluppare un nuovo studio retrospettivo in cui la metodica di COLD-Pcr e HRM possa essere applicata per l'analisi delle mutazioni su Kras 61-146 in un ampio set di pazienti trattati con Cetuximab, per poter definire con più chiarezza se e in quale modo tali alterazioni geniche intervengano per modulare la risposta al farmaco.

Responsabile: Dr.ssa Davide Nicoli

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: Mutazioni, Sensibilità, COLD-Pcr, Temperatura critica

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013 verrà messo a punto per ciascun codone (61-146) il migliore protocollo di COLD-Pcr poi si procederà ad analizzare DNA mutato estratto da cellule e diluito a diverse concentrazioni in DNA normale. Verranno confrontate le sensibilità di detection ottenute con:

- 1) Pcr e Sequenziamento diretto
- 2) COLD-Pcr e Sequenziamento diretto
- 3) Pcr e High Resolution Melting Analysis
- 4) COLD-Pcr e High Resolution Melting Analysis

Una volta messa a punto la tecnica e confrontate le metodiche nel caso ideale di campioni ottenuti da Dna da coltura cellulare si eseguirà lo stesso confronto su alcuni campioni di Dna eterogeneo ottenuti da blocchetti paraffinati di pazienti affetti da cancro colon-rettale, per definire se le due strategie diano risultati differenti e la nuova metodica COLD-Pcr + HRM possa realmente determinare un miglioramento nell'affidabilità e sensibilità delle diagnosi.

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: S.C.Oncologia,S.C.Anatomia Patologica

Altri enti coinvolti: //

Progetto 11

Titolo: Medicina Rigenerativa applicata alle patologie oculari e oncologiche: siero collirio, plasma ricco di piastrine, gel di piastrine.

Descrizione:

La sindrome dell'occhio secco (Dry Eye Syndrome, DES) è *“una malattia multifattoriale delle lacrime e della superficie oculare che si traduce in sintomi di disagio, disturbi visivi e instabilità del film lacrimale, con potenziale danno della superficie oculare stessa. È accompagnata da un aumento dell'osmolarità del film lacrimale e infiammazione della superficie oculare”*.

Vengono distinte 2 forme di Sindrome da occhio secco:

- 1) Primarie: manifestazioni oculari determinate da una patologia autoimmune o tumorale;
- 2) Secondarie: manifestazioni oculari dovute ad un'eccessiva vaporizzazione del film lacrimale.

Le ulcere corneali sono lesioni della cornea che possono essere di varia natura:

- o causate da infezioni virali o batteriche;
- o causate da traumi o corpi estranei;
- o di origine chimica

La sindrome dell'occhio secco è uno dei più comuni effetti collaterali della radioterapia sia nel melanoma oculare che nel linfoma primitivo intraoculare. Inoltre recentemente, è osservato come, alcuni pazienti che assumono inibitori dell'aromatasi (spesso utilizzati come terapia adiuvante nel trattamento del cancro al seno) presentino gravi sintomi di secchezza oculare [1].

Negli ultimi anni si sta promuovendo il trattamento delle suddette patologie oculari con la somministrazione di un prodotto di medicina rigenerativa: il siero collirio.

Il siero collirio, emocomponente ad uso non infusivo ottenuto da un prelievo di sangue periferico, viene attualmente prodotto in ASMN – IRCCS nella Struttura Semplice di Criobiologia, Tipizzazione Tissutale e Medicina Rigenerativa (S.O.C. di Medicina Trasfusionale – ASMN – IRCCS).

Questa attività ha visto un continuo e progressivo incremento grazie alla efficacia del prodotto, riportata dai pazienti stessi e dai colleghi dell' Ambulatorio di Immunologia Oculare (Struttura di Oculistica - ASMN – IRCCS) e della Reumatologia (ASMN – IRCCS) che prescrivono questa terapia.

Vorremmo valutare la efficacia del trattamento della Secchezza oculare grave e delle ulcere corneali con altri prodotti di medicina rigenerativa: plasma ricco di piastrine e gel di piastrine.

Si tratta di concentrati piastrinici di diversa consistenza: il plasma ricco di piastrine ha consistenza liquida mentre il gel di piastrine ha consistenza gelatinosa.

Le piastrine rilasciano numerosi fattori di crescita (PDGF, TGF, IGF, VEGF, EGF) che innescano e promuovono localmente processi di riparazione e rigenerazione tissutale.

Il gel di piastrine, grazie alla sua consistenza, può essere utilizzato per il riempimento di ulcere corneali: il rilascio di fattori di crescita tissutali favorisce la rigenerazione del tessuto corneale danneggiato.

Referenze

1. Turaka K, Nottage JM, Hammersmith KM, Nagra PK, Rapuano CJ. Dry eye syndrome in aromatase inhibitor users. Clin Experiment Ophthalmol. 2013 Apr;41(3):239-43. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02865.x. Epub 2012 Nov 6.

Attività triennale:

Nell'ottica di una pianificazione triennale vorremmo implementare la preparazione di emocomponenti ad uso topico per il trattamento di patologie oculari e valutarne l'efficacia:

- Somministrando questionari ai pazienti prima e dopo l'utilizzo degli emocomponenti ad uso topico – questa valutazione "soggettiva" ci permetterebbe di valutare l'eventuale miglioramento, dal punto di vista sintomatologico, percepito dai pazienti trattati.
- Valutando clinicamente (controlli oculistici – valutazioni su ghiandole lacrimali in caso di patologia autoimmune) l'eventuale miglioramento della secchezza oculare e la riparazione dell'ulcera corneale.

Obiettivi attività triennale:

Valutare l'efficacia del trattamento di patologie oculari oncologiche con emocomponenti ad uso topico

Responsabile: Dr Roberto Baricchi

Anno inizio: 2013

Durata: 3 anni

Parole chiave:

Medicina Rigenerativa, Patologie Oculari, Rigenerazione Tissutale

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Tecnologie abilitanti

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013 vorremmo studiare metodiche di laboratorio home made (in modo da non dover sostenere costi legati all'acquisto di Kit commerciali) per la produzione di plasma ricco di piastrine e gel di piastrine, sia di origine omologa che di origine autologa, utili per il trattamento di patologie oculari.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

SOC di Oculistica – ASMN – IRCCS

SOC di Reumatologia – ASMN – IRCCS

Altri enti coinvolti: //

Progetto 12

Titolo: Studio dell'invecchiamento degli emocomponenti e clinica oncologica trasfusionale: un approccio di metabolomica

Descrizione:

La trasfusione di sangue rappresenta una delle più consolidate terapie dell'era moderna ed uno dei trattamenti più comunemente impiegati rilevabili dai codici di dimissione ospedaliera. In particolare le trasfusioni di sangue diventano essenziali in pazienti oncologici sottoposti a trattamenti chemio/radioterapici e chirurgici per l'eradicazione delle masse tumorali. Inoltre è noto che diversi tipologie di tumori (i.e. Gastrointestinale, leucemie) comportano l'insorgenza di gravi anemie.

Diventa di vitale importanza la qualità del materiale trasfusionale e la definizione di uno standard che valuti le caratteristiche del prodotto "sangue" in tempi diversi di conservazione. Questo può avere un impatto molto rilevante sulla definizione della terapia trasfusionale comunemente praticata che, attualmente, segue valutazioni empiriche che non tengono in adeguata considerazione il rapporto rischio/efficacia.

Durante il periodo di conservazione globuli rossi, plasma e piastrine subiscono una serie di cambiamenti morfologici e biochimici.

I cambiamenti che avvengono nei globuli rossi durante il periodo di stoccaggio sono definiti "storage lesion", ma i meccanismi alla base di tali modificazioni non sono ancora completamente conosciuti.

Preziose informazioni relative ai cambiamenti che avvengono durante la conservazione, non solo nei globuli rossi, ma anche in plasma e piastrine, possono essere raccolte esaminando i prodotti del metabolismo che si accumulano nel surnatante e, per quanto riguarda globuli rossi e piastrine, nel lisato cellulare.

La scienza che studia i profili metabolici è la metabolomica che permette di analizzare sistemi complessi, ad esempio cellule, consentendo l'acquisizione di una visione complessiva dei vari processi biochimici in atto e delle loro eventuali alterazioni.

La tecnica che abbiamo deciso di utilizzare è la Risonanza Magnetica Nucleare Protonica ($^1\text{H-NMR}$).

Attività triennale:

Nell'ottica di una pianificazione triennale vorremmo:

- Studiare con $^1\text{H-NMR}$ altri emocomponenti ad uso infusivo:
- unità di plasma fresco congelato da scomposizione (prima del congelamento, al momento dello scongelamento a 3 mesi e a 6 mesi)
- unità di piastrine da scomposizione ai tempi: 2 g; 5 g
- unità di piastrine da aferesi ai tempi: 2 g; 5 g
- unità di sangue intero durante il periodo di conservazione a cadenza settimanale
- campioni di sangue prelevati con Recupero Post Operatorio con lavaggio
- campioni di sangue prelevati con Recupero Post Operatorio senza lavaggio
- campioni di sangue prelevati con Recupero Intra Operatorio

- studiare nuove modalità di conservazione/manipolazione di sangue ed emocomponenti più efficaci rispetto allo standard attuale

I nostri obiettivi sono:

- Definire il profilo metabolico caratteristico di vari emocomponenti al “tempo zero” durante il periodo di conservazione
- Definire marker specifici dei processi di invecchiamento di sangue ed emocomponenti durante la loro conservazione
- Proporre studi clinici di terapia trasfusionale in patologie oncologiche correlate

Responsabile: Dr Roberto Baricchi

Anno inizio: 2013

Durata: 3 anni

Parole chiave:

Terapia Trasfusionale, Risonanza Magnetica Nucleare Protonica (¹H-NMR), Profilo metabolico

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Tecnologie abilitanti

Cofinanziatori: Cofinanziamento da Wellspect HealthCare Dentsply.

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013 analizzeremo, a cadenza settimanale per il periodo di conservazione:

- 1) le sostanze costituenti il liquido di conservazione presenti nelle sacche di raccolta dei globuli rossi
- 2) unità di Emazie Concentrate Senza Buffycoat de-leucocitate pre-storage (ECSBF)
- 3) unità di Emazie Concentrate Senza Buffycoat (ECSB)

Obiettivi attività 2013:

- 1) Studio della variazione delle sostanze additive presenti nelle sacche di raccolta durante il periodo di conservazione
- 2) Definizione del profilo metabolico di Emazie Concentrate Senza Buffycoat de-leucocitate pre-storage (ECSBF) al “tempo zero” e durante il periodo di conservazione.
- 3) Definizione del profilo metabolico di Emazie Concentrate Senza Buffycoat (ECSB) al “tempo zero” e durante il periodo di conservazione.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

Laboratorio CIM (Centro Interdipartimentale Misure) - Tecnopolo - Università di Parma - Università degli Studi di Parma

Dipartimento di Scienze Biomediche, Biotecnologiche e Traslazionali - Università degli Studi di Parma

Progetto 13

Titolo: Studio di analoghi della curcumina marcati per la diagnosi di patologie neoplastiche e neurodegenerative

Descrizione:

Il progetto si propone di sviluppare nuovi radio traccianti per la diagnostica PET o SPECT sulla base della struttura chimica della curcumina. La curcumina è un prodotto naturale che ha dimostrato numerose proprietà terapeutiche tra cui: proprietà antiinfiammatorie, antitumorali e antineurodegenerative. Kunwar A e collaboratori hanno mostrato che la curcumina entra maggiormente nelle cellule tumorali rispetto alle cellule normali (Kunwar A et al., *Biochimica et Biophysica Acta* 2008, 1780: 673–679) a supporto di una sua possibile applicazione in strategie di imaging in oncologia. La curcumina è idrofobica, è quindi scarsamente solubile in soluzioni acquose ed ha mostrato una bassa biodisponibilità in vivo. Molte ricerche sono state e sono attualmente indirizzate allo sviluppo di analoghi della curcumina che siano dotati di una maggiore solubilità e allo sviluppo di strategie per veicolare la curcumina alle cellule bersaglio (es. nanoparticelle). In questo progetto di ricerca valuteremo la potenzialità di vari analoghi della curcumina marcati con radionuclidi per l'imaging di tumori e di processi infiammatori e neurodegenerativi.

Lo studio si articola nelle seguenti fasi: 1) sintesi chimica di analoghi della Curcumina 2) Marcatura degli analoghi con radionuclidi metallici (formazione di complessi) 3) Caratterizzazione dei composti mediante tecniche analitiche 4) Valutazione della stabilità e delle proprietà dei complessi in vitro 5) Studio dell' uptake dei vari complessi in linee cellulari (tumorali vs normali) mediante tecniche di citofluorimetria, spettroscopia e ICP-MS. 6) Studio della biodistribuzione e farmacocinetica dei complessi in vivo in modelli murini 7) imaging PET/SPECT in modelli murini di patologie oncologiche, neurodegenerative e infiammatorie.

Pubblicazioni:

Ferrari E, Asti M, Benassi R, Pignedoli F, Saladini M. Metal Binding ability of Curcumin derivatives: theoretical vs experimental approach. *Dalton Trans* 2013, 42 (15), 5280 – 5289.

Responsabile: Dr Mattia Asti

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Curcumina, 68-Gallio, imaging

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Sviluppo di nuovi analoghi della curcumina marcati con differenti radionuclidi e studio delle proprietà in vitro dei vari complessi.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Struttura Semplice di Autoimmunità Allergologia e Biotecnologie Innovative

Altri enti coinvolti: Università degli studi di Modena e Reggio Emilia (Prof.a Ferrari Erika, Chimico)

Progetto 14

Titolo: Utilizzo della ¹⁸F-FDG CT-PET nei tumori del distretto cervico-cefalico sottoposti a radioterapia ad intento radicale: analisi retrospettiva della nostra casistica

Descrizione:

I tumori del distretto cervico-cefalico rappresentano circa il 7% di tutti i tumori maligni, con una incidenza mondiale media di circa 16/100.000 abitanti, e si caratterizzano per l'alta morbilità e mortalità. Il sesso più colpito è quello maschile, l'incidenza negli uomini circa 8 volte maggiore rispetto alle donne. Per i tumori dell'orofaringe, dell'ipofaringe e della laringe, il fumo rappresenta di gran lunga il principale fattore di rischio nei paesi sviluppati. Dopo il tabacco, il secondo fattore di rischio per importanza è il consumo elevato di bevande alcoliche, peraltro più rilevante per il faringe che per il laringe, con un'interazione moltiplicativa tra fumo e alcool che innalza di 50-100 volte il rischio neoplastico nei soggetti fumatori ed etilisti. I tumori della rinofaringe sono rari, eccetto che nel sud-est asiatico ed in alcune aree del Nord Africa. I fattori più importanti nell'insorgenza del carcinoma della rinofaringe sembrano essere il virus di Epstein-Barr ed alcune abitudini alimentari (soprattutto il consumo, fin dalla più tenera età, di pesce ed altri cibi in salamoia). I principali fattori di rischio chiamati in causa nell'eziopatogenesi dei tumori del distretto cervico-cefalico sono quindi: fumo di tabacco, abuso di alcol, infezione da Papillomavirus umano (in particolare sottotipo HPV-16, presente nell'85-90% dei casi). Dal punto di vista istologico, nel 95% dei casi si tratta di tumori epidermoidi (spino/squamo-cellulari), a diverso grado di differenziazione, mentre nel restante 5% dei casi la diagnosi istopatologica depone per carcinomi delle ghiandole salivari minori (k mucoepidermoide, k adenoido-cistico, ecc), linfomi, tumori indifferenziati di tipo rinofaringeo, melanomi o sarcomi. Una caratteristica peculiare di tutti i carcinomi di questo distretto è la tendenza ad essere accompagnati (5-10% dei casi) o seguiti (10-20% dei casi entro 5 anni) da un altro tumore delle vie aereo-digestive superiori o e del polmone. L'alta frequenza di tumori multipli si spiega con la persistente influenza dei fattori di rischio neoplastico, soprattutto del fumo, a livello di ampie aree epiteliali delle alte vie digerenti e del tratto respiratorio che hanno già subito le prime trasformazioni preneoplastiche.

La stadiazione dei tumori del distretto cervico-cefalico si basa su dimensioni ed estensione del tumore primitivo, per la sede di esordio, interessamento linfonodale loco regionale e presenza-assenza di metastasi a distanza. Nella malattia in stadio iniziale (stadio I e II) il problema clinico principale è il controllo loco-regionale di malattia, perché il rischio di metastatizzazione a distanza è molto basso anche se, per le neoplasie rinofaringee e i carcinomi indifferenziati in generale. Il problema della diffusione a distanza deve essere considerato anche negli stadi iniziali di malattia. Il rischio di metastasi ai linfonodi aumenta in rapporto allo spessore del tumore primitivi. Negli stadi localmente avanzati (stadio III e IV M0) il problema della metastatizzazione a distanza diventa più rilevante. Anche se i tumori della testa e del collo hanno caratteristiche diverse e differenti modalità di diffusione, la probabilità di interessamento linfonodale, tranne poche eccezione (neoplasie laringee cordali limitate, neoplasie dei seni paranasali), è sempre molto elevata. Le metodiche d'indagine comunemente utilizzate per la definizione della estensione loco-regionale del tumore, oltre ovviamente alla visita clinica e, a seconda del distretto, la fibroscopia, sono: la tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto, la risonanza magnetica (RM) con contrasto e, in casi selezionati, la tomografia a emissione di positroni (PET)-TC e l'ecografia del collo. L'introduzione della TC nell'iter diagnostico-stadiativo delle neoplasie del distretto cervico-cefalico ha consentito straordinari passi avanti nella valutazione dell'estensione sottomucosa della neoplasia, non visibile mediante esame clinico-endoscopico né mediante le indagini di radiologia convenzionale. La TC è particolarmente utile per

documentare l'interessamento osseo della neoplasia, per lo studio della laringe (brevi tempi di acquisizione) e per lo studio delle stazioni linfonodali. La RM è oggi da ritenersi l'esame di prima scelta nella maggior parte dei tumori della testa e del collo, perché in genere fornisce maggiori informazioni sulla reale estensione della malattia, sull'eventuale interessamento della base del cranio, sull'interessamento perineurale e sulla estensione endocranica. L'impiego della PET-TC in fase diagnostica, stadiativa e nel follow up, in associazione all'esame morfologico, trova indicazione in tutti gli stadi di malattia, nella ricerca di un tumore primitivo ignoto in paziente che si presenta con metastasi linfonodali del collo, nella valutazione dell'estensione del tumore primitivo e del coinvolgimento linfonodale, nella diagnosi di metastasi a distanza e di secondi tumori sincroni (specie polmonari), nell'identificazione di malattia residua o recidiva dopo trattamento primario, ecc. Un documento, recentemente pubblicato, ha analizzato i criteri di appropriatezza sull'utilizzo della 18F-FDG CT-PET (tomografia ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio) nei tumori del distretto cervico-cefalico, identificando alcune situazioni cliniche in cui questo esame ha un ruolo determinante:

- individuazione di tumore primitivo occulto del testa-collo in presenza di metastasi linfonodali cervicali (livello di evidenza: moderato)
- stadi azione dei linfonodi loco regionali (livello di evidenza: moderato)
- stadi azione "M"-diagnosi di metastasi a distanza e/o individuazione di tumore primitivo sincrono (livello di evidenza moderato).

Per quanto riguarda la pianificazione del piano di trattamento radioterapico, nonostante molti lavori abbiano evidenziato un suo impatto nell'identificazione del target volume, il suo ruolo rimane incerto ed il livello di evidenza resta molto basso. Molto spesso le neoplasie del distretto cervico-cefalico vengono diagnosticate in stadio localmente avanzato ed il trattamento di scelta è solitamente la radioterapia, spesso in combinazione con la chemioterapia. Nonostante l'approccio multidisciplinare e le terapie combinate, i risultati in termini di controllo di malattia sono molto eterogenei con un alto tasso di fallimenti, soprattutto loco-regionali. D'altro canto gli effetti collaterali e la tossicità tardiva di un trattamento radio-chemioterapico sul distretto testa-collo sono tutt'altro che trascurabili. Negli ultimi anni la 18F-FDG CT-PET sta trovando un ruolo sempre più emergente nell'ambito della valutazione precoce della risposta alle terapie e come fattore prognostico di malattia. Poiché la 18F-FDG CT-PET sfrutta l'uptake del FDG da parte delle cellule tumorali, chiara espressione dell'attività metabolica di queste, può anche rappresentare un mezzo per predire l'aggressività biologica e la risposta al trattamento radio-chemioterapico di molte neoplasie. In questa direzione, alcune esperienze monoistituzionali, suggeriscono che l'uptake del FDG (misurato come "standardized uptake value"-SUV) correla con il grading istopatologico, la risposta al trattamento e la sopravvivenza di pazienti affetti da neoplasie del distretto cervicocefalico.

Questo studio prevede l'analisi retrospettiva di una grande coorte di pazienti affetti da neoplasie del distretto cervico-cefalico e sottoposti, presso la nostra struttura operativa di Radioterapia, a trattamento radioterapico ad intento curativo (in combinazione o meno alla chemioterapia) da Gennaio 2007 a Giugno 2012. L'analisi prevede la raccolta di tutti i dati clinico-strumentali, dosimetrici ed eventualmente bio-molecolari e si propone di:

- 1) Valutare alcuni parametri della 18F-FDG CT-PET, quali: SUV max e medio, l'indice metabolico, il volume metabolico tumorale, l'eterogeneità di captazione del tracciante
- 2) valutare il valore prognostico della 18F-FDG CT-PET sugli outcomes clinici (sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da recidive loco-regionali, sopravvivenza libera da metastasi a distanza)
- 3) identificazione di criteri di risposta alla terapia sulla base della PET eseguita a 3-4 mesi dalla fine della radioterapia

4) analizzare il pattern di recidiva in correlazione ai dati dosimetrici, metabolici e bio-molecolari

Lo scopo ultimo è quello di dimostrare che l'indagine ^{18}F -FDG CT-PET è utile per predire l'aggressività biologica e la risposta al trattamento radio-chemioterapico di molte neoplasie del distretto cervico-encefalico. La possibilità di individuare quindi pazienti responsivi o non responsivi alle terapie consentirebbe di eseguire terapie personalizzate evitando tossicità inutili e costi di un trattamento inefficace.

Responsabile: Dr.ssa Patrizia Ciammella

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: ^{18}F -FDG CT-PET; Distretto cervico-encefalico; Sopravvivenza globale.

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Ai pazienti presi in esame, che eseguono presso la SC Radioterapia Oncologica le visite di follow up, verrà chiesto il consenso per poter utilizzare i loro dati clinici per eseguire le valutazioni di ricerca. Verranno valutati alcuni parametri della ^{18}F -FDG CT-PET, quali: SUV max e medio, l'indice metabolico, il volume metabolico tumorale, l'eterogeneità di captazione del tracciante, verrà quindi eseguita una valutazione del valore prognostico della ^{18}F -FDG CT-PET sugli outcomes clinici (sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da recidive loco-regionali, sopravvivenza libera da metastasi a distanza).

La valutazione dei criteri di risposta alla terapia sulla base della PET eseguita a 3-4 mesi dalla fine della radioterapia ed un'analisi del pattern di recidiva in correlazione ai dati dosimetrici, metabolici e bio-molecolari sono i dati che ci si propone di studiare per poter dimostrare se l'indagine ^{18}F -FDG CT-PET sia utile per predire l'aggressività biologica e la risposta al trattamento radio-chemioterapico di molte neoplasie del distretto cervico-encefalico.

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: SC Medicina Nucleare ASMN

Altri enti coinvolti: //

Progetto 15

Titolo: Effetto di vari chelanti sulle proprietà radiochimiche e radiofarmacologiche di analoghi della bombesina marcati con 68-Gallio.

Descrizione: I recettori del peptide di rilascio della Gastrina (GRPR) risultano over-espressi in una varietà di tumori umani che includono il tumore alla mammella, al polmone e alla prostata.

E' stato dimostrato che l'espressione di GRPR in un carcinoma invasivo prostatico primario è presente nel 100% dei tessuti esaminati e nell' 83% di tali casi, l'espressione di GRPR è stata osservata essere elevata o molto elevata (1.000 dpm/mg di tessuto). Inoltre, si è scoperto che il 90 % dei pazienti con cancro alla prostata mostra l'espressione di GRPR.

Risultati di precedenti ricerche hanno dimostrato che la Bombesina, un peptide di 14 amminoacidi derivato da una specie di anfibi, omologo del peptide di rilascio della gastrina nei mammiferi, è in grado di legarsi con elevata affinità e specificità a GRPR. Pertanto, la marcatura con radionuclidi di analoghi della Bombesina, può risultare uno strumento efficace per l'imaging di tumori che esprimono GRPR. Nel caso specifico l'AMBA un analogo Bombesino-simile, legato ad un appropriato chelante, è stato utilizzato in un gran numero di studi preclinici e clinici SPECT e PET. Negli ultimi anni, il Gallio-68 è diventato uno dei più promettenti radionuclidi per centri dotati di PET. Inoltre è prodotto mediante un generatore 68Ge/68Ga con elevata emivita del progenitore 68Ge (t1/2 = 270d) che lo rende utilizzabile anche in strutture prive di Ciclotrone. Oggigiorno l'uso di generatori 68Ga/68Ga risulta diffuso in molti reparti di Medicina Nucleare e i radiofarmaci marcati con 68-Ga sono riconosciuti come strumenti efficaci per la sperimentazione clinica. Lo scopo di questo studio è di sintetizzare e valutare il comportamento in vitro e in vivo di alcuni AMBA-analoghi marcati con 68Ga che differiscono per il gruppo chelante. Differenti chelanti possono impartire caratteristiche vantaggiose agli AMBA analoghi, migliorando l'inerzia cinetica del 68 Ga, variando la carica totale del complesso, influenzando la biodistribuzione e migliorando l'accumulo nel tumore. Un esaustivo confronto tra radiofarmaci basati su peptidi, dove differenti chelanti del 68-Gallio sono bio-coniugati alla medesima molecola non è ancora stato riportato. Inoltre, tecniche di imaging per il cancro alla prostata mediante l'utilizzo di radiofarmaci per GRPR, come gli analoghi della bombesina, hanno interessanti potenzialità nella ricerca sia preclinica che clinica.

Come già riportato, un gran numero di studi di imaging sul cancro alla prostata che coinvolgono gli analoghi della Bombesina ed in particolare gli AMBA-analoghi, marcati con diversi radionuclidi (⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu e altri) sono stati effettuati in tutto il mondo. Nonostante questa diffusione, il radiotracciante ottimale da utilizzare in applicazioni umane non è ancora stato trovato.

Il progetto "AMBA-chelators" prevede di indagare uno di questi parametri, vale a dire il chelante per il 68Ga, al fine di trovare la molecola con le migliori proprietà in vivo. Questo studio fornirà le basi per future applicazioni in imaging e per il trattamento del tumore prostatico

Responsabile: Dr Mattia Asti

Anno inizio: 2013

Durata: 3 anni

Parole chiave: AMBA, 68-Gallio, imaging, bombesina, chelanti

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: Progetto finanziato dal ministero della salute nel bando dei progetti di ricerca per giovani ricercatori – ricerca finalizzata 2010.

Attività previste nel corso del 2013:

Sintesi, controllo qualità e indagine sulla stabilità di AMBA-analoghi marcati con 68Ga.

Gli AMBA-Chelanti analoghi ottenuti, saranno marcati con Gallio-68. Le procedure e le condizioni (tempo, temperatura, tampone, antiossidante) di sintesi saranno ottimizzate al fine di ottenere elevate rese, alta attività specifica e elevata purezza radiochimica per ogni bio-coniugato. Il processo di sintesi sarà trasferito su sintetizzatori automatici commerciali per garantire risultati affidabili e riproducibili. La stabilità dei radiofarmaci sarà valutata in diversi media. Saranno eseguiti test di legame alle proteine plasmatiche, studi di transchelazione con altri ligandi (DTPA) o metalli (Cu,Fe,Zn). Saranno calcolati i coefficienti di ripartizione Ottanolo-Acqua. Saranno effettuati test in vivo e in vitro e i risultati ottenuti saranno utilizzati al fine di selezionare gli AMBA-chelanti analoghi più utili per essere impiegati in futuri studi clinici. Saranno eseguiti test di binding cellulare, l' internalizzazione e l'esternalizzazione, in vitro, saranno valutate in tempi diversi su linee cellulari PC3. L'affinità in vitro sarà eseguita su linee cellulari PC3 utilizzando 125I-Tyr4-BBN come radioligando di spiazzamento. Saranno eseguiti studi di biodistribuzione/Micro PET imaging, studi di blocking in vivo.

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

- ABX advanced biochemical compounds Heinrich-Glaeser-Str. 10-14 D-01454 Radeberg
- Institute of Radiopharmacy, Research Center Dresden-Rossendorf, Dresden, Germany

Progetto 16

Titolo: Sonde molecolari dirette verso miRNA, per l'imaging multimodale del cancro alla prostata

Descrizione:

Il cancro alla prostata (PCA) rappresenta ancora una delle principali cause di morte. Un crescente numero di studi ha documentato che i microRNA (miRNAs), un sottogruppo di RNA non codificanti con funzioni di regolazione genica, sono espressi differentemente nel PCA rispetto alla normale controparte di tessuto sano, il che suggerisce un loro coinvolgimento nella carcinogenesi prostatica e relativa disseminazione. Oltretutto, un'espressione alterata di miR-34c ha mostrato una correlazione inversa con l'aggressività del PCA. Quindi, i miRNA rappresentano una nuova e promettente classe di bio-marcatori. Si ipotizza che lo sviluppo di sonde molecolari specifiche, che possano misurare i livelli appropriati di miRNA in maniera non invasiva nell'uomo usando imaging multimodale, potrebbero comportare significativi miglioramenti nella comprensione del PCA. Il cuore della sonda sarà una catena peptidica che mima un acido nucleico anti-senso (PNA), la quale permetterà l'accumulo selettivo nelle cellule PCA esprimenti i miRNAs (e.g. miR-32, miR-64, miR-182, miR-200). Un ostacolo all'applicazione efficiente di queste sonde anti-miRNA potrebbe essere il fatto che i bersagli farmacologici all'interno delle cellule sono meno accessibili al PNA. Per superare questo problema, intendiamo usare un trasporto mediato da peptidi, accoppiando alla catena di PNA un peptide penetrante le cellule (CPP), che può essere sia aspecifico (e.g. poly-Arg) che selezionato specificamente per le PCA, come un antigene specifico della membrana della prostata (PSMA), una idrolasi per folati che è significativamente sovra regolata nel cancro prostatico.

Risultati Preliminari

I risultati preliminari del nostro gruppo mostrano la fattibilità della sintesi di sonde molecolari basate su PNA e la loro capacità di inibire selettivamente la trascrizione di MYCN nelle cellule di neuroblastoma e rhabdomiosarcoma. Inoltre abbiamo mostrato recentemente la capacità di sonde a PNA, normali e modificate, di inibire l'attività di molti miRNA. Recentemente sono stati riportati differenti pattern di espressione dei miRNA nel PCA che rappresentano le basi per questa ricerca. Il nostro gruppo ha riconosciuta esperienza nel marcare molecole con radionuclidi metallici come ^{68}Ga , ^{177}Lu , ^{90}Y in colture di cellule tumorali ed ha esperienza nelle trasfezioni stabili o transienti seguite dalla caratterizzazione molecolare dei trasfettati. Inoltre, abbiamo l'esperienza e le tecnologie per una valutazione preclinica delle sonde molecolari, che include valutazione dell'affinità recettoriale, studi di internalizzazione ed esternalizzazione tramite esami in vitro e di biodistribuzione in modelli di topi sani e xenotrapiantati con studi tradizionali ed imaging.

Responsabile: Dr Mattia Asti

Anno inizio: 2013

Durata: 3 anni

Parole chiave: imaging con Sonde-PNA, miRNA, tumore prostatico

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

OBIETTIVO 1: caratterizzare e assemblare una serie di linee cellulari (esprimenti e non esprimenti i miRNA bersaglio) e di modelli in vitro (colture cellulari tridimensionali) per la valutazione delle sonde anti-miRNA (e.g. abilità di penetrazione cellulare, affinità e proprietà di legame *in vitro*)

OBIETTIVO 2: produrre efficientemente anti-miRNA specifici (PNA) accoppiati con anti-PMSA e con vari chelanti o gruppi fluorescenti, e coordinarli con il radionuclide/nuclide appropriato per le varie modalità di imaging. Ottimizzare la procedura di preparazione del tracciante a dei controlli di qualità (resa chimica e radiochimica). Stabilire i criteri minimi di rilascio del tracciante per potenziali applicazioni in vivo, e determinare la stabilità in siero e in plasma.

OBIETTIVO 3: valutare le sonde anti-miRNA radiomarcate/NMR/ottiche in vitro e in vivo in modelli preclinici. Per ogni sonda radiomarcata/NMR/ottica determineremo : i) uptake cellulare, internalizzazione e affinità; ii) profilo del bersaglio in colture cellulari 3D; iii) profilo di biodistribuzione in topi; iv) analisi comparativa del profilo di biodistribuzione fra imaging ottico, radio e NMR; v) stima dei composti più adatti per una valutazione in vivo e stima dosimetrica su animali.

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Struttura Semplice di Autoimmunità Allergologia e Biotecnologie Innovative

Altri enti coinvolti:

Università degli studi di Parma, Dipartimento di Chimica Generale e Inorganica e Chimica Fisica.
Struttura di Medicina Nucleare, Centro Ospedaliero-Universitario Santa Chiara, Pisa.

Progetto 17

Titolo: Analisi radiometabolica dei carcinoidi bronchiali

Descrizione:

Valutazione dell'accuratezza diagnostica della caratterizzazione metabolica mediante doppio tracciante PET-TC (analoghi della somatostatina radiomarcata e 18F-FDG PET/CT) nei carcinoidi bronchiali. Lo studio prevede la raccolta retrospettiva nei due centri di tutti i casi di carcinoidi bronchiali chirurgicamente trattati dal 2006 al 2013 con i seguenti obiettivi:

Endpoints Primari:

- Valutare e comparare l'accuratezza (sensibilità e specificità) delle singole metodiche (analoghi della somatostatina radiomarcata e 18F-FDG PET/CT) nella corretta identificazione dei CB
- Valutare l'accuratezza (sensibilità e specificità) della valutazione combinata (matchando i risultati ottenuti dalle singole metodiche) nella caratterizzazione istologica dei CB

Endpoints Secondari:

- o Valutare l'eventuale impatto prognostico del SUVmax rilevato nelle singole metodiche sia in termini di predittività del coinvolgimento linfonodale sia in termini di sopravvivenza (complessiva e libera da malattia).
- o Valutare l'eventuale associazione tra il SUVmax rilevato nelle singole metodiche con i parametri biologici rilevabili sul pezzo operatorio (Ki-67%, numero di mitosi..)

Responsabile: Dr Massimiliano Paci

Anno inizio: 2013

Durata: 12 mesi

Parole chiave: FDG, Gallium, PET/TAC, Carcinoidi bronchiali

Area interesse: diagnostica

Tipologia progetto: epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Presentazione del progetto al Comitato Etico Provinciale, inizio della raccolta e analisi dati. Presentazioni dei dati a congressi nazionali ed internazionali, pubblicazione dei dati a riviste scientifiche.

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Medicina Nucleare

Altri enti coinvolti: Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Policlinico A.Germelli di Roma

Progetto 18

Titolo: Radioterapia ipofrazionata PET guidata del mesotelioma pleurico

Descrizione:

Introduzione

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è un tumore raro la cui incidenza è destinata ad aumentare nel prossimo futuro e per il quale non sono ancora disponibili evidenze di letteratura circa il trattamento ottimale. Quindi la prognosi rimane deludente, anche se sono stati alcuni descritti modesti miglioramenti della sopravvivenza con l'utilizzo di nuovi farmaci chemioterapici e con l'approccio multimodale. La radioterapia ha un ruolo sia nella palliazione, sia in adiuvante dopo pneumonectomia extrapleurica (EPP). Negli ultimi anni la radioterapia è stata anche utilizzata come trattamento adiuvante sulla cornice pleurica dopo pleurectomia / decorticazione. Ma le tossicità polmonare e cardiaca correlate, anche utilizzando tecniche radioterapiche come la IMRT (Intensity modulated radiotherapy), sono state tali da ridurre il probabile beneficio di questo approccio aggressivo. Recentemente alcuni autori hanno evidenziato come, a fronte di scarsi e incerti risultati dell'approccio multimodale, sia più ragionevole usare un approccio meno aggressivo atto a preservare la qualità della vita dei pazienti.

Materiali e Metodi

Sulla scorta delle premesse su citate il presente progetto intenderebbe trattare i pazienti affetti da recidiva e/o persistenza di mesotelioma pleurico dopo chemioterapia e/o chirurgia citoriduttiva (pleurectomia/decorticazione) con radioterapia ipofrazionata solo sulla sede di malattia macroscopica evidenziata con FDG-PET.

GTV (Gross Tumor Volume): lesione macroscopica individuata con TC di planning in 4-D e FDG-PET

Dose di Radioterapia: 42 Gy in 12 frazioni (4 Gy a frazione monogiornaliere)

Tecnica: IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy)

Valutazione della risposta: RECIST vs 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

Valutazione della tossicità: CTCAE vs 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Ai pazienti arruolati verrà somministrato un questionario sulla QoL (SF12 e BPI) all'ingresso, alla fine del trattamento e durante il follow-up con cadenza trimestrale.

End point primario: valutazione della QoL

End point secondario: valutazione della risposta

Responsabile: Dr.ssa Nunziata D'Abbiero

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: Mesotelioma, radioterapia ipofrazionata, qualità di vita

Area interesse Terapeutica

Tipologia progetto Epidemiologico sperimentale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

- redazione di protocollo di studio (gennaio-maggio)
- sottomissione al Comitato Etico aziendale e discussione e approvazione
- Settembre - Ottobre 2013: inizio selezione e arruolamento pazienti

Linea di ricerca: Tecnologie Avanzate Diagnostiche e Terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Pneumologia, Medicina Nucleare, Oncologia, Anatomia Patologica, Chirurgia Toracica, Infrastruttura Ricerca

Altri enti coinvolti: AO di Parma dr. Ardizzoni

NUOVI PROGETTI AFFERENTI ALLA LINEA 3

Progetto 1

Titolo: Raccolta prospettica di dati di pazienti anziani (>65 aa) con DLBCL sottoposti al momento della diagnosi a valutazione geriatrica multidimensionale (VGM).

Descrizione:

Il linfoma non Hodgkin (LNH) rappresenta la quinta neoplasia più comune in entrambi i sessi nei paesi occidentali industrializzati, con un'incidenza e una mortalità che sono andate progressivamente crescendo nelle ultime due - tre decenni, in particolare negli individui di età >60 anni. Secondo i dati del *Surveillance, Epidemiology and End Results*(SEER) del *National Cancer Institute* registrati dal 2001 al 2005, l'età mediana alla diagnosi di LNH è di 67 anni e un terzo dei casi registrati ha più di 70 anni. Negli Stati Uniti il tasso di incidenza dei LNH aggiustato per età è 9.5 sotto i 65 anni, aumenta a 88.4 al di sopra dei 65 anni.

Con il progressivo aumento dell'aspettativa di vita nei paesi industrializzati, la fascia di popolazione di età >65 anni sarà in crescita esponenziale ed i dati epidemiologici indicano che il tasso di incidenza di LNH raddoppierà nei prossimi 40 anni, dal 12-13% registrato nel 2000 al 20-25% previsto nel 2040 (*Statistics Netherlands and Census Bureau USA*). Pertanto nel prossimo futuro trattare un paziente affetto da LNH significherà nella maggior parte dei casi trattare un paziente anziano, la cui gestione richiede particolare attenzione per la presenza di condizioni specifiche legate all'età che possono aumentare il rischio di complicazioni secondarie alla terapia antineoplastica e compromettere quindi la prognosi di questi pazienti.

Per condizioni specifiche del paziente anziano si intende la presenza di comorbidità, il deterioramento dello stato funzionale, l'alterazione del sistema immunitario, l'assunzione di farmaci concomitanti, la riduzione della riserva midollare e la presenza di sindromi geriatriche. In termini psicosociali, le relazioni familiari, l'integrazione nel contesto sociale, la lucidità ed il livello culturale del paziente possono influenzare in modo determinante la possibilità di cura. Il paziente anziano affetto da LNH può a volte essere privato di un trattamento potenzialmente curativo, anche in assenza di controindicazioni maggiori, per il solo fatto di non essere riferito ad un centro specializzato in grado di affrontare il paziente con un approccio multidisciplinare. Spesso inoltre il paziente anziano è escluso da trial clinici per patologie concomitanti ed età anagrafica.

Inoltre per un paziente anziano la diagnosi di neoplasia è spesso considerata una condizione terminale, che pone in discussione la necessità di un trattamento curativo, a favore di un approccio palliativo in ragione della sola età anagrafica.

In termini di farmacocinetica, il fisiologico processo di invecchiamento interferisce con l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci. Ne può quindi derivare un'aumentata tossicità da farmaci (cardiotossicità da antracicline, tossicità polmonare da bleomicina, ematologica da adriamicina ed etoposide, nefrotossicità da cisplatino, neurotossicità da vincristina) nonché una maggior severità dei processi mucosici. Infine, la terapia del paziente anziano è complicata dal deterioramento dello stato funzionale secondario all'età e soprattutto dalla presenza di significative comorbidità, per le quali spesso il paziente assume più farmaci concomitanti. La presenza di comorbidità rappresenta un importante fattore prognostico negativo, poiché si associa ad una ridotta sopravvivenza nei mesi successivi alla diagnosi di LNH. Tenendo conto delle suddette variabili, in particolare delle comorbidità, della ridotta funzionalità d'organo e dell'alterato metabolismo dei farmaci, si è ritenuto ragionevole, per il trattamento del linfoma aggressivo nel paziente anziano, impiegare regimi di chemioterapia a dose ridotta per ridurre la tossicità. Studi recenti hanno però dimostrato che il maggior vantaggio in termini di sopravvivenza nel paziente anziano con DLBCL si ottiene con un regime di chemioterapia tipo CHOP a dosaggio convenzionale in associazione ad una immunoterapia con il rituximab (RCHOP). Tuttavia una terapia standard, per il suo

maggior rischio di tossicità e di mortalità, potrebbe essere di difficile applicazione nell'intera popolazione geriatrica a causa dell'eterogeneità biologica di questi pazienti. Il problema diventa ancor più rilevante, poiché i *trial* clinici condotti su questa popolazione tendono spesso ad escludere i pazienti con patologie concomitanti, con evidenti difficoltà di rappresentatività e di estrapolazione dei risultati osservati ai soli anziani in migliore condizione clinica o *fit*. Purtroppo una proporzione significativa di pazienti anziani, cosiddetti *unfit* per le loro condizioni cliniche, non possono essere trattati con terapie convenzionali per il rischio di una tossicità severa potenzialmente letale che si somma a quello del fallimento terapeutico.

Ne deriva quindi che l'approccio iniziale al paziente anziano affetto da linfoma a grandi cellule B (DLBCL) è, nella maggior parte dei casi, basata su valutazioni soggettive e sul giudizio del medico in merito alla capacità del singolo paziente di tollerare trattamenti con intento curativo.

Da quanto esposto appare chiaro che è importante disporre di misure precise di frequenza e severità delle comorbidità che dovrebbero identificare oggettivamente in tutti gli studi clinici, sia terapeutici che epidemiologici, il profilo medico complesso del paziente anziano. Lo stato funzionale o performance status secondo la scala *World Health Organization* (WHO) o lo score di Karnofsky, spesso utilizzati in oncologia per decidere l'intensità della terapia o l'arruolamento negli studi clinici, non sono da soli indici sufficienti per valutare un paziente anziano affetto da LNH. La gravità delle comorbidità spesso non si riflette nel solo *performance status* e pertanto sono necessarie scale funzionali più specifiche impiegate in medicina geriatrica, che permettano di definire il paziente anziano in un contesto di Valutazione Geriatrica Multidimensional (VGM).

In passato, nei suoi clinici, la Fondazione Italiana Linfomi (FIL) ha utilizzato un modello di "Valutazione Geriatrica multidimensionale" (VGM) basata sull'uso di scale: ADL (Activity of Daily Living), IADL (Instrumental Activity of Daily Living) e CIRS-G (Comorbidity Index Rating Scale for Geriatrics). In base alla VGM sono eleggibili ai trattamenti curativi i soli pazienti "fit", funzionalmente indipendenti, senza comorbidità severe per i quali il solo LNH rappresenta il fattore cruciale nei confronti dell'attesa di vita (massimo punteggio ADL e IADL e senza copatologie di grado severo).

Sull'esatta definizione dei pazienti *unfit* non esiste ancora un consenso, sono stati pubblicati pochi studi sull'argomento e in cui sono stati utilizzati diversi criteri di selezione diversi. Ad esempio, nello studio di Monfardini e di Soubeyran vengono inclusi pazienti di età >70 anni, in quello di Visani soggetti di età >60 anni, mentre nello studio dell'*European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Cooperative Study Group* si consideralo stato fisiologico (performance status, funzionalità cardiaca e renale, riserva midollare e comorbidità).

Due recenti studi italiani condotti in centri afferenti alla Fondazione Italiana Linfomi, hanno invece proposto dei criteri geriatrici, per cui un anziano è da ritenersi *unfit* se possiede una delle seguenti caratteristiche: 1) età >80 anni; 2) età >70 anni con almeno tre comorbidità di grado 3 o almeno una comorbidità di grado 4 secondo la scala *cumulative illness rating scale for geriatrics* (CIRS-G); 3) *dipendenza* in una o più attività della vita quotidiana secondo la scala *activities of daily living* (ADL); 4) presenza di almeno una *sindrome geriatrica* (fratture spontanee, frequenti cadute, demenza, depressione severa, incontinenza, cachessia). Nello specifico, lo studio di Tucci et al. ha dimostrato che una valutazione geriatrica completa più efficace del semplice giudizio clinico nel discriminare quei pazienti anziani che si giovano di una terapia simile a quella dei pazienti più giovani. Tramite la VGM sono stati definiti fit solo il 50% dei pazienti mentre secondo il giudizio clinico circa il 75% dei pazienti era giudicato in grado di ricevere una terapia aggressiva. I pazienti giudicati fit secondo questa valutazione geriatrica hanno avuto percentuali di risposta (92%), sopravvivenza libera da progressione (PFS) (73%) e sopravvivenza globale (OS) a due anni (77%) del tutto sovrapponibile a quella dei pazienti più giovani mentre i pazienti giudicati unfit hanno avuto percentuali di risposte (52%),

PFS (21%) e OS (23%) a due anni di gran lunga inferiori a prescindere dal trattamento ricevuto. In questa casistica pertanto i pazienti unfit hanno dimostrato una prognosi più sfavorevole anche se trattati con terapia aggressiva e senza che venisse dimostrata una differenza tra gli unfit trattati con chemioterapia aggressiva e quelli trattati con terapia palliativa in termini di caratteristiche geriatriche o correlate al linfoma.

Nel 2003 la Fondazione Italiana Linfoma (FIL) ha promosso uno studio prospettico (Anzinter3, Merli F. et al Leukemia and Lymphoma, 2012) per i pazienti anziani con DLBCL avente come presupposto la valutazione geriatrica multidimensionale prima dell'inizio della terapia e che prevedeva, per i pazienti fit, la randomizzazione tra RCHOP e Rmini CEOP e per i pazienti unfit (o frail) un trattamento a discrezione del clinico. I risultati della casistica dei pazienti frail, recentemente pubblicati, hanno dimostrato che il trattamento dei pazienti anziani frail è ancora insoddisfacente e che la valutazione geriatrica multidimensionale effettuata prima dell'inizio del trattamento è uno strumento fondamentale per scelta terapeutica.

La commissione anziani della FIL ha quindi deciso di avviare un progetto pilota di tipo prospettico per sottoporre tutti i pazienti con nuova diagnosi di DLBCL a VGM, indipendentemente dalla possibilità di iniziare un trattamento sperimentale. Con questo specifico progetto accanto alla categoria dei pazienti FIT e FRAIL veniva introdotta una classe di pazienti a fragilità intermedia definita "UNFIT" e identificata da valori intermedi delle scale ADL, IADL, e dalla presenza di comorbidità non gravi. Il progetto ha consentito di valutare 172 soggetti e di dimostrare che i pazienti FIT (circa il 50%) trattati con intento curativo raggiungono risultati simili a quelli osservati nei pazienti giovani, mentre i non fit ottengono risultati significativamente inferiori, sia se trattati con finalità curativa, che palliativa.

Sulla base dei risultati preliminari del progetto pilota la stessa Commissione Anziani ha deciso di avviare uno studio prospettico esteso a tutti i centri italiani della FIL con l'obiettivo di raccogliere i dati della VGM in un'ampia casistica di pazienti anziani (>65aa) con DLBCL. Quale modalità innovativa per la gestione dello studio è stata predisposta una piattaforma informatizzata accessibile dall'area riservata del sito della FIL (www.filinf.it) che consente di valutare in maniera rapida e oggettiva il singolo paziente, di restituire in tempo reale i risultati della VGM e di indirizzare il medico alla scelta del trattamento.

Il presente studio si propone quindi di valutare e di validare, prospetticamente e su un'ampia casistica di pazienti anziani con linfoma aggressivo, l'utilizzo della valutazione geriatrica multidimensionale quale strumento per definire in maniera standardizzata la categoria di rischio di ogni paziente e, in definitiva, il miglior approccio terapeutico per ogni paziente anziano.

Responsabile: Dr Francesco Merli

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi per la registrazione della casistica e 5 anni per il follow up.

Parole chiave: Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B, pazienti anziani, valutazione geriatrica multidimensionale

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: FIL Fondazione Italiana Linfomi - Onlus

Attività previste nel corso del 2013:

Nel 2013 verrà completata la stesura del protocollo osservazionale quindi si procederà alla attivazione dei centri partecipanti e alla registrazione della casistica

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

Altri enti coinvolti: centri aderenti alla FIL Fondazione Italiana Linfomi - Onlus

Progetto 2

Titolo: Proposta di elaborazione di un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale nelle neoplasie pancreatiche e sua implementazione attraverso lo sviluppo di un registro specialistico di patologia

Descrizione:

E' ben noto come l'elaborazione ed implementazione di percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziale (PDTA) abbia effetti positivi per il paziente, gli operatori e l'organizzazione, favorendo la continuità e l'appropriatezza delle procedure, la formazione continua dei professionisti e il loro coinvolgimento nei processi decisionali, nonché garantendo l'utilizzo ottimale delle risorse.

Tra le neoplasie, quelle pancreatiche si collocano al quinto posto nella graduatoria di mortalità in entrambi i sessi. In passato la prognosi spesso infausta portava a non investire risorse nella ricerca diagnostico terapeutica delle neoplasie pancreatiche. Al momento è opportuno riconoscere che esse si propongono come un problema clinico complesso:

- 1 La loro gestione richiede spesso un approccio multidisciplinare, in cui concentrasi sugli obiettivi di volta in volta realisticamente conseguibili, a vantaggio in primo luogo della qualità di vita.
- 2 Il trattamento chirurgico resta l'unico potenzialmente curativo, ma solo una ristretta frazione dei pazienti affetti è candidabile ad esso.
- 3 Oltre all'adenocarcinoma duttale, il gruppo delle neoplasie pancreatiche comprende altre varietà spesso meno aggressive, come le neoplasie neuroendocrine e le neoplasie cistiche, che dovrebbero essere correttamente diagnosticate, in quanto il loro trattamento è spesso diverso.
- 4 Si vanno sempre più delineando alcune condizioni eredo-famigliari e alcune patologie (es: pancreatite cronica), in cui potrebbe essere indicata una sorveglianza clinica per la diagnosi precoce dell'adenocarcinoma duttale. Inoltre alcune neoplasie cistiche pancreatiche, quali gli IPMN e i cistoadenomi mucinosi presentano una ben nota possibilità di progressione neoplastica, per cui potrebbero essere oggetto di sforzi intesi alla diagnosi precoce, al trattamento o alla sorveglianza clinica dei pazienti affetti.

All'interno dell'ASMN-IRCCS si è costituito a partire dal 2010 un gruppo di professionisti motivati ad approfondire il tema delle neoplasie bilio-pancreatiche, sia in termini di elaborazione ed implementazione di percorsi diagnostici e terapeutici, sia in termini di valutazione del possibile contributo che le nuove tecnologie possono portare all'interno di questi percorsi stessi. Questo gruppo di professionisti si è reso identificabile in ambito interaziendale (ASMN-IRCCS e AUSL RE) come "gruppo multidisciplinare pancreas", coordinato dal dr. Lorenzo Camellini (US di Ecoendoscopia, afferente alla UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva). Il gruppo è stato autorizzato dalle Direzioni e sta attualmente elaborando un percorso diagnostico terapeutico assistenziale nelle neoplasie pancreatiche, nel quale trovano loro collocazione le tecnologie innovative, apparse recentemente nella diagnosi e nel trattamento di queste neoplasie. Il gruppo sta inoltre già discutendo casi di neoplasia pancreatiche, proposti dai curanti alla valutazione multidisciplinare e la sua attività è accreditata in ambito interaziendale come formazione continua. Negli ultimi mesi all'interno della attività del gruppo si stanno definendo momenti regolari di discussione specificamente dedicati a casi di neoplasie neuroendocrine gastrointestinali e condotti a cura del dr. Andrea Frasoldati (UOC di Endocrinologia).

In questa situazione è apparso opportuno inserire i progetti di realizzazione di un registro specialistico delle neoplasie maligne pancreatiche e di un registro delle neoplasie neuroendocrine gastrointestinali. I due registri presentano un'area di intersezione data dalle neoplasie neuroendocrine duodeno-pancreatiche. Questi strumenti appaiono particolarmente utili anche per l'analisi della realtà locale in cui un PDTA viene a collocarsi. I registri specialistici sono più particolareggiati e approfonditi di quelli di popolazione (un registro di popolazione è già presente nella Provincia di Reggio Emilia). In particolare il registro specialistico delle neoplasie pancreatiche potrebbe:

1. considerare non solo le neoplasie maligne ma anche le lesioni pancreatiche pre neoplastiche e le forme cistiche
2. le patologie concomitanti del paziente
3. la sintomatologia all'esordio della malattia
4. l'iter diagnostico grazie alla quale è stata fatta la diagnosi
5. l'iter terapeutico: intervento chirurgico, chemio-radioterapia, palliazione dell'ittero
6. le cure palliative
7. creare degli indicatori di esito, processo e struttura che possano migliorare la qualità della assistenza ai pazienti con tale patologia.

Il Registro Tumori Specialistico del Pancreas ha iniziato la sua attività a partire dai casi incidenti nell'anno 2008 utilizzando come fonti le SDO, il database dell'anatomia patologica, la schede di morte, le cartelle cliniche. Esso si interfaccia con il Registro Tumori della provincia di Reggio Emilia condividendo i dati già prodotti (casi incidenti nel 2008 e nel 2009) e provvedendo alla definizione dei casi incidenti a partire dal 2010 in poi. Inoltre i registri si prefigurano come supporto e stimolo di eventuali progetti di ricerca da condurre in questi ambiti.

Si tratta di un progetto complesso ed articolato il cui fine ultimo è il miglioramento della qualità dell'assistenza e riconducibile a tre diversi ambiti:

- 1) Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale neoplasie pancreatiche;
- 2) Attività del gruppo multidisciplinare;
- 3) Registri specialistici di patologia.

Il presente progetto trova ottimale e logica integrazione con quello presentato nella linea di ricerca 2 dell'ASMN-IRCCS, con il titolo: "Tecnologie avanzate nella diagnosi e nel trattamento delle neoplasie bilio-pancreatiche".

Materiali e metodi

1. Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA). E' prevista la realizzazione di tre percorsi distinti: diagnostico lesioni solide; diagnostico e di follow up lesioni cistiche; terapeutico-assistenziale lesioni solide e cistiche. L'elaborazione di questi percorsi si articola nelle 5 fasi: fase 0. Sviluppo e assemblaggio del percorso, condotto sulla base della letteratura secondaria e – ove necessario primaria - nonché della revisione della casistica locale, in modo da evidenziare gli snodi fondamentali e le criticità; fase 1. Valutazione della validità teorica del modello e della applicabilità; fase 2. Valutazione della attività condotta sulla base del percorso, da condurre con la metodica dell'audit clinico e incentrata sui indicatori di processo pertinenti agli snodi cruciali del percorso; fase 3. Valutazione degli outcome dei pazienti; fase 4. Valutazione

della efficacia del percorso. Per le diverse parti dei percorsi è prevista l'individuazione di un case manager e di indicatori.

2. Attività gruppo multidisciplinare. E' previsto che il gruppo sia aperto alla partecipazione volontaria dei professionisti interessati e coinvolti nella gestione clinica delle patologie neoplastiche pancreatiche; al tempo stesso esso deve essere rappresentativo delle specialità e delle unità operative presenti e significative a livello interaziendale. L'attività del gruppo si articola in riunioni periodiche, organizzate con scadenza circa mensile, una parte sostanziale delle quali è dedicata alla discussione dei casi. L'attività di discussione dei singoli casi è finalizzata alla loro gestione clinica, ma anche parte della attività di audit dei percorsi elaborati dal gruppo. E' prevista inoltre un'attività di audit dei percorsi da condurre su dati relativi a indicatori di processo e di esito, estrapolati dal registro di patologia, non appena questi dati saranno disponibili. La segnalazione al gruppo dei casi oggetto di discussione è effettuata tramite un supporto informatico dedicato, accessibile via web all'interno delle reti aziendali. La discussione si articola su due livelli. Il primo condotto attraverso questo stesso strumento informatico; il secondo e più approfondito in occasione delle riunioni periodiche. Come indicato nella discussione alcune riunioni sono dedicate alla discussione di casi di neoplasia neuroendocrina.

Registri di patologia. L'attività del registro neoplasie pancreatiche è coordinata direttamente dal dr. Romano Sassatelli e condotta in primo luogo da un biologo con particolare e documentata esperienza nell'ambito dei registri di popolazione (dr.ssa Tiziana Casseti, afferente alla UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva).

Responsabile: Dr Romano Sassatelli

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: cancro del pancreas, tumori neuroendocrini, audit clinico, registro tumori, percorsi di patologia

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Gestionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

1. E' previsto il completamento del percorso diagnostico e di follow up lesioni cistiche e un sostanziale avanzamento nel protocollo terapeutico assistenziale relativo alle lesioni solide, che dovrebbe essere completato nel corso del 2014.

2. Il blog sarà rivisto per migliorarne ulteriormente la sua già soddisfacente funzionalità d'uso e soprattutto la sua accessibilità da parte degli utenti, non componenti del gruppo.

3. Nel corso del 2013 l'attività del registro si svilupperà secondo la seguente time-table:
- Gennaio – Febbraio 2013: casi di tumore maligno con anno di incidenza 2008; rilevazione e confronto con il registro tumori di popolazione della provincia di Reggio Emilia, integrando i dati ivi disponibili.
 - Marzo- Maggio 2013: produzione della casistica con anni di incidenza 2009-2010, sempre in condivisione con il Registro Tumori della provincia di Reggio Emilia.
 - Giugno- Luglio 2013: esame delle cartelle cliniche inerenti ai pazienti con neoplasia pancreaticca con anno di incidenza 2009-2010. Recupero delle cause di morte per gli anni 2009-2010. Produzione della casistica con anno di incidenza 2011- 2012.
 - Agosto- Settembre 2013: condivisione della casistica con anno di incidenza 2011- 2012 con il Registro Tumori della provincia di Reggio Emilia; esame delle relative cartelle cliniche;Recupero delle cartelle cliniche per i pazienti che hanno effettuato trattamenti fuori provincia per anni 2008-2012.
 - Ottobre 2013: Recupero delle cause di morte per gli anni 2011-2012. Pulizia del database.
 - Novembre 2013: elaborazione dei dati dei primi 5 anni di incidenza.
 - Dicembre 2013: pubblicazione e presentazione dei primi 5 anni di incidenza del Registro Tumori Specialistico del Pancreas.

E' previsto sul finire del 2013, l'inizio della discussione da parte del "gruppo pancreas", dei dati raccolti nel registro. Per quanto riguarda il registro delle neoplasie neuroendocrine il 2013 sarà dedicato alla sua iniziale impostazione.

Inoltre è prevista la presentazione al comitato etico di almeno un progetto di ricerca, che si qualifichi come approfondimento di un particolare aspetto o criticità dei percorsi in via di definizione.

Linea di ricerca: Modelli Assistenziali Oncologici e Percorsi

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Unità Complesse di Anatomia Patologica, Chirurgia I e II, Endocrinologia, Malattie Infettive, Medicina d'Urgenza, Medicina I, II, III, Medicina Nucleare, Medicina Oncologica, Oncologia, Radiologia, Radioterapia.

Altri enti coinvolti: Rete Oncologica interaziendale, UO di Chirurgia dei Presidi Ospedalieri AUSL, PIGET.

Progetto 3

Titolo: Modelli assistenziali e percorsi oncologici nelle neoplasie del colon-retto

Descrizione:

Il primo impulso alla elaborazione di un PDTA nel campo delle neoplasie del colon retto, proviene certamente dalla attivazione dell'intervento regionale di diagnosi precoce di queste neoplasie, che è stato avviato nel 2005 (marzo 2005 nella ns. Provincia). Già oggi nella nostra Provincia il cittadino che risponde all'invito ad eseguire il test del sangue occulto fecale è preso in carico dal centro screening e dalle strutture ospedaliere che con esso si interfacciano. La positività del test di primo livello inserisce il soggetto di un percorso integrato, che lo accompagna fino all'eventuale intervento chirurgico e alle successive terapie che possono essere indicate, in relazione al suo caso specifico.

Il ns. gruppo ha avuto un ruolo diretto nella organizzazione locale dello screening, come testimoniato dalla individuazione nella figura del ns. attuale Direttore Romano Sassatelli, Responsabile dell'intervento di screening del tumore colon-retto Arcispedale Santa Maria Nuova. Inoltre abbiamo risposto con massimo interesse alla eccezionale occasione di ricerca costituita dallo screening stesso, sia autonomamente, sia all'interno del GISCoR (Gruppo Italiano Screening Colo-rettale). La nomina del medesimo dr. Sassatelli ad attuale Presidente del GISCoR ha rappresentato un prestigioso e gradito riconoscimento in questo ambito.

Nel settembre 2009 il gruppo di lavoro regionale, coordinato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della regione Emilia Romagna ha elaborato un protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore del colon retto in cui vengono riportate le linee guida per la promozione della qualità nell'esame di 1° livello (SOF) e in quello di 2° livello diagnostico-terapeutico (colonscopia), nonché gli indicatori che consentono il monitoraggio dei risultati del programma. Sulla base di questo documento stiamo attivamente partecipando alla stesura di PDTA locale dedicato a queste patologie.

Nella presentazione al protocollo regionale si sottolinea la possibilità di effettuare modifiche al medesimo a seguito di nuove acquisizioni e conoscenze scientifiche. In questo modo si pone in sostanza uno stimolo alla loro realizzazione. Cogliendo questo suggerimento abbiamo iniziato la realizzazione di sperimentazioni che si inseriscono nel percorso di screening:

1. **Studio esplorativo comparativo fra SOF e mS9 nella popolazione screening per il cancro al colon-retto nella popolazione sottoposta a screening a Reggio Emilia.** Recentemente, studi scientifici internazionali hanno ampiamente dimostrato un coinvolgimento delle mutazioni epigenetiche nella patogenesi del cancro del colon retto. In particolare, è stato dimostrato che gli oncosoppressori possono essere silenziati dalla metilazione di CpG presente nella regione 5' di circa la metà dei geni umani. Inoltre, alcuni gruppi di ricerca hanno evidenziato una significativa prevalenza della forma ipermetilata del gene oncosoppressore Septina 9 in pazienti affetti da cancro del colon retto rispetto ai controlli sani. Gli studi sono stati condotti analizzando il DNA estratto dal sangue periferico dei pazienti arruolati. Da questi lavori scientifici la compagnia tedesca Epigenomics AG, leader nello sviluppo di kit diagnostici basati sulle analisi epigenetiche, ha identificato e validato la metilazione del gene septina 9 (SEPT9) come potenziale biomarkers per il

cancro del colon-retto. Il gene SEPT9 codifica per una proteina (SEPT9), appartenente alla famiglia GTP-binding protein. Le septine sono un gruppo di proteine che coinvolte nel traffico delle vescicole, nel rimodellamento del citoscheletro, nell'apoptosi, nelle infezioni, nelle neuro degenerazioni e nelle neoplasie, ecc. Il biomarkers septina 9 metilata (^mSEPT9) è stata scoperta in tessuti attraverso la tecniche di genome-wide. I residui di citosina nella regione v2 del gene SEPT9 sono metilati nei tessuti cancerosi del colon ma non nei tessuti di mucosa normale. Epigenomics ha sviluppato un test per la diagnosi di CCR basato su campioni di plasma per la ricerca della Septin9 (Epi proColon Early Detection Assay). Nessuno studio è stato condotto sulla popolazione italiana e quindi, considerando l'adesione al 1° e 2° livello nella provincia di Reggio Emilia e l'accurata tracciabilità del percorso grazie al Centro Screening, si ritiene che esistono condizioni favorevoli per verificare la validità del test SEPT9 nella popolazione screening e confrontare questo test con il test attualmente in uso (IFOBT), anche ai fini di una riduzione dell'incidenza dei cancri di intervallo.

2. **Diagnosi precoce dei tumori coloretali tramite test molecolare fluorescence long DNA (FL-DNA)**

Questo studio è uno studio multicentrico proposto dall'IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.).

Il cancro del colon retto (CRC) è la terza causa di morte per cancro nel mondo.

Fra gli strumenti disponibili per lo screening, la colonscopia ha dimostrato una alta capacità di ridurre la morbilità e la mortalità per questa patologia ma anche una bassa compliance con l'esame di screening che porta solo una piccola percentuale della popolazione eleggibile all'indagine a sottoporsi a una tale diagnostica invasiva.

Il test che analizza la presenza del sangue occulto fecale (FOBT) è, al contrario, non invasivo e ha un'alta compliance, ma è caratterizzata da un alto tasso di falsi positivi che innesca conseguenze psicologiche alle persone che partecipano allo screening così come il non necessario uso di costosi approcci diagnostici strumentali.

Le analisi biomolecolari delle feci possono rappresentare una possibile alternativa al metodo convenzionale per lo screening per CRC a causa dei suoi vantaggi in termini di compliance e di attuabilità. Il CRC è causato da una anomalia dei processi biologici a livello delle cellule epiteliali del colon a causa della loro alterata funzione dei proto-oncogeni e degli oncosoppressori. Queste anomalie sono derivanti da un processo molto complesso in cui sono coinvolti diversi geni determinando così modifiche a livello di DNA, RNA e proteine. Di conseguenza queste proteine riversate nei materiali biologici (come ad esempio sangue e feci) potrebbero essere utilizzate come biomarkers e quindi come indicatori della malattia.

3. **Valutazione dell'accuratezza della videocapsula del colon (PillCAM Colon2) in un contesto di screening.** La videocapsula del colon è una tecnologia di visualizzazione della mucosa del colon. E' attualmente disponibile una versione innovativa di questa tecnologia che in piccoli studi su serie cliniche (Spada et al 2011; Eliakim et al 2009) ha mostrato una accuratezza superiore (sensibilità 88% e specificità tra 89% e 95% per neoplasia avanzata) rispetto al precedente modello. Tuttavia l'evidenza disponibile è limitata a soli due studi che hanno arruolato un piccolo numero di pazienti (circa 100 ciascuno), non rappresentativi dei soggetti invitati nei programmi di screening dei tumori coloretali.

Materiali e metodi

Sono riassunti a seguire i materiali e metodi relativi agli studi elencati sopra (1-3):

1. SEPT 9.

Lo studio proposto ha lo scopo principale primario di verificare le caratteristiche operative del test nella popolazione screening di Reggio Emilia.

Ulteriori scopi dello studio sono

- 1) Valutare la possibile relazione fra positività del test mS9 e stadio del tumore.
- 2) Valutare la capacità del test mS9 di individuare gli adenomi ad alto rischio.

Verranno reclutati circa 2500 soggetti maschi e femmine di residenti e domiciliati a Reggio Emilia appartenente alla classe di età screening aderenti allo screening per il cancro del colon retto. Al momento del ritiro del kit, alle persone aderenti verrà proposto la partecipazione al nuovo test previa firma del consenso informato e si provvederà a prendere l'appuntamento per il prelievo di sangue.

I risultati del test mS9 verranno riportati come Positivo e Negativo e daranno ovvero non daranno luogo ad un approfondimento diagnostico come da seguente schema:

- mS9 e Fobt positivi; mS9 negativo Fobt positivo; mS9 positivo Fobt negativo: si proporrà al paziente di sottoporsi alla diagnosi strumentale di 2° livello (pancoloscopia in sedo- analgesia come da protocollo di Screening).
- mS9 e Fobt negativi: si procederà come da protocollo di screening in caso di IFOBT negativo.

I risultati dei due test FOBT e Septin9 saranno messi a confronto utilizzando come gold standard la colonscopia al fine di determinare il PPV per le diverse categorie patologiche CRC-relate (es. stadio alla diagnosi, classificazione TNM e adenomi avanzati). Tutti i risultati saranno riportati results will be compared to colonoscopy findings for determination of the PPV for the different categories of CRC-related pathological findings, i.e. CRC including staging and TNM classification and advanced adenomas. Tutti i risultati saranno riportati con intervalli di confidenza al 95% per le stime puntuali.

2. DNA-Fecale.

Questo studio ha come obiettivo principale valutare il ruolo del test molecolare FLDNA come markers diagnostico delle lesioni pre neoplastiche/neoplastiche in:

- Individui che partecipano al programma di screening per il cancro del colon- retto con un test iFOBT positivo
- Individui che afferiscono alle U.O. di gastroenterologia per esame colonoscopico

Obiettivo secondario: identificare in un sottogruppo di soggetti che acconsentono al prelievo e conservazione di altri materiali biologici, un nuovo markers molecolare relativo alle prime fasi di trasformazione tumorale e verificare il loro utilizzo per i nuovi approcci di diagnosi precoce non invasivi.

Verranno reclutati circa 2000 casi all'interno del programma di screening e circa 300 fra quelle persone che afferiscono alle strutture di gastroenterologia per effettuare una colonscopia (non di screening)

L'amplificazione del DNA derivante dalle cellule esfoliate del colon presenti nelle feci potrebbero rappresentare un valido approccio anche in considerazione della velocità di esecuzione del test e dal suo basso costo. Nell'IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.) il laboratorio di Bioscienze ha sviluppato un test basato sull'amplificazione genomica del DNA estratto dalle feci con appropriati oligonucleotidi e sulla sua misurazione quantitativa usando una curva standard (Long Fluorescent DNA, FL-DNA). Questo test è basato sulla valutazione della quantità e integrità del DNA estratto dalle cellule esfoliative presenti nelle feci.

Poiché l'esfoliazione avviene continuamente, il test non è soggetta al sanguinamento ad intermittenza delle lesioni tumorali cosa che invece accade per il test attualmente in uso (iFOBT). Il nuovo test, per le sue caratteristiche può essere capace, meglio rispetto al FOBT, di identificare le forme più precoci della malattia e ridurre il numero di falsi negative. I risultati di uno studio pilota (caso-controllo) mostra un'alta precisione diagnostica del test (84%) rappresentando così una importante alternativa/integrazione all'attuale approccio analitico.

Inoltre, questo test può essere fatto sullo stesso campione usato per l'iFOBT. Uno studio che compara i risultati dei tests iFOBT e FLDNA ha mostrato l'utilità del metodo molecolare come test di secondo livello (dopo l'iFOBT) migliorando la predittività diagnostica del iFOBT stesso.

Il test è semplice e non richiede procedure o diete particolari per i pazienti. Le analisi vengono effettuate in laboratorio utilizzando metodiche che non richiedono competenze elevate e manipolazioni elaborate in quanto il metodo è basato su estrazioni di DNA standardizzate e PCR.

3. PillCam.

Lo scopo di questo studio è quindi la valutazione dell'accuratezza diagnostica della seconda generazione della videocapsula endoscopica in una popolazione di screening.

In 6 diversi programmi di screening italiani (provinciali) sarà arruolato un gruppo di soggetti di età compresa tra 55 e 69 anni, che si siano sottoposti per la prima volta a SOF e in cui questo test sia risultato positivo.

La video capsula sarà somministrata dopo preparazione intestinale e sarà seguita da colonscopia, salvo che il paziente non preferisca eseguirla il mattino successivo. Nei casi in cui la colonscopia venga effettuata prima dell'espulsione della capsula, l'endoscopista registrerà la sede raggiunta e l'accuratezza della capsula verrà valutata per i soli segmenti effettivamente visualizzati.

La lettura degli esami verrà effettuata in ciascun centro in sessioni dedicate, da gastroenterologi esperti che avranno seguito uno specifico programma di formazione. Verranno effettuate due letture indipendenti: il filmato completo e il filmato compresso (modalità QUICK-view al 20%). L'endoscopista che eseguirà la colonscopia sarà in cieco nei confronti dei risultati della video capsula. Nel caso lo studio della registrazione della videocapsula faccia rilevare la presenza di lesioni ≥ 10 mm non diagnosticate e/o asportate all'esame endoscopico, il paziente verrà richiamato per effettuare una seconda colonscopia.

I polipi asportati verranno classificati secondo i criteri OMS (Jass) e i preparati istologici verranno rivisti da un panel di patologi esperti.

Obiettivo principale dello studio è valutare sensibilità, specificità, valore predittivo negativo e positivo della videocapsula di seconda generazione (PillCam Colon2), confrontata con la colonscopia tradizionale (standard di riferimento), nella diagnosi di adenoma avanzato e cancro del colon retto.

Obiettivi secondari:

- 1) Valutare il possibile ruolo della PillCam Colon2 come test di screening primario o come test per selezionare i soggetti positivi ad altri test da sottoporre ad accertamenti con colonscopia
- 2) Valutare l'accuratezza della metodica per sede delle lesioni
- 3) Valutare la fattibilità di un approccio che preveda la lettura del video in modalità rapida (QUICK view) nell'intervallo tra l'espulsione della capsula e l'avvio della colonscopia.
- 4) Valutare la concordanza tra operatori diversi nella lettura dei filmati.
- 5) Valutare l'accuratezza di una strategia di lettura che preveda l'interruzione dell'analisi dei filmati nel momento in cui venga identificata una lesione per cui si pone l'indicazione alla colonscopia. Questo approccio permette di simulare l'impatto organizzativo e la fattibilità di un utilizzo della metodica come test di screening primario
- 6) Confrontare accuratezza e riproducibilità delle letture effettuate da diversi operatori: gastroenterologi, medici con altra formazione specialistica, infermieri
- 7) Validazione e valutazione di accuratezza della modalità di lettura QUICK view (compressione al 20%) confrontata con la lettura del filmato completo.

Responsabile: Dr Romano Sassatelli

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Screening per il cancro coloretale, polipectomia endoscopica, follow-up, epigenomica, DNA, RNA, PCR, video capsula endoscopica, SOF.

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

SEPT 9

Gennaio - Aprile 2013: Approvazione del progetto da parte del Comitato Etico Locale

Maggio – Giugno 2013: organizzazione e coordinamento delle parti partecipanti S.C. di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva, Centro Screening e GemibLab per:

- Realizzazione delle etichette da inserire sulla copia della lettera come promemoria per il paziente dell'appuntamento per il prelievo e la consegna del campione di feci
- Apportare le modifiche sia alle lettere di invito allo screening per la popolazione residente a

Reggio Emilia

- Apportare le modifiche al gestionale al fine di realizzare un'agenda condivisa e trasparente per una migliore organizzazione degli appuntamenti per i prelievi e la stampa dei barcodes da apporre alle provette di sangue

Settembre 2013: inizio dell'arruolamento

DNA-Fecale

Valutare la fattibilità dello studio all'interno della realtà reggiana e valutazione del protocollo e preparazione della documentazione necessaria per la sottomissione del progetto al nostro Comitato Etico Locale.

PillCam

Settembre 2013: Approvazione del progetto da parte del Comitato Etico Locale

Ottobre – Dicembre 2013: organizzazione e coordinamento del lavoro nella S.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva e nel Centro Screening

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

Altri enti coinvolti: GemibLab (Parma) ; AUSL Reggio Emilia

Progetto 4

Titolo: Attivazione da parte del Centro di Adattamento dell'Ambiente Domestico (CAAD) del Comune di Reggio Emilia e della fisioterapista responsabile del caso, per i pazienti dimessi dalla S.S. Di Medicina Oncologica

Descrizione:

Se alla presa in carico riabilitativa di pazienti degenti presso la struttura semplice di Medicina Oncologica, da parte del medico fisiatra e della fisioterapista, o a un successivo briefing sugli obiettivi riabilitativi vengono rilevate delle criticità in merito alla possibilità del paziente di usufruire in modo adeguato della propria abitazione a causa di barriere architettoniche o ostacoli ambientali di altra natura, in caso di dimissibilità al proprio domicilio, in presenza di una prognosi di disabilità residua e di sopravvivenza sufficiente per la fruizione delle azioni messe in atto dalla presente istruzione operativa, il responsabile clinico decide, insieme al team di reparto, di attivare la consulenza del CAAD, dopo avere ottenuto il consenso del paziente e dei familiari.

L'obiettivo dello studio è verificare:

- il miglioramento della qualità della vita al domicilio del paziente oncologico con disabilità,
- la permanenza a domicilio per tempi più lunghi,
- la riduzione del carico assistenziale dei famigliari.

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: adattamento, ambiente domestico

Area interesse: Organizzativa

Tipologia progetto: Gestionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Inizio arruolamento pazienti

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: S.C. di MFR; Medicina Oncologica

Altri enti coinvolti: Comune di Reggio Emilia, C.R.I.B.A. Regione Emilia-Romagna

Progetto 5

Titolo: Efficacia dell'intervento riabilitativo nei pazienti oncologici in un reparto con team dedicato (Med. Oncologica) Vs pazienti oncologici ricoverati in reparti d'area medica non dedicati”.

Descrizione:

Verranno arruolati in modo prospettico tutti i pazienti oncologici che fanno riabilitazione nel reparto dedicato di Med. Oncologica e tutti i pazienti oncologici che fanno riabilitazione in reparti di area medica non dedicati.

L'ipotesi è che il modello organizzativo con team dedicato migliori alcuni outcome quali:

- qualità della vita
- soddisfazione dell'utente e della famigliari
- ansia e depressione
- lunghezza della degenza (per la precocità della presa in carico riabilitativa)
- maggior percentuale di rientro a domicilio.

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 18 mesi

Parole chiave: team dedicato, outcome, riabilitazione oncologica

Area interesse: organizzativa

Tipologia progetto: osservazionale retrospettivo e prospettico

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Approvazione Comitato Etico (seduta Giugno), raccolta dati retrospettivi per l'anno 2012, arruolamento pazienti (Med. Oncologia vs altri reparti di area medica)

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Medicina Oncologica

Altri enti coinvolti: Università di Modena e Reggio Emilia, Corso di Laurea in Fisioterapia

Progetto 6

Titolo: Miglioramento della qualità della vita e del fine vita al domicilio in modello assistenziale integrato ospedale-territorio e con Equipe ospedaliera inter-professionale.

Descrizione:

Il progetto ha come obiettivo documentare come una organizzazione intra-ospedaliera con Equipe inter professionale (internisti-oncologo-ematologo-fisiatra-palliativisti-infermieri-OSS-fisioterapisti) possa migliorare la qualità della vita dei pazienti nei giorni della degenza, creando poi percorsi ottimali nel rientro al domicilio/Hospice con presa in carico da parte dell'Equipe territoriale (MMG-palliativista –infermieri domiciliari).

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 18 mesi

Parole chiave: QoL , inter-professionalità, Cure palliative

Area interesse Organizzativa

Tipologia progetto Gestionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

E' prevista la compilazione di questionari ad hoc sulla qualità della vita del paziente e del care-giver all'ingresso e alla dimissione, inoltre sarà effettuata la compilazione di un questionario dopo una settimana dal rientro al domicilio/Hospice.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Progetto 7

Titolo: Modalita' del trattamento chirurgico e radiometabolico dei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato

Descrizione:

Le linee-guida rilasciano raccomandazioni sulle modalità appropriate per il trattamento dei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato (papillare e follicolare). Scopo del lavoro è verificare quanti pazienti con diagnosi di carcinoma tiroideo differenziato nel nostro Centro sono stati trattati in accordo con le raccomandazioni delle linee-guida per quanto riguarda a) la estensione dell'intervento chirurgico e b) la ablazione con radioiodio.

Responsabile: Dr Michele Zini

Anno inizio: 2013

Durata: 2 anni

Parole chiave: carcinoma tiroideo, tiroidectomia, svuotamento linfatico, radioiodio

Area interesse Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Strutturazione database raccolta dati – inizio raccolta dati con l'ausilio del Data Manager

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

- Medicina Nucleare
- ORL
- Chirurgia Toracica

Altri enti coinvolti: //

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Ufficio Metodologico-Statistico; esperti per allestimento questionario ad hoc, Unità di Cure Palliative (controllare il nome corretto delle unità)

Altri enti coinvolti: //

Progetto 8

Titolo: Applicazione dei principi e delle pratiche della Health Literacy nel contesto dell'IRCCS di Reggio Emilia

Descrizione:

L'Health Literacy (letteralmente *alfabetizzazione della salute*) indica la capacità delle persone di *ottenere*, *processare* e *comprendere* le informazioni sanitarie di base per prendere decisioni appropriate in campo sanitario. L'importanza dell'applicazione di principi e pratiche di Health Literacy viene ormai riconosciuta a livello nazionale ed internazionale. "La comunicazione è componente critica della erogazione dei servizi sanitari", riporta una revisione Cochrane del 2003 (Johnson, 2003). Aprire il cosiddetto "Ombrello della Health literacy" significa costruire relazioni, assicurare comprensione, attivare partnership (Selden, 2000) per assicurare migliori outcomes di cura. Persone con bassa Health literacy, hanno più problemi di salute (Dewalt, 2004; Wolf 2005), seguono meno consigli medici, hanno meno accesso ai servizi (Berkman, 2011). Negli anziani una bassa Literacy è associata ad uno stato di salute più scadente e più elevata mortalità (Berkman ND, 2011). E' su queste basi che la Regione Emilia-Romagna, con Delibera n. 732, 2011, ha istituito un gruppo di lavoro regionale che ha l'obiettivo di propagare i temi della Health literacy tra i professionisti sanitari che lavorano in ambito oncologico. Dopo un primo percorso regionale con la Prof.ssa Rima Rudd, mirato alla formazione di Formatori, le singole aziende hanno attivato corsi di formazione locale per sensibilizzare gli operatori a lavorare secondo le pratiche della Health Literacy. L'Azienda ASMN-IRCCS di Reggio Emilia ha avviato un percorso formativo tra gli operatori sanitari impegnati in ambito oncologico per diffondere la cultura e le pratiche della Health Literacy. E' stato istituito un percorso formativo: ciascun corso è formato da due giornate e coinvolge 20 operatori che lavorano nella diagnostica, cura, riabilitazione e follow-up dei pazienti con tumore. Obiettivo del progetto è valutare il reale impatto/ricaduta assistenziale del corso sugli operatori, sul reparto e sui pazienti oncologici. Per realizzare questi obiettivi si utilizzeranno dei questionari mirati a valutare il grado di sensibilizzazione e di competenza delle pratiche di literacy prima e dopo il corso. Per valutare il processo di disseminazione delle informazioni anche nella struttura di appartenenza, verranno somministrati questionari anche ai colleghi (3 per ogni corsista) afferenti alla stessa struttura. Per valutare infine la reale efficacia del corso e l'impatto sulla popolazione, verrà somministrato un questionario anche ai pazienti oncologici che frequentano le strutture ospedaliere coinvolte nel percorso formativo.

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: Health Literacy, comunicazione, relazione

Area interesse Organizzativa

Tipologia progetto Gestionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Entro il mese di dicembre verranno svolte 6 edizioni del corso HL per un totale di 12 giornate. Poiché ad ogni corso partecipano mediamente 15-20 persone, per fine anno dovrebbero essere formate circa 100 operatori.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Biblioteca Medica, Oncologia Medica, Medicina Nucleare e Dipartimento Infrastruttura Ricerca.

Altri enti coinvolti: //

Progetto 9

Titolo: Studio osservazionale retrospettivo di incidenza di tumore del tratto gastroenterico superiore (esofago, stomaco, duodeno) nei soggetti invitati allo screening per cancro colon-rettale (CRC), nella provincia di Reggio Emilia

Descrizione:

Nella provincia di Reggio Emilia, il tumore dello stomaco con circa 130 nuovi casi per anno, rappresenta la quinta neoplasia più frequente nei maschi e la sesta nelle femmine.

Anche se l'incidenza a Reggio, come in molti paesi industrializzati appare in calo, la mortalità rimane ancora piuttosto elevata con oltre 100 decessi all'anno.

Nuove indagini appaiono pertanto appropriate per l'individuazione precoce di queste neoplasie.

Aim: valutare l'esistenza di una relazione fra persone che rientrano nella fascia di età di screening per il carcinoma del colon-retto, e che hanno quindi ricevuto l'invito (50-69), e cancro del tratto gastroenterico superiore (UGI). I dati relativi ai soggetti con UGI vengono forniti dal Registro Tumori Reggiano (RTR), e riguardano il periodo di incidenza 1996-2009. [1,7,8].

Coorte in studio: soggetti invitati al FOBT di screening nella provincia di Reggio Emilia nel periodo 2005-2009.

Endpoint: tumori del tratto gastroenterico superiore in tutti i soggetti della coorte. Il follow up sarà per tutti fino a fine disponibilità di incidenza del registro tumori.

Outcome: determinare l'incidenza a di carcinomi del tratto gastroenterico superiore in genere e gastrico in particolare a 1 anno, a 2 anni e a fine follow up, in tutti i soggetti che sono stati invitati allo screening del colon retto: soggetti che non hanno aderito allo screening, soggetti aderenti FOBT-, soggetti FOBT+ che non hanno eseguito la colonscopia, FOBT+/colonscopia-, FOBT+/colonscopia+.

Responsabile: Dr Romano Sassatelli

Anno inizio: 2013

Durata: 12 mesi

Parole chiave: tumori gastrici, colonscopia, FOBT, screening colon retto

Area interesse Prevenzione

Tipologia progetto Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Entro la fine dell'anno si intende effettuare un record linkare tra i casi di tumori gastrici presenti nel Registro Tumori di Reggio Emilia e l'archivio dello screening del tumore del colon retto.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Epidemiologia

Altri enti coinvolti: Centro screening AUSL

Progetto 10

Titolo: Pathway diagnostici del tumore della Tiroide in provincia di Reggio Emilia: descrizione e confronto tra periodi

Descrizione:

L'incidenza del tumore della tiroide è variabile nel mondo e, negli ultimi 20 anni, è aumentata soprattutto nei paesi più industrializzati, in modo particolare nelle persone di sesso femminile. La mortalità per questa neoplasia rimane stabile negli USA mentre diminuisce lievemente in Europa. L'aumento globale di incidenza è particolarmente rilevante per tumori con una morfologia papillare e per tumori di piccolo diametro.

L'Italia è caratterizzata da tassi di incidenza tra i più alti al mondo e, al di sotto dei 45 anni di età, quello della tiroide rappresenta il secondo tumore più frequente nelle donne dopo quello della mammella. L'incidenza è raddoppiata negli uomini e nelle donne nel 2001-2005 rispetto al 1991-95. Anche in Italia la morfologia papillare è quella che ha subito l'incremento maggiore di incidenza. L'adenocarcinoma midollare è in lieve aumento, mentre le restanti morfologie (follicolare e anaplastico) non subiscono variazioni rilevanti. Nei due sessi c'è un forte effetto periodo mentre non si vede alcun effetto coorte.

Sono state fornite diverse possibili cause di questo aumento di incidenza; tra queste l'incidente nucleare di Chernobyl, l'esposizione a radiazioni durante le procedure di diagnosi per imaging, l'obesità. L'ipotesi più accreditata presso tutta la comunità scientifica è che siamo in presenza di una forte over-diagnosi e che l'aumento sia dovuto all'aumentata sorveglianza medica. Ciò non esclude che altre cause possano intervenire e che una parte del fenomeno sia dovuto ad un reale aumento di occorrenza e una parte di anticipazione diagnostica/overdiagnosi, come sostenuto da alcuni autori sulla base dei dati dei registri negli USA.

Purtroppo al momento pochi studi hanno tentato di chiarire quale sia il peso relativo delle possibili cause e con risultati non sempre di facile interpretazione. In particolare non esistono studi in Italia che abbiano valutato il contributo delle diagnosi in soggetti asintomatici all'incremento di incidenza.

Obiettivo: Valutare le variazioni nel tempo (1996-2000) vs (2005-2010) dei pathway diagnostici dei pazienti che arrivano a diagnosi di tumore della tiroide in provincia di Reggio Emilia, con particolare attenzione alla quantificazione dei tumori diagnosticati in assenza di sintomi.

Valutare l'associazione fra modalità di diagnosi e caratteristiche del tumore: dimensioni stadio e prognosi

Metodi: Dal database del registro tumori di Reggio Emilia verranno estratti tutti i casi incidenti di tumore alla tiroide per gli anni 1996-2000.

Da questi verranno eliminati i casi che non hanno mai intrapreso alcun percorso diagnostico-terapeutico presso l'azienda ospedaliera Santa Maria nuova di Reggio Emilia, i casi diagnosticati con autopsia, i casi DCO (Death Certificate Only), i casi di età inferiore ai 15 anni e superiore agli 85.

Per i casi eleggibili per lo studio verranno raccolte le cartelle cliniche cartacee e informatizzate. Un operatore dedicato raccoglierà in un database costruito preventivamente, tutte le informazioni relative al percorso diagnostico-terapeutico del paziente, con particolare attenzione all'evento sentinella che ha portato alla diagnosi. Verranno raccolte informazioni sulla presenza o meno di sintomi, sugli esami diagnostici eseguiti per arrivare alla diagnosi di tumore della tiroide e sulla presenza eventuale di patologie benigne della tiroide in follow-up.

Inoltre saranno raccolte informazioni relative al tumore, ovvero stadio, morfologia, grading, dimensione del nodulo/i, infiltrazione della capsula, linfonodi positivi/asportati.

I tumori verranno poi classificati sulla base del primo esame positivo:

- esame clinico
- eco collo
- marker tiroidei
- ago aspirato
- tiroidectomia totale o parziale
- altro

I casi verranno suddivisi in due classi: sintomatici e asintomatici.

Inoltre verranno confrontate le distribuzioni proporzionali e l'incidenza (qualora il numero di tumori identificato al registro e che non soddisfa i criteri d'inclusione sia sufficientemente piccolo) delle varie forme di tumore nei due periodi.

Outcomes

I tumori verranno classificati sulla base del primo esame positivo:

esame clinico

eco collo

marker tiroidei

ago aspirato

altro

per la presenza di sintomi o meno:

Paziente con segni o sintomi:

1 paziente sintomatico (patient detected)

2 riscontrato dal medico per presenza di una massa palpabile (doctor detected)

Paziente senza segni o sintomi clinici:

3 tumore diagnosticato incidentalmente durante esami di imaging per altri quesiti diagnostici (imaging detected)

4 tumore riscontrato in paziente in sorveglianza per patologia tiroidea benigna (after benign disease detected)

5 tumore riscontrato dopo esame di routine in paziente senza indicazioni (screen-detected)

6 qualsiasi altro pathway (Other).

Responsabile: Dr Roberto Valcavi

Anno inizio: 2013

Durata: 12 mesi

Parole chiave: tumore della tiroide, pathways diagnostici, sintomi, screening opportunistico

Area interesse Descrittiva

Tipologia progetto Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013: estrazione dei casi dal database del registro tumori in base ai criteri di inclusione, raccolta dati relativi alla modalità di presentazione dei sintomi e di diagnosi.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Servizio di Epidemiologia, reparto di Endocrinologia e Malattie Metaboliche

Altri enti coinvolti: //

Progetto 11

Titolo: Validazione psicometrica e clinica di uno strumento breve per la valutazione complessiva, globale e multidimensionale del paziente anziano con Sindrome Mielodisplastica

Descrizione:

Nei pazienti anziani (>65 anni) con patologie onco-ematologiche severe e con possibilità di controllo-cura della malattia, una valutazione formale e completa dello stato di salute e della performance (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA), permette di selezionare i casi che possono beneficiare di "protocolli intensivi" e eventualmente, essere inclusi in studi clinici. La CGA permette di valutare lo stato di salute del paziente dal punto di vista medico funzionale, psico-sociale, ambientale, nutrizionale e spirituale attraverso una serie di valutazioni standardizzate. Evidenze dimostrano l'associazione tra CGA e mortalità, morbilità, qualità della vita e consumi di risorse.

E' ben documentato che, nonostante le evidenze e le varie raccomandazioni, in ambito oncologico ed ematologico, quest'approccio è sottoutilizzato. La non adeguata valutazione complessiva del paziente anziano con strumenti validati e standardizzati può esporre il paziente con patologie onco-ematologiche potenzialmente curabili e guaribili a ricevere trattamenti non appropriati per la sua specifica condizione.

Nel 2011, un gruppo internazionale di medici e ricercatori ha iniziato un percorso di ricerca per mettere a punto a validare uno strumento breve per la valutazione complessiva, globale e multi-dimensionale del paziente anziano con MDS nei setting della ricerca e della pratica. Per lo strumento, battezzato "MDS-GA", sono state previste 5 fasi di sviluppo e validazione.

Le prime 3 fasi sono già realizzate nell'arco di 18 mesi

Fase 0: Messa a punto del gruppo di ricerca, condivisione degli obiettivi, stesura del primo protocollo di ricerca finalizzato allo sviluppo della prima versione dello strumento;

Fase 1: Sviluppo dello strumento e iniziale validazione di contenuto;

Fase 2: Traduzione con il metodo forward-backward degli item dello strumento. La fase si è conclusa con l'ottenimento della versione pre-finale V2 dello strumento MDS-GA.

Le prime tre fasi del progetto sono caratterizzate da un'intensa attività del gruppo di lavoro di raccolta valutazione comparata sintesi a partire dagli

Il presente progetto raccoglie le due ultime fasi (3 e 4) che prevedono la partecipazione dei pazienti:

Fase 3: Obiettivo di questa fase è testare le proprietà psicometriche della versione pre-finale del MDS-GA in termini di consistenza interna e riproducibilità delle scale che lo compongono. Verrà realizzato uno studio prospettico non controllato, multicentrico, coordinato dall'Ematologia dell'AOU di Careggi. La valutazione prevede la realizzazione di un formale protocollo di studio che sarà sottoposto per un parere ai Comitati Etici. L'analisi dei dati permetterà la messa a punto della versione definitiva e validata del MDS-GA (versione finale V3).

Fase 4: L'efficacia del MDS-GA nell'identificare correttamente diverse tipologie di pazienti anziani con sindromi mielodisplastiche e l'impatto dell'utilizzo di questo tipo di valutazione su processi di cura e outcome di interesse per il paziente (sopravvivenza e qualità di vita) verrà valutata in uno studio sperimentale; anche per questa fase è prevista la realizzazione di un formale protocollo di studio che sarà sottoposto per un parere ai Comitati Etici. E' prevista una ampia pubblicazione e disseminazione dei risultati anche attraverso la realizzazione di uno specifico manuale d'uso.

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: ematologia, sindrome mielodisplastica, paziente anziano, fragilità, Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), validazione, efficacia.

Area interesse: Organizzativa

Tipologia progetto: Epidemiologico sperimentale

Cofinanziatori: Celgene-Italia

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del primo anno di attività è prevista l'avanzamento della fase 3 di sviluppo e valutazione del MDS-GA. Entro luglio 2013 è prevista la messa a punto del protocollo di ricerca e la sua presentazione al Comitato Etico dell'IRCCS di Reggio Emilia, e successivamente ai Comitati Etici dei centri partecipanti. Entro l'anno si prevede di iniziare l'arruolamento dei pazienti, il cui completamento è previsto per l'inizio del 2014.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: SC Statistica, qualità e studi clinici, Unità di Ricerca Direzione Professioni sanitarie

Altri enti coinvolti: Azienda Ospedaliera Universitaria.- Careggi, Firenze; Dipartimento Salute Pubblica, Istituto Mario Negri Milano; centri clinici italiani coinvolti nello studio (in via di definizione).

Progetto 12

Titolo: Messa a punto, implementazione e valutazione di un programma ambulatoriale di cure palliative precoci nel paziente oncologico con malattia inguaribile

Descrizione:

I pazienti neoplastici in fase avanzata e metastatica di malattia affrontano una situazione complessa caratterizzata da una progressiva compromissione di una o più dimensioni della qualità di vita. L'approccio oncologico non sempre riesce a riconoscere e appropriatamente affrontare questo tipo di bisogni. Questo può comportare un peggioramento della qualità di vita dei pazienti e un utilizzo di risorse non appropriato e inutilmente costoso.

Le cure palliative, secondo la definizione dell'OMS non andrebbero limitate alla fase finale della vita, dopo l'interruzione delle terapie oncologiche specifiche, ma andrebbero iniziate precocemente in associazione alle terapie oncologiche specifiche. Negli ultimi anni sono stati proposti interventi incentrati su una più precoce introduzione di programmi di cure palliative nei pazienti oncologici a prognosi infausta. Lo studio randomizzato realizzato a Boston e pubblicato nel 2010 (Temel JS, et al 2010) ha radicalmente cambiato lo scenario delle evidenze e ha profondamente influenzato la pratica clinica in campo oncologico. Lo studio ha dimostrato che un intervento ambulatoriale di cure palliative precoci in pazienti con tumore del polmone non guaribile, realizzato da una equipe specialistica di cure palliative intraospedaliera, era associato ad una miglior qualità della vita e a una minor incidenza di sintomi depressivi nel paziente, un minor consumo di risorse e ad una maggiore sopravvivenza.

L'intervento proposto dal gruppo americano è un intervento complesso costituito da multiple componenti fra di loro interagenti. Questi interventi sono fortemente dipendenti dal contesto in cui sono implementati e richiedono una valutazione preliminare prima di essere introdotti in altri contesti. Lo studio americano realizzato in pazienti con tumore del polmone NSC andrebbe valutato in pazienti con altri tipi di tumore. L'introduzione e la valutazione di questo innovativo intervento nel contesto italiano è quindi auspicabile visti i risultati emersi dallo studio americano. La linea di ricerca si articolerà, nell'arco di tre anni, sui seguenti obiettivi:

- Messa a punto dell'intervento sperimentale e valutazione di fattibilità dell'intervento di cure palliative precoci in pazienti oncologici con malattia non guaribile (studio di fase 2).
- Analisi dei risultati dello studio di fase 2 e definizione della popolazione su cui sarà possibile valutare l'efficacia dell'intervento
- Messa a punto di un protocollo di uno studio di fase 3 per valutare l'efficacia dell'intervento di cure palliative precoci in pazienti oncologici con malattia non guaribile.
- Realizzazione dello studio di fase 3.
- Pubblicazione e disseminazione dei risultati

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: cancro, cure palliative, cure palliative precoci, interventi complessi, valutazione, efficacia, studio randomizzato

Area interesse: Organizzativa

Tipologia progetto: Epidemiologico sperimentale

Categoria diagnostica principale (testo scritto, senza limiti di caratteri): l'intervento è indirizzato a pazienti con diagnosi di tumore, di età compiuta di almeno 18 anni, malattia avanzata o metastatica non suscettibile di guarigione, con un'attesa di vita mediana (sulla base della letteratura esistente) inferiore all'anno. L'intervento verrà sperimentato in pazienti con i seguenti tipi di tumore:

- carcinoma del polmone NSCLC, stadio IIIb – IV
- carcinoma del polmone SC, stadio IIIb – IV
- mesotelioma stadio, III – IV
- carcinoma del pancreas stadio IV
- carcinoma dello stomaco, stadio IIIb – IV

Cofinanziatori: Regione Emilia Romagna (DGR 2041 del 27 dicembre 2011 "Valutazione dell'efficacia di un intervento precoce di medicina palliativa in pazienti con cancro in diversi stati di malattia").

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso di questo primo anno di attività saranno realizzate le seguenti attività:

- messa a punto di un protocollo di uno studio di fase 2 con l'obiettivo di valutare la fattibilità dell'intervento di cure palliative precoci nell'IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia;
- sottomissione del protocollo di fase 2 al Comitato Etico
- formalizzazione di collaborazioni interne (oncologia, pneumologia, infermieri valutatori)
- avvio e completamento dello studio (sia la parte quantitativa che la parte qualitativa)
- iniziale analisi dei risultati quantitativi e qualitativi

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: SC Statistica, qualità e studi clinici, SC Oncologia, SC Pneumologia, Unità di Ricerca Direzione Professioni sanitarie

Altri enti coinvolti: Università di Modena, IRCCS AOU San Martino-IST (Genova).

Progetto 13

Titolo: Messa a punto, implementazione e valutazione di interventi complessi di cure palliative

Descrizione:

Le cure palliative, secondo la definizione dell'OMS, sono "... un approccio che migliora la qualità di vita dei malati e delle loro famiglie che si trovano ad affrontare le problematiche associate a malattie inguaribili ... ". I bisogni di cure palliative sono quotidianamente intercettati nei diversi setting di cura da operatori non specialisti, spesso privi di alcuna competenza o formazione in cure palliative (ad es. in ospedale da medici e infermieri dei reparti di medicina, sul territorio da MMG).

A fronte di questo, negli ultimi anni il numero dei servizi di cure palliative è cresciuto di numero, sia sul territorio, che in hospice ed in ospedale. Si tratta di unità multi-professionali, generalmente costituite da medici e infermieri, che lavorano a tempo pieno nel campo delle cure palliative con una competenza di livello specialistico.

Nonostante revisioni sistematiche evidenzino che l'equipe multi-professionale con competenze specialistiche di cure palliative sia la risposta più efficace ai bisogni di questi pazienti, non è realistico ipotizzare di rispondere a tutti i bisogni di cure palliative estendendo l'offerta di servizi specialistici. Il problema diventa ancora più complesso, se si pensa che i bisogni di cure palliative andrebbero riconosciuti, valutati e appropriatamente affrontati più precocemente nel corso della malattia, indipendentemente dalle terapie in corso e dal luogo di cura del paziente (domicilio, ospedale, hospice o struttura residenziale).

Abbiamo quindi un livello di base, costituito da operatori spesso non formati nel campo delle cure palliative che si confrontano con la maggior parte dei bisogni in questo settore, e un livello specialistico, sicuramente molto efficace nel tipo di risposte fornite, ma limitato nella possibilità di rispondere a tutti i bisogni. In accordo con quanto suggeriva un recente editoriale del New England Journal of Medicine (28 marzo 2013), sarebbe auspicabile costruire un modello sostenibile in grado di affrontare in maniera equa ed efficace l'insieme dei bisogni di cure palliative nei diversi setting di cura. Per fare questo andrebbe valutata la possibilità che la mission di un servizio specialistico di cure palliative non fosse limitata all'erogazione di cure palliative di alto livello, ma che comprendesse l'acquisizione di competenze che lo rendano competente nell'implementare efficaci programmi di formazione e di miglioramento della qualità nell'ambito in cui opera. Un esempio potrebbe essere un servizio di cure palliative che non solo è in grado gestire in maniera appropriata gli oppioidi, ma che ha le competenze per organizzare ed implementare un efficace programma di formazione all'uso degli oppioidi nel contesto in cui opera.

Obiettivo generale di questo progetto è mettere a punto, implementare e valutare interventi complessi di formazione e miglioramento della qualità nel campo delle cure palliative, che possano essere erogati da servizi di cure palliative nei loro contesti di attività. Per fare questo è necessario:

- sviluppare interventi complessi che possano essere implementati da un servizio di cure palliative;
- sviluppare programmi di "formazione per formatori" capaci di far acquisire a servizi di cure palliative la competenza ad implementare interventi complessi (di formazione, di miglioramento della qualità, etc.)
- valutare il processo di implementazione dell'intervento in contesti non specialistici in termini di fattibilità, attività ed efficacia.

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: tumori, cure palliative, programmi complessi, valutazione, efficacia.

Area interesse: Organizzativa

Tipologia progetto: Epidemiologico sperimentale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del primo anno di attività è prevista la messa a punto da parte dell'Unità di Cure Palliative dell'IRCCS S. Maria Nuova di almeno un intervento complesso e la sua implementazione e valutazione nel reparto di medicina oncologica dell'ospedale.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: SC Statistica, qualità e studi clinici, Unità di Ricerca Direzione Professioni sanitarie; SC Oncologia; SC Pneumologia; UO Medicina Oncologica

Altri enti coinvolti: //

Progetto 14

Titolo: Effetti della riabilitazione precoce e degli esercizi respiratori a lungo termine sulla funzionalità respiratoria, sulla qualità di vita e sui risultati post-operatori nei pazienti affetti da cancro polmonare.

Descrizione:

Il tumore polmonare è la prima causa di morte per patologia neoplastica nel sesso maschile ed è in costante aumento nelle donne. Oltre il 70% dei paziente affetti da neoplasia polmonare presenta un grado variabile di patologia ostruttiva cronica polmonare (BPCO). La lobectomia polmonare negli stadi iniziali di malattia si associa a sopravvivenze significativamente più alte, rispetto a quelle osservate nei pazienti non trattati chirurgicamente, ma solo il 15-25% dei paziente esordiscono con uno stadio di malattia suscettibile di intervento. Questa percentuale è resa ancora più bassa dalla coesistenza di BPCO che rende i pazienti funzionalmente inadatti alla lobectomia; questi pazienti vengono trattati con terapia medica o sottoposti a resezioni polmonari non anatomiche, con minor impatto funzionale ma ridotto controllo sulla malattia a lungo termine.

L'effetto positivo della riabilitazione polmonare sui pazienti con BPCO è ben noto in letteratura, come pure sono stati studiati gli effetti della fisioterapia respiratoria pre o postoperatoria sui pazienti sottoposti a toracotomia. Questi studi sono però generalmente non randomizzati e sviluppati su piccoli gruppi di pazienti, in alcuni casi volontari ricoverati.

L'effetto della riabilitazione polmonare globale (pre e postoperatoria) sulla funzionalità polmonare (tolleranza allo sforzo, volumi polmonari statici e dinamici) e sul benessere generale dei pazienti (misurazione della qualità di vita, della depressione e del dolore) non è mai stata valutata nell'ambito di studi randomizzati e mai con follow up a 6 mesi dall'intervento.

Inoltre, non è noto l'impatto del trattamento sull'incidenza di complicanze postoperatorie né la quota di pazienti che, in seguito a riabilitazione, potrebbero rientrare nei criteri funzionali che consentono la lobectomia polmonare invece di una resezione sub lobare.

Attualmente in letteratura sono presenti numerosi studi sull'impatto delle terapie non farmacologiche (nell'ambito delle Cure Palliative) sui pazienti affetti da tumore; in particolare, nel tumore del polmone in stadio metastatico è stato dimostrato anche un aumento significativo della sopravvivenza, oltre ad un incremento degli indici di benessere generale dei pazienti.

Responsabile: Dr Massimiliano Paci

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: riabilitazione respiratoria, chirurgia toracica, cancro del polmone, qualità di vita

Area interesse. Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologico sperimentale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso dell'anno 2013 si prevede di definire il protocollo di trattamento, di ottenere l'approvazione del progetto da parte del Comitato Etico Aziendale e di iniziare l'arruolamento dei pazienti.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Fisiatria, Pneumologia

Altri enti coinvolti: //

Progetto 15

Titolo: Predisposizione di un percorso per donne dirigenti in stato di gravidanza (sia pre che post congedo di maternità) finalizzato alla frequenza della infrastruttura di ricerca e di formazione dell'ASMN-IRCCS per aumentare la propria produzione scientifica.

Descrizione:

"Donne e scienza: un gap di genere, come colmarlo" è uno dei recenti editoriali apparsi su Nature del 2013 (Nature, 2013-nature.com/women). Nonostante i progressi della professionalità delle donne nella carriera lavorativa, rimangono ancora forti differenze di genere sia negli Stati Uniti che in Europa. Circa la metà dei laureati in materie scientifiche sono donne ma solo 1 su 5 raggiunge il traguardo di professore nella propria disciplina (Shen, 2013). Prendersi cura dei figli è il più forte ostacolo che condiziona la carriera delle donne. Una donna che decide di avere figli ha una maggiore probabilità di rinunciare alla carriera rispetto ai colleghi uomini (28% vs 17%); se si decide di avere un nuovo figlio prima dell'inizio del post doc, la forbice si allarga ancora di più (41% vs 20%). E se anche si avvia una carriera scientifica, la probabilità di ricevere un grants per condurre ricerca è pari a circa 500.000 dollari negli uomini e 420.000 nelle donne. Anche lo stipendio delle donne (nonostante il trattamento economico previsto dal contratto è il medesimo), è più basso: in Europa le donne scienziate guadagnano dal 25% al 40% in meno rispetto agli uomini.

In Italia le donne costituiscono un universo dinamico ed eterogeneo: investono di più in cultura, riescono meglio negli studi, hanno carriere scolastiche più lunghe ma fanno sempre meno figli e in età più avanzata e nonostante lavorino e studino con successo continuano ad avere grandi problemi nella scala gerarchica della carriera e delle istituzioni (Franconi, ONDA, 2010).

Cosa si può fare? Organizzarsi fin da subito, appena conseguita la laurea pianificare un percorso lavorativo e di studi, quindi programmare la nascita dei figli e riprendere in mano la propria carriera. Il suggerimento è *"...chi si dedica alla ricerca non deve smettere mai di studiare, informarsi e fare relazioni...tutte attività compatibili con il mestiere di mamma"* (Albini, Donne e Ricerca, 2010).

In particolare l'età tra i 25 e 40 anni è il momento più critico per le giovani laureate che essendo in età riproduttiva non sanno se investire nel lavoro o nella famiglia. (Albini, Gender and Science, 2013).

E' su queste basi che nasce il progetto "Predisposizione di un percorso per donne dirigenti in stato di gravidanza (sia pre che post congedo di maternità) finalizzato alla frequenza della Infrastruttura di ricerca e del servizio di Formazione dell'ASMN-IRCCS. Il progetto, messo a punto dal Comitato Pari Opportunità della dirigenza e attualmente portato avanti dal Comitato Unico di Garanzia, mira ad aumentare la produzione scientifica delle giovani ricercatrici dell'ASMN-IRCCS di Reggio Emilia.

Il progetto nasce dalla considerazione che il lavoro in ospedale presenta sempre un residuo di "rischio clinico" per le gestanti e assegnare tali donne ad altre mansioni differenti da quelle assistenziali (rispondere al telefono, fare fotocopie ecc), potrebbe risultare dequalificante.

Dal momento che l'Azienda ASMN è stata riconosciuta IRCCS nel maggio 2012 e che quindi oltre all'attività assistenziale ai professionisti deve essere garantita anche la possibilità di fare ricerca, il CUG ha avviato questa azione positiva che favorisce il percorso delle donne anche durante il periodo della maternità.

Obiettivo di questo progetto è favorire, per le donne dirigenti in gravidanza in congedo pre-post partum, la ricollocazione presso strutture che operano nel campo della ricerca e della formazione dell'IRCCS.

Obiettivi secondari: valutare il reale impatto che un intervento propositivo di cambiamento (attraverso seminari, cartelloni, informazioni via web) può avere sulla decisione delle dirigenti di continuare a lavorare o rimanere a casa. Valutare, nelle donne che hanno scelto di essere dislocate presso i servizi destinati alla

ricerca e alla formazione, la percezione dell'esperienza (se positiva, se migliorativa ecc). Valutare la validità e l'efficacia dell'intervento propositivo e la sua estensibilità anche alle donne non dirigenti.

Disegno dello studio: Lo studio è di tipo osservazionale before/after. Si propone di descrivere lo stato dell'arte delle donne dirigenti in stato di gravidanza e dipendenti dell'Azienda Ospedaliera S.Maria Nuova-IRCCS di Reggio Emilia nel periodo 2010-2012. Quindi si propone una azione di miglioramento attraverso comunicazione (seminari, cartelloni, brochure ecc) mirata alle donne dirigenti, della durata di 3-6 mesi. Alla fine della "campagna pubblicitaria" si osservano e si descrivono i risultati ottenuti nel periodo 2013.

Alle donne che sceglieranno di essere dislocate presso le strutture coinvolte in attività di ricerca e di formazione, verrà proposto un questionario che indaga sulla reale percezione del cambiamento, sull'accettabilità della proposta, sulla esperienza presso le nuove strutture e sul reale impatto sulla propria vita professionale e sulla carriera scientifica.

Risultati attesi e impatto: si ipotizza che le donne in gravidanza abbiano mediamente un minor numero di giorni di assenze per congedo e maternità (mediamente è di circa 365 giorni), che acquisiscano maggiori competenze in termini di "governance della ricerca" che permetta loro di scrivere progetti, chiedere finanziamenti, di partecipare a studi, di essere in grado di relazionare meglio con tutto il supporto statistico metodologico presente presso la I-R.

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: gender and science, research

Area interesse Organizzativa

Tipologia progetto Gestionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Monitorare il numero di donne in stato di gravidanza che frequentano le strutture della ricerca e della formazione dell'IRCCS.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Malattie Infettive, Diabetologia, Infrastruttura Ricerca (), Ufficio Formazione, Comitato Unico di Garanzia

Altri enti coinvolti: //

Progetto 16

Titolo: Audit clinico provinciale per la qualità del trattamento del cancro dell'endometrio.

Adesione alle linee guida ed impatto sugli outcome oncologici dopo cinque anni dall'introduzione.

Descrizione:

Il cancro dell'endometrio (CE) è la neoplasia ginecologica più comune nei paesi sviluppati ed è la sesta neoplasia più frequente nella popolazione femminile mondiale. L'incremento della sua incidenza è dovuto all'aumento dell'aspettativa di vita, dell'obesità, dell'impiego del tamoxifene e delle terapie ormonali croniche. Inoltre il miglioramento delle capacità chirurgiche e delle tecniche anestesologiche ha permesso che molte più pazienti un tempo inoperabili adesso vengono sottoposte ad interventi chirurgici. In Italia ogni anno si registrano circa 7800 nuovi casi di CE, il CE rappresenta la quarta neoplasia della popolazione femminile ed è responsabile del 0.8% delle morti per cancro per un totale di circa 2440 morti/anno. I tassi di incidenza nel nostro paese sono per lo più omogenei, in particolare nella provincia di Reggio Emilia si registrano ogni anno circa 70 nuovi casi con una mortalità standardizzata di 3.1 /100.000 donne ed una sopravvivenza a 5 anni dello 80% .

Per offrire una migliore assistenza con costi accettabili è stato inserito nel sistema sanitario provinciale di Reggio Emilia un modello "hub & spoke". Questo modello prevede che le pazienti con CE agli stadi iniziali vengano trattate presso i centri periferici "spoke", mentre le pazienti con CE avanzati o ad alto rischio anestesologico vengano indirizzate presso la struttura principale "hub". Nel 2004 è stato istituito un gruppo multidisciplinare composto da 20 specialisti ed un biostatistico per valutare, tramite un audit clinico, la qualità del trattamento del CE negli ospedali della provincia di Reggio Emilia inseriti nel modello "hub & spoke". Una revisione preliminare dei casi di CE ha evidenziato una disomogeneità dei percorsi diagnostici e terapeutici adottati nei diversi ospedali della provincia. Alla luce di questi ritrovamenti, il gruppo multidisciplinare è stato addestrato all'audit clinico ed ha identificato gli indicatori di qualità del trattamento del CE. In una prima fase retrospettiva, ha impiegato gli indicatori di qualità per analizzare i casi di CE trattati nel periodo 2004-2007. In una seconda fase ha stilato delle linee guida condivise basate sulla medicina dell'evidenza e sulle linee guida internazionali per standardizzare il percorso diagnostico terapeutico del CE. Nella terza fase prospettica ha analizzato se e come il trattamento del CE era cambiato dopo l'introduzione delle linee guida analizzando i casi di CE nel periodo 2007-2008. I risultati dell'introduzione delle linee guida si sono evidenziati con l'incremento della isteroscopia diagnostica nell'investigazione dei sanguinamenti post menopausali, con l'impiego della risonanza magnetica nella stadiazione preoperatoria, con l'incremento dell'impiego della laparoscopia nel trattamento del CE, con la riduzione delle complicanze chirurgiche precoci e con l'incremento dell'impiego della radioterapia nel trattamento adiuvante (Mandato VD, Formisano D, Pirillo D, Ciarlini G, Cerami LB, Ventura A, Spreafico L, Palmieri T, La Sala GB, Abrate M. Province wide clinical governance network for clinical audit for quality improvement in endometrial cancer management. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(1):94-100).

Dopo sette anni dall'introduzione delle linee guida provinciali abbiamo deciso di valutare se nel periodo successivo all'osservazione dell'audit l'aderenza alle linee guida è rimasta invariata e quale possibile influenza possono aver avuto le linee guida sugli outcome oncologici. Pertanto, analizzeremo un nuovo gruppo di pazienti trattate dal 2008 al 2103 secondo gli indicatori di qualità già impiegati nei periodi precedenti e confronteremo gli outcome oncologici delle pazienti trattate nel periodo 2007-2008 con quelli delle pazienti 2004-2007.

Responsabile: Dr Vincenzo Dario Mandato

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: cancro dell'endometrio, audit clinico, linfodencetomia, laparoscopia, sopravvivenza

Area interesse Organizzativa

Tipologia progetto Gestionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Ricostituzione del gruppo multidisciplinare per rivalutazione dei casi clinici secondo gli indicatori individuati nel precedente audit e raccolta dei dati.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Unità di Statistica ed Epidemiologia Clinica

Altri enti coinvolti: S.C. di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Magati, Scandiano, Reggio Emilia, Italia. S.C. di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Civile, Guastalla, Reggio Emilia, Italia. S.C. di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Franchini, Montecchio, Reggio Emilia, Italia. S.C. di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale S. Anna, Castelnovo nei Monti, Reggio Emilia, Italia.

Progetto 17

Titolo: Efficacia dell'intervento riabilitativo nei pazienti oncologici vs pazienti neurologici ricoverati in Med. Fisica e Riabilitazione a Reggio Emilia.

Descrizione:

L'intervento riabilitativo in regime intensivo può risultare appropriato anche per i malati oncologici; a questo proposito, verranno raccolti retrospettivamente i dati dei pazienti ricoverati in MFR per disabilità conseguente a neoplasia e/o cure attive e pz ricoverati in MFR per disabilità conseguente a ictus; verranno confrontati questi principali outcome:

- miglioramento dell'autonomia (misurata con scala FIM)
- miglioramento della depressione (GDS)
- dolore (NRS)
- lunghezza della degenza
- % di rientro a domicilio

Lo studio rileverà anche le principali caratteristiche cliniche dei pazienti oncologici ricoverati in MFR a Reggio Emilia e le complicanze in corso di trattamento riabilitativo.

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 12 mesi

Parole chiave: outcome, neoplasia, riabilitazione

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Approvazione Comitato Etico (seduta Giugno), raccolta dati in cartella clinica, analisi dei risultati

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: Università di Modena e Reggio Emilia, Corso di Laurea in Fisioterapia

Progetto 18

Titolo: Valutazione degli esiti del percorso formativo “Gained in Translation” sulle attività di ricerca dell’IRCCS di Reggio Emilia

Descrizione:

La formazione, insieme alla ricerca e all’assistenza, sono tre aspetti qualificanti di un istituto di ricerca come può essere un nuovo IRCCS. Da circa un anno l’IRCCS di Reggio Emilia ha avviato alcune attività formative mirate alla integrazione delle diverse discipline coinvolte nella ricerca (medici, chimici, biologi, statistici, infermieri, psicologi, ecc) e soprattutto alla condivisione dei progetti (spesso due gruppi di lavoro sono impegnati sullo stesso progetto con istituzioni ma non condividono le informazioni).

Un altro aspetto critico della ricerca e in particolare della ricerca di base, è la scarsa applicabilità dei risultati conseguiti nella pratica clinica, o comunque questi processi sono sempre lenti e complessi.

L’IRCCS di Reggio Emilia, riconosciuto come Istituto specializzato in “Tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia”, si prefigge di garantire accanto alla ricerca clinica anche una fetta significativa di ricerca pre-clinica in ambito oncologico. Per trasferire i risultati della ricerca di base in una efficace e rapida applicazione clinica (cosiddetta ricerca traslazionale: *from bench to bed*), è stato implementato un piano formativo finalizzato a questo obiettivo.

Il percorso formativo, denominato “GAINED IN TRANSLATION: il valore aggiunto della ricerca traslazionale”, è un ciclo di seminari a carattere oncologico con frequenza quindicinale, che si svolgono nelle aule destinate alla formazione dell’IRCCS.

Ogni incontro ha due o tre relatori, di cui almeno uno impegnato nel campo della ricerca pre-clinica ed uno nel campo della clinica, di chiara fama internazionale. Per ogni incontro è prevista la presenza di due discussant interni all’IRCCS, affinché possano essere valorizzate anche esperienze locali e possano essere rafforzati i rapporti collaborativi nazionali ed internazionali.

Obiettivo del progetto è quello di valutare il reale impatto/ricaduta del percorso formativo sui ricercatori IRCCS e sulle attività di ricerca.

Per raggiungere questo obiettivo, verranno valutati, come uno studio di fase I, alcuni indicatori di struttura quali 1) il livello di conoscenze, 2) le opinioni 3) le attitudini dei ricercatori che frequentano il corso mediante un apposito questionario.

In una seconda fase verranno valutati indicatori di processo (il comportamento si è modificato per i partecipanti al percorso formativo?) ed infine alcuni indicatori di esito (n. progetti, n. pubblicazioni, n. collaborazioni e convezioni con altri ricercatori, istituti ed enti).

Lo studio è un modello *before/after* nel quale verranno studiati alcuni indicatori riferiti al 2012 (anno in cui il percorso formativo era assente), al 2013 (anno di attivazione del percorso) e 2014 (anno di valutazione degli esiti del percorso).

Nella stesura del protocollo occorrerà esplicitare la grandezza degli indicatori, il trend temporale nella fase *before* del percorso e misurare se i cambiamenti sono effettivamente attribuibili al percorso.

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: ricerca traslazionale, formazione, ricerca

Area interesse: Organizzativa

Tipologia progetto Gestionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013 verranno svolte edizioni quindicinali di "GAINED IN TRANSLATION", eccetto il periodo estivo. Entro il mese di dicembre verranno quantificati il numero di eventi, il numero e la tipologia dei partecipanti e il numero e tipologia di relatori ed argomenti trattati. Verranno individuati e discussi gli indicatori.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Infrastruttura Ricerca, Biblioteca Medica, Oncologia Medica, Laboratorio Biologia Molecolare

Altri enti coinvolti: //

Progetto 19

Titolo: Sopravvivenza del tumore del polmone in Italia: indicatori di performance e di esito.

Descrizione:

Background: il tumore del polmone rappresenta una neoplasia di notevole impatto in Italia con circa 4000 nuovi casi per anno e oltre 3500 decessi (AIRTUM, 2013). Il trend di incidenza continua a calare nei maschi ma ad aumentare nelle femmine e nelle fasce di età più giovani (20-49 anni) le curve sono oramai sovrapponibili (Epidemiol Prev, 2013).

La sopravvivenza a 5 anni nel confronto tra gli anni 1990-92 e 2005-07 è passata dal 10 al 13% nei maschi e dall'11 al 18% nelle femmine.

Nonostante la cattiva prognosi e gli scarsi miglioramenti registrati negli ultimi 20 anni, la sopravvivenza a 3 anni nei tumori diagnosticati in fase precoce è nettamente migliore rispetto alle forme più avanzate (stadio I: sopravvivenza 69%; stadio II e III: sopravvivenza 16.1%) e metastatiche (stadio IV: sopravvivenza 2.6%). Nelle realtà dove una maggiore accuratezza diagnostica e trattamenti sono stati più efficaci, la sopravvivenza dello stadio I è pari al 82.1% e raggiunge l'87.7% se i tumori sono stati operati (Mangone, 2013).

Obiettivo: Valutare le variazioni nel tempo (2003-2005) vs (2006-2008) dei pathways diagnostico-assistenziali dei pazienti che arrivano a diagnosi di tumore del polmone nelle province di Reggio Emilia e Firenze con particolare attenzione agli indicatori più efficaci nel programma di diagnosi e cura.

Obiettivi secondari: confrontare per i casi diagnosticati nel periodo 2003-2005 le sopravvivenze dei due periodi e nelle due province in base all'età, al genere, allo stadio, alle procedure diagnostiche e al trattamento (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, terapie biologiche).

Metodi: I casi verranno estratti dai Registri Tumori della Provincia di Reggio Emilia e dal Registro Tumori Toscano per i periodi 2003-2005 e 2006-2008. Tutte le informazioni necessarie alla compilazione delle schede verranno raccolte da database informatizzato o consultando direttamente le cartelle cliniche.

Responsabile: Dr Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 12 mesi

Parole chiave: tumore del polmone, sopravvivenza, percorso diagnostico-terapeutico, PDTA

Area interesse Descrittiva

Tipologia progetto Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Estrazione dei campioni relativi ai due periodi in oggetto nei RT Toscano e Reggiano. Raccolta dati sulla distribuzione per stadio e trattamento.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Chirurgia Toracica, Pneumologia, Medicina Fisica e Riabilitazione, Oncologia, Anatomia Patologica.

Altri enti coinvolti: AUSL Reggio Emilia (Dr. Di Felice), RT Toscano (Dr. Crocetti, Dr. Caldarella)

Progetto 20

Titolo: Effetto prognostico della riclassificazione in due classi di rischio del tumore epiteliale ovarico

Descrizione:

I tumori epiteliali maligni dell'ovaio rappresentano il 30% dei carcinomi del tratto genitale femminile e costituiscono la quarta causa di morte per neoplasia maligna nel sesso femminile nei paesi industrializzati, con una sopravvivenza a 5 anni che si attesta, per il periodo 2000-2004, al 41% (dati AIRTUM). Pur essendo generalmente considerati nel loro insieme, i tumori epiteliali maligni dell'ovaio rappresentano in realtà un gruppo eterogeneo di neoplasie diverse tra loro per aspetto morfologico, caratteristiche genetiche, sintomatologia ed evoluzione clinica. Recentemente, sulla base di studi di caratterizzazione molecolare e di modelli di carcinogenesi, è stata proposta una classificazione di questi tumori in due classi (ad alto e basso rischio) attraverso la valutazione di istotipo e grado di differenziazione istologica.

Obiettivo: valutare l'effetto prognostico di una riclassificazione del tumore epiteliale maligno ovarico in due classi di rischio

Obiettivi secondari: individuare i percorsi diagnostico-terapeutici per istotipo, stadio ed età del carcinoma ovarico.

Metodi: verranno estratti dal Registro Tumori della provincia di Reggio Emilia e dal Registro Tumori di Firenze e Prato i casi diagnosticati nel periodo 2000-2005 nei residenti nelle aree di interesse. Le informazioni necessarie alla riclassificazione in due classi (istotipo, grado di differenziazione istologica) e i dati relativi a caratteristiche anagrafiche (età) e clinicopatologiche (stadio, terapia) verranno raccolte da database informatizzati o consultando direttamente le cartelle cliniche. Il follow up verrà condotto fino al 31 dicembre 2010.

Risultati attesi e impatto: l'analisi potrebbe confermare l'effetto prognostico della riclassificazione in due classi di rischio dei pazienti con tumore ovarico epiteliale, individuando la possibilità di percorsi diagnostico terapeutici specifici e suggerendo l'adozione di modelli di prevenzione secondaria differenziati.

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: tumore ovarico, prognosi, istotipo

Area interesse Descrittiva

Tipologia progetto Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Estrazione dei dati relativi al periodo in oggetto nei Registri Tumori Reggiano e Toscano. Riclassificazione dei casi e analisi della sopravvivenza per classi di rischio

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: AUSL Reggio Emilia, RT Toscano (E Crocetti, A Caldarella)

Progetto 21

Titolo: Attivazione LIC donna – luoghi di incontro e di condivisione Donna

Descrizione:

Background

Dall'incontro e dallo scambio di molteplici idee, punti di vista e considerazioni differenti si è giunti ad una riflessione univoca rispetto all'esigenza di creare degli spazi fisici e mentali dove poter organizzare dei momenti di approfondimento sulle patologie tumorali femminili e al femminile con le pazienti e i loro familiari offrendo loro la possibilità di condividere le implicazioni che su un piano medico, sociale e personale/psicologico si trovano ad affrontare durante il percorso di cura.

Pertanto, oltre alla normale azione di ricerca e di informazione, LIC Donna si prefigge di essere un luogo dedicato al contatto diretto con le pazienti e le loro famiglie, per una condivisione fruttuosa che porti alla rilevazione di nuove istanze e di nuovi bisogni e alla ricerca delle relative soluzioni.

In un'ottica di arricchimento e diversificazione di opportunità, tale luogo vede come protagonisti, oltre che le pazienti e i familiari, anche diverse figure professionali appartenenti a diverse specialità/branche della medicina *ma non solo*.

Oltre che aiutare i pazienti ed i loro familiari ad affrontare/rielaborare il percorso diagnostico e terapeutico, attraverso un dialogo costante con i medici, gli infermieri e gli specialisti sanitari, gli incontri avranno lo scopo di mettere in rete i team – molto numerosi – dei professionisti, delle associazioni e del territorio.

Obiettivo

LIC Donna sarà un luogo in cui le donne potranno contattare appunto le associazioni che sul territorio offrono servizi come gruppi di sostegno e mutuo aiuto, incontri informativi, servizi per le famiglie delle pazienti. Ancora sarà uno spazio dove incontrare figure quali esperti o riferimenti per azioni che pur non avendo a che fare con la terapia medica in senso stretto, costituiscono non meno rilevanti punti per il raggiungimento della salute così come intesa dall'OMS quale stato di benessere globale (es. esperti attività sportive, esperto agopuntura, esperto parrucche etc).

L'obiettivo quindi del Progetto LIC Donna sarà fare luce sulla malattia e fornire un supporto alle pazienti, creando occasioni di informazione e comunicazione tra di loro, con i medici, con le associazioni e con altri esperti che entrano in gioco nelle varie fasi del processo di cura.

Disegno dello studio

Lo start up del progetto prevede:

1. la definizione del luogo fisico
2. la scelta di un referente e/o un operatore fisso per la gestione dello stesso
3. la strutturazione delle disponibilità del personale medico/infermieristico agli incontri con le pazienti e i familiari
4. il contatto con la rete territoriale esterna dalle associazioni agli esperti che a vario titolo possono essere coinvolti con simili patologie rispetto al miglioramento della qualità di vita.

L'attività del LIC invece sarà così strutturata:

1. presenza di un operatore in fasce orarie definite per informare/orientare sul servizio e mettere a disposizione materiali divulgativi
2. presenze ben predefinite di medici/infermieri circa 2 volte a settimana

3. incontri periodici e calendarizzati di associazioni o esperti esterni rivolti alle pazienti o ai familiari/partner o entrambi
4. spazi strutturati di incontro tra pazienti e/o familiari insieme al personale sanitario
5. in cui l'obiettivo è uno scambio invertito dove il focus è sull'esperienza di chi vive la malattia e non di chi la cura
6. spazi liberi di incontro tra pazienti e/o familiari (laddove fosse sollecitato anche momenti organizzati di gruppo).

Tale strutturazione è immaginata come ciclo periodico che si ripropone nel tempo consentendo in tale maniera di offrire la possibilità alle pazienti che si susseguono di avere le stesse opportunità di scambio e condivisione.

In un primo momento – fase pilota - LIC Donna vedrà coinvolte le UU.OO. di Ostetricia e Ginecologia, Ginecologia Chirurgica Oncologica e Chirurgia Senologica.

Valutazione e monitoraggio

La valutazione e il monitoraggio del progetto saranno effettuati con modalità differenti:

- per il lavoro del team si avranno il calendario degli incontri realizzati, la registrazione delle presenze interne ed esterne e inoltre ogni incontro d'equipe verrà annotato attraverso verbali/report che saranno essi stessi oggetto della valutazione finale;
- la valutazione qualitativa del LIC Donna da parte degli operatori sarà effettuata attraverso la somministrazione di 3 questionari: uno iniziale relativo alle aspettative, uno in itinere (I anno) e uno finale (II anno) che ci permetteranno di analizzare lo scarto tra aspettative attese e aspettative realizzate. Nell'ultimo questionario si cercherà anche di rilevare l'impatto registrato sulle pazienti dagli operatori;
- l'attività del LIC sarà valutata attraverso i registri di presenza degli esperti interni ed esterni confrontati con i calendari di disponibilità, i registri di accesso al servizio (dove si annoterà il numero giornaliero di persone che arrivano), le attività realizzate;
- la valutazione qualitativa da parte delle pazienti e dei familiari sarà ottenuta attraverso questionari di gradimento/soddisfazione somministrati a chi accede al LIC.

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: medicina di genere, salute femminile, rete, informazione

Area interesse Organizzativa

Tipologia progetto Gestionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Saranno perciò previsti periodici incontri d'equipe; inizialmente nella fase di allestimento, solo con gli esperti dell'ospedale e successivamente ad azione avviata anche con gli esperti esterni, nell'idea che il confronto e lo scambio migliorino le possibilità di crescita del servizio.

Linea di ricerca: 3**Altre strutture dell'istituto coinvolte:**

Dipartimento Infrastruttura Ricerca e Statistica; Dipartimento Ginecologia Ostetricia Pediatria; Chirurgia Senologica

Altri enti coinvolti: Forum Provinciale delle Donne; Associazioni di Volontariato presenti sul territorio (es. La Melagrana)

Progetto 22

Titolo: Incidenza del tumore della prostata nella provincia di Reggio Emilia: cambiamenti nel tempo e modifiche nelle scelte terapeutiche

Descrizione:

Background: Nella provincia di Reggio Emilia, come nel resto d'Italia, il tumore della prostata è la neoplasia più frequente nei maschi con un'incidenza di circa 300 nuovi casi per anno, rappresentando il 15% dei tumori maschili. Dal 1996 (anno di inizio attività del Registro Tumori a Reggio Emilia) al 2005 l'incidenza è aumentata del 10% annuo (statisticamente significativo): a partire dal 2006 però si è registrata una inversione di tendenza, con una riduzione del 9% (anche se non significativa) nel periodo 2005-2008.

Come in letteratura anche a Reggio Emilia la sopravvivenza dei tumori prostatici è in aumento: si passa da una sopravvivenza relativa a 5 anni pari all'84% negli anni 1996-99, a valori del 96% in anni più recenti (2004- 2007). Circa la distribuzione per età, anche a Reggio Emilia è stata registrata una anticipazione dell'età alla diagnosi. I tassi di incidenza nei due periodi considerati (1996-99 vs 2005-09 sono passati da 0,0 - 35,5 - 344,9 - 519,4 per 100.000 a 0,3 - 74,3 - 620,2 - 681,3 per 100.000 rispettivamente nelle fasce di età 15-34, 35-64, 65-74 e 75+). Nonostante le numerose pubblicazioni attualmente presenti in letteratura, il limite più importante, ancora non risolto nello studio della neoplasia prostatica, rimane la identificazione di parametri predittivi in grado di discriminazione tra neoplasia prostatica indolente (a basso rischio) e malattia clinicamente significativa (alto rischio).

L'obiettivo del progetto è valutare se negli ultimi anni ci sono stati dei cambiamenti nell'approccio diagnostico e terapeutico del cancro della prostata. Obiettivi secondari sono descrivere le sopravvivenze per età, stadio e Gleason score, valutare cambiamenti significativi nelle metodiche diagnostiche utilizzate (indagini strumentali e markers tumorali) e nell'approccio chirurgico.

Risultati attesi:

L'analisi dei dati epidemiologici raccolti risulta essenziale per fare luce sulla storia naturale della malattia, che come è noto, presenta un comportamento clinico molto eterogeneo (dal "insignificant prostate cancer" al "high risk prostate cancer") con profonde implicazioni prognostiche e terapeutiche. I dati raccolti possono inoltre essere utili nella identificazione di parametri prognostici predittivi (marcatori tumorali) , con possibili importanti risvolti clinici.

Responsabile: Dr.ssa Lucia Mangone

Anno inizio: 2013

Durata: 12 mesi

Parole chiave: prostata, sopravvivenza, stadio, Gleason, trattamento

Area interesse Descrittiva

Tipologia progetto Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013 si intende estrarre un campione significativo relativo a due periodi sui quali si intende effettuare la ricerca (2003-2005 vs 2006-2009). Verranno raccolte informazioni su procedure diagnostiche, stadio e trattamento.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Struttura Complessa Qualità Statistica e Studi Clinici, UO Urologia, UO Oncologia, UO Radioterapia

Altri enti coinvolti: AUSL (Dr. Vicentini)

NUOVI PROGETTI AFFERENTI ALLA LINEA 4

Progetto 1

Titolo: Caratterizzazione dell'istone-deacetilasi SIRT1 nei linfomi non-Hodgkin e nei linfonodi umani.

Descrizione:

Il linfoma non-Hodgkin (LNH) è una classe di tumori eterogenea nella quale diversi eventi oncogenici sono coinvolti nella trasformazione dei linfociti. Tra i LNH vi sono tumori aggressivi o difficilmente curabili quali, ad esempio, il linfoma diffuso a grandi cellule B ed il linfoma mantellare.

L'istone/lisina deacetilasi SIRT1 è una istone-deacetilasi NAD⁺-dipendente di classe III la cui attività dipende dal cofattore NAD. Nell'uomo sono noti 7 enzimi appartenenti a questa famiglia numerati da 1-7. SIRT1 è il meglio studiato ed è localizzato prevalentemente nel nucleo, benché alcuni autori abbiano riportato una traslocazione nucleo-citoplasma. Le attività di questo enzima sono molteplici e vanno dalla regolazione della cromatina a livello di acetilazione/deacetilazione degli istoni, alla regolazione della metilazione a livello delle isole CpG dei promotori ed alla regolazione post-traduzionale di proteine regolative e di oncosoppressori.

Le informazioni disponibili a tutt'oggi riguardanti il ruolo esatto di SIRT1 sono controverse in quanto alcune evidenze indicano un ruolo di SIRT1 come oncosoppressore mentre altre lo descrivono come un potenziale "tumor promoter". La letteratura disponibile sul ruolo di SIRT1 nei LNH è a tutt'oggi piuttosto limitata e di conseguenza, dato il ruolo centrale di questo enzima, riteniamo utile ed interessante approfondire quella che è la regolazione della sua funzione.

Scopo dello Studio

Il presente progetto di ricerca si prefigge di chiarire il ruolo del network a cui fa capo l'enzima SIRT1 nei LNH e nei linfonodi umani. Le proteine che verranno indagate sono specificamente: Ki67, Bcl-6, HIC1 e DBC1.

Ki67 è l'indice di proliferazione correntemente utilizzato per determinare l'aggressività di un linfoma. Bcl-6 è un repressore trascrizionale richiesto per il differenziamento dei centri germinativi dei linfonodi ma sembra anche che venga legato direttamente da SIRT1.

HIC1 è un ben noto soppressore tumorale che coopera funzionalmente con p53 e la cui regolazione è epigenetica. Sembra che la perdita di funzione di HIC1 promuova la tumorigenesi attraverso l'attivazione di SIRT1. DBC1 è invece un putativo oncosoppressore regolato mediante metilazione a livello delle isole CpG del promotore. Uno studio interessante che riguardava i LNH ha trovato DBC1 metilato in una significativa porzione di casi analizzati suggerendo che la sua inattivazione possa essere un marcatore durante lo sviluppo del tumore.

Gli obiettivi specifici del presente progetto sono:

- la localizzazione immunostochimica dell'antigene SIRT1 e degli altri bersagli Ki67, Bcl-6, HIC1 e DBC1 nei linfonodi affetti da LNH e nei linfonodi reattivi non tumorali. Tale obiettivo verrà perseguito utilizzando sezioni di tessuto paraffinate in collaborazione con la S.C. di Anatomia Patologica
- la caratterizzazione dell'espressione di SIRT1, Ki67, Bcl-6, HIC1 e DBC1 nei linfociti B purificati da frammenti biotici di tessuto criopreservato. Tale obiettivo utilizzerà la banca dei tessuti già descritta nel progetto n.9 della Linea di ricerca 3 (TissueBank). Il lavoro verrà svolto dai ricercatori del Laboratorio di Biologia Molecolare.
- L'analisi della metilazione quantitativa e sito-specifica delle isole CpG dei promotori dei due marcatori SIRT1 ed HIC1 per i quali è nota una regolazione epigenetica dell'espressione. Tale

obiettivo utilizzerà la tecnologia del Pirosequenziamento e verrà svolto presso il Laboratorio di Biologia Molecolare.

- La raccolta dei dati clinici e patologici dei LNH inseriti in questo studio (ad esempio tipo istologico, stadio del LNH, etc.) e la loro correlazione con l'indice prognostico internazionale (IPI) e con i dati ottenuti consentirà di correlare le informazioni molecolari originali con le caratteristiche dei pazienti. Questo obiettivo verrà perseguito in stretta collaborazione con il Direttore della S.C. di Ematologia, dott. Francesco Merli.

Responsabile: Dr Raffaele Frazzi

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave:

- SIRT1
- Tessuti paraffinati e tessuti freschi
- Linfoma non-Hodgkin

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: Ministero della Salute; Gr.A.D.E. onlus

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013 le attività riguardanti questo progetto si svilupperanno in tre direzioni:

1. raccolta e classificazione diagnostica di nuovi campioni nella Tissue Bank
2. messa a punto delle colorazioni immunoistochimiche per i marcatori come specificato nel progetto. Questa comprende la scelta e l'ottimizzazione di anticorpi diversi e l'analisi dei risultati in stretta collaborazione con la S.C. di Anatomia Patologica.
3. inizio della purificazione dei linfociti B dai frammenti biotici, loro analisi fenotipica e purificazione di acidi nucleici o proteine. Tale fase richiederà un periodo di messa a punto dopodiché sono previste le prime serie di esperimenti di real-time PCR e western blot.

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi, immunità

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

- S.S. Laboratorio di Biologia molecolare
- S.C. Anatomia Patologica

Progetto 2

Titolo: Studio delle pathways coinvolte nella chemoprevenzione e angioprevenzione

Descrizione:

Il cancro è considerato una patologia caratterizzata da cellule trasformate e microambiente che le circonda e con cui comunicano attivamente. Il microambiente si genera attraverso una serie di interazioni dinamiche tra le cellule neoplastiche e quelle infiammatorie, ove queste ultime sono capaci di promuovere la progressione del tumore attraverso la formazione di nuovi vasi (angiogenesi) in risposta all'ipossia e alla crescita incontrollata. Recentemente, oltre al classico approccio terapeutico che colpisce le cellule neoplastiche attraverso la chemio e la radioterapia, sta prendendo piede un approccio di tipo preventivo, la chemio e angio-prevenzione. Tale strategia ha come scopo quello di favorire l'assunzione di fattori protettivi derivati dalla dieta o dai farmaci naturali e di modulare i meccanismi protettivi all'interno delle cellule. Nello specifico è stato osservato come alcune sostanze derivate dalle piante agiscano come fattori antiangiogenici e antiinfiammatori, come esempio il fenretinide, la metformina, il resveratrolo, la curcumina.

Il primo scopo del progetto sarà quindi quello di indagare la risposta a farmaci chemioterapici e/o ad azione chemio-preventiva in diversi tipi cellulari che includono cellule tumorali, cellule endoteliali, e cardiomiociti, al fine ultimo di sviluppare nuovi approcci di tipo preventivo e terapeutico contro patologie come il cancro.

Come trattamenti si utilizzeranno sostanze naturali di origine vegetale come Xantoumoli, Curcumina, Resveratrolo, Iperforina; composti sintetici tra cui Triterpenoidi, Fenretinide, Metformina, Fenformina; farmaci chemoterapici come doxorubicina e 5-fluoro-uracile etc.

Si andrà quindi a :

1. valutare l'espressione di marker di sopravvivenza e apoptosi per analizzare l'effetto di tali sostanze ed eventuali cambiamenti funzionali delle cellule;
2. valutare se e come tali sostanze siano in grado di modulare l'espressione di specifici miRNA;
3. caratterizzare l'effetto che queste sostanze potrebbero avere sulle cellule staminali tumorali;
4. valutare come queste sostanze possano essere coinvolte nell'induzione della senescenza delle cellule endoteliali;
5. valutare se e come tali sostanze siano in grado di influire sui meccanismi coinvolti nella cardioprotezione

Il secondo scopo del progetto sarà quello di caratterizzare il potenziale coinvolgimento di AMPK nei meccanismi di angio- e chemo-prevenzione. AMPK è una proteina chinasi eterotrimerica che funge da sensore energetico nel metabolismo cellulare ed è implicata nelle pathways che inducono sopravvivenza cellulare e proliferazione, rappresentando quindi un fattore chiave per la chemoprevenzione. Dati preliminari mostrano come la metformina e la fenformina agiscano aumentando i livelli dell'AMPK in cellule endoteliali, suggerendo un possibile coinvolgimento di tale proteina nella prevenzione dei tumori. Il ruolo di AMPK in questo contesto sarà valutato analizzando il suo coinvolgimento nei punti sopra elencati.

Responsabile: Dr.ssa Adriana Albini

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: AMPK, angiogenesi, prevenzione, microambiente

Area interesse: Prevenzione

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Durante l'anno 2013 verranno messe a punto le metodiche per lo svolgimento dei diversi obiettivi. In particolare, l'attività si concentrerà principalmente sul primo obiettivo. Per ognuna delle linee cellulari considerate, sarà testato ciascun trattamento per il quale verranno valutati i tempi e le dosi di somministrazione da utilizzare. La caratterizzazione delle funzioni cellulari, prima e dopo il trattamento, avverrà tramite saggi di citotossicità, apoptosi cellulare ed induzione dell'autofagia.

Per quanto riguarda il secondo obiettivo si andrà a valutare come AMPK e le molecole a monte e a valle nella sua pathway vengano modulate in risposta ai trattamenti. In particolare si osserverà la sua attivazione valutando la fosforilazione della proteina in risposta a dosi e tempi diversi dei farmaci in analisi.

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi, immunità

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

Dermatologia, ASMN IRCCS Reggio Emilia

Altri enti coinvolti:

Università di Modena e Reggio Emilia (Stabulario)

MD Anderson Cancer Center TX, USA (G. Calin)

Progetto 3

Titolo: Studio di nuovi target terapeutici in tumori associati all'espressione del gene Her2

Descrizione:

L'oncogene HER2 appartiene alla famiglia del recettore dell'epidermal growth factor e la sua espressione ed attivazione è stata trovata associata a diversi tipi di tumori, tra cui quelli della mammella, cancro del colon-retto, cancro gastro-intestinale e del polmone. L'attivazione di ErbB2 stimola molti segnali intra-cellulari tra cui le pathway che coinvolgono MAPK, Src etc. Tra le proteine associate al gene HER2-neu vi sono le integrine e molecole associate alle integrine, come i membri della famiglia CAP e CAS (1).

I componenti della famiglia delle proteine CAS sono implicati in eventi chiave della biologia del tumori, mediando segnali pro-sopravvivenza e/o pro-invasivi, nella migrazione, formazione delle metastasi etc. Nel carcinoma della mammella, l'espressione di p130CAS induce resistenza alla terapia con Tamoxifene e la resistenza all'agente doxorubicina è stata associata alla presenza di alti livelli di p130CAS. Inoltre, alti livelli di p130CAS e contemporanea attivazione di ErbB2, portano ad aumentata fosforilazione di p130CAS che induce un aumento della capacità invasiva delle cellule. Al contrario, bassi livelli di p130CAS sono responsabili di una riduzione della capacità tumorigenica delle cellule di carcinoma mammario. p130CAS regola positivamente la proliferazione delle cellule di epitelio mammario sia normale che tumorale. La sua overespressione contribuisce alla tumorigenesi indotta da Her2-Neu. E' quindi un potenziale target terapeutico in questo contesto (2). Inoltre p130 è un trasduttore essenziale della trasformazione dipendente da ErbB2 (3).

La famiglia delle proteine CAP comprende p140CAP e SKT. P140 interagisce con la E-caderina ed EGFR a livello della membrana cellulare, aumentando l'interazione tra queste due molecole. P140 diminuisce la capacità delle cellule di carcinoma mammario di migrare ed invadere. La sua overespressione porta ad una inibizione della proliferazione ma non della sopravvivenza cellulare. Nelle cellule di carcinoma della mammella p140 controlla la crescita cellulare inibendo i segnali a valle delle integrine. P140 e p130 hanno quindi ruoli opposti nel carcinoma della mammella (4).

L'obiettivo del progetto è quello di valutare il ruolo e l'espressione, in vari tipi di tumore elencati in seguito, di potenziali target terapeutici tra cui le integrine, p130CAS e p140CAP anche attraverso l'analisi dell'espressione di questi marker in immunocistochemica (IHC). In particolare si analizzeranno i seguenti tumori: carcinoma alla mammella, carcinoma gastrico, del colon-retto. Verranno inclusi nello studio tumori tipizzati per l'amplificazione di Her2-neu in FISH e per il grado di espressione di cERB in IHC. Una volta valutato il grado di amplificazione del gene e confermata la sua espressione in IHC, i campioni verranno analizzati per l'espressione dei marker sopra citati. Verrà analizzata la localizzazione intra-cellulare (membranaria-citoplasmatica) e la presenza o assenza della proteina. Inoltre verrà approfondita la relazione tra espressione dei marker e loro localizzazione intracellulare con i vari sottotipi dei tumori sopra citati. L'obiettivo è associare l'espressione di questi marker ad un fenotipo più o meno aggressivo dei tipi di tumori in analisi dettato dall'espressione (IHC) ed amplificazione di Her2-neu (FISH). Uno degli obiettivi secondari è l'implementazione delle informazioni sulla funzione di p130CAS e p140CAP e dei marker inclusi nello studio. Se lo staining in IHC correla con il fenotipo tumorale, un endpoint futuro potrebbe essere quello di creare un assay di espressione per i marker valutati in IHC dalle potenzialità diagnostiche per questi tipi di tumori.

Referenze:

1. Integrin signalling adaptors: not only figurants in the cancer story. Cabodi S, del Pilar Camacho-Leal M, Di Stefano P, Defilippi P. Nat Rev Cancer. 2010 Dec;10(12):858-70.
2. p130Cas as a new regulator of mammary epithelial cell proliferation, survival, and HER2-neu oncogene-dependent breast tumorigenesis. Cabodi S, Tinnirello A, Di Stefano P, Bisarò B, Ambrosino E, Castellano I, Sapino A, Arisio R, Cavallo F, Forni G, Glukhova M, Silengo L, Altruda F, Turco E, Tarone G, Defilippi P. Cancer Res. 2006 May 1;66(9):4672-80.
3. p130Cas is an essential transducer element in ErbB2 transformation. Cabodi S, Tinnirello A, Bisaro B, Tornillo G, del Pilar Camacho-Leal M, Forni G, Cojoca R, Iezzi M, Amici A, Montani M, Eva A, Di Stefano P, Muthuswamy SK, Tarone G, Turco E, Defilippi P. FASEB J. 2010 Oct;24(10):3796-808.
4. The adaptor proteins p140CAP and p130CAS as molecular hubs in cell migration and invasion of cancer cells. Di Stefano P, Leal MP, Tornillo G, Bisaro B, Repetto D, Pincini A, Santopietro E, Sharma N, Turco E, Cabodi S, Defilippi P. Am J Cancer Res. 2011;1(5):663-73.

Responsabile: Dr.ssa Albini Adriana**Anno inizio:** 2013**Durata:** 24 mesi**Parole chiave:** Her-2neu, markers, immunoistochimica**Area interesse:** Diagnostica**Tipologia progetto:** Preclinica**Cofinanziatori:** //**Attività previste nel corso del 2013:**

Ottenimento degli anticorpi per due delle proteine in studio dall'Università di Torino; gli anticorpi sono nello specifico: monoclonale murino anti-human p130CAS e policlonale di coniglio anti-human p140CAP. Setting del protocollo di IHC per i due marcatori su sezioni di carcinoma alla mammella con amplificazione di Her2Neu in collaborazione con l'Anatomia Patologica dell'ASMN IRCCS di Reggio Emilia. Una volta determinate le condizioni di reazione e le concentrazioni ottimali degli anticorpi, provare sui seguenti casi la colorazione:

1. casi di carcinoma alla mammella tipizzati per amplificazione di Her2 alla FISH, da analizzare per l'espressione di p130CAS e p140CAP attraverso immunoistochimica (IHC). I pazienti sono femmine, adulti capaci, di età compresa tra 20 e 80 anni, che vanno incontro a mastectomia chirurgica. Quindi, sui casi tripli negativi, verrà effettuata la colorazione in IHC per le citocheratine in grado di distinguere fenotipo "basal-like" da quello "non-basal like".
2. casi di carcinoma gastrico che siano stati tipizzati per l'amplificazione di Her2 alla FISH. Questi casi verranno analizzati per l'espressione di p130CAS e p140CAP attraverso immunoistochimica (IHC). I pazienti sono femmine o maschi, adulti capaci, di età compresa tra 20 e 80 anni.

3. Casi di carcinoma del colon-retto. In questo caso, siccome nelle normali procedure diagnostiche non è prevista l'analisi del Her2Neu in FISH, verrà effettuata questa analisi affiancata dalle colorazioni per p130 e p140 sulle stesse sezioni.

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi, immunità

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Struttura Complessa di Anatomia Patologica ASMN IRCCS Reggio Emilia.

Altri enti coinvolti: Dip. Di Biotecnologie Molecolari e scienze della salute, centro di Biotecnologie Molecolari, Università di Torino (Prof.ssa Paola Defilippi)

Progetto 4

Titolo: Studio delle cellule staminali nei tumori cutanei

Descrizione:

La maggior parte dei tumori umani origina ed è mantenuta da cellule con caratteristiche staminali (Cancer Stem Cells, CSC), quali l'auto-rinnovamento (self-renewal) e la capacità di differenziare e ricreare l'eterogeneità tumorale. Le CSC sono caratterizzate da capacità tumorigenica in vivo e sono responsabili della ricorrenza del tumore nello stesso paziente, della resistenza alle terapie e per alcuni tipi di tumore, della formazione di metastasi a distanza (1). Esistono diversi metodi per isolare le CSC e dipendono dal tipo di tumore analizzato. Alcuni marcatori analizzati sono espressi sulla superficie cellulare o nel loro citoplasma e le cellule sono pertanto isolabili attraverso cell sorting. Alternativamente, una delle proprietà delle CSC è quella di formare strutture sferoidali in condizioni prive di siero, così mimando la struttura tumorale osservata in vivo. Questo costituisce quindi un altro metodo valido per l'arricchimento di CSC.

Tra i tumori cutanei, vi sono il carcinoma squamo-cellulare (SCC), quello baso-cellulare (BCC), melanoma, Sarcoma di Kaposi, e Merkel Cell Carcinoma. Il melanoma umano è la forma di cancro cutaneo più letale, la cui incidenza è di 4 nuovi casi all'anno su 100000 abitanti. Questa patologia è caratterizzata da alta suscettibilità alla metastatizzazione e resistenza alla chemioterapia. Ad oggi, non vi sono trattamenti in grado di curare il melanoma metastatico. Cellule di melanoma umano caratterizzate dall'espressione di alti livelli di enzimi della classe delle aldeidi deidrogenasi (ALDH) sono arricchite in CSC. Questi enzimi sono una famiglia di enzimi detossificanti, che metabolizzano diversi tipi di aldeidi intra-cellulari oltre ad agenti terapeutici alchilanti, come la ciclofosfamida. Solo le cellule di melanoma con alti livelli di ALDH possiedono capacità di auto-rinnovamento e differenziamento in vitro ed in vivo, e sono 20 volte più tumorigeniche delle cellule che lo esprimono a bassi livelli (1). Il Sarcoma di Kaposi (KS) è un tumore che si sviluppa a livello cutaneo di origine endoteliale, con bassa incidenza, causato dall'infezione da parte del virus HHV8 di progenitori endoteliali. La cura di questo tumore risulta difficile a causa delle condizioni di immunodepressione in cui sono i pazienti affetti da questa patologia e per questa ragione, la ricerca di nuove terapie per il KS è di grande interesse.

Negli ultimi anni, la ricerca in campo oncologico ha puntato l'attenzione anche sul microambiente che circonda le cellule tumorali (MIC) e come queste interagiscono con esso. Il MIC è costituito da diversi tipi cellulari tra cui cellule stromali, immunitarie, endoteliali, oltre a fattori di crescita, componenti della matrice extra-cellulare e citochine. Le interazioni tra le CSC tumorali ed il MIC non sono state ancora caratterizzate nel dettaglio. L'identificazione dei fattori coinvolti nella comunicazione tra CSC e le diverse componenti del MIC, ha il potenziale di chiarire i meccanismi alla base dell'aggressività dei tumori cutanei e di identificare potenziali bersagli di terapia, come suggerito da altri studi (3).

L'obiettivo principale del progetto è di identificare le molecole "segnale" oggetto della comunicazione tra CSC/non-CSC dei tumori cutanei e MIC, al fine ultimo di definire dei potenziali nuovi bersagli molecolari di terapia contro queste patologie.

A tale fine il progetto inizialmente si concentrerà su due tipi di tumore: il Sarcoma di Kaposi (parte 1) ed il melanoma (parte 2).

Parte 1 (Sarcoma di kaposi e MIC):

In questo progetto vogliamo isolare delle cellule staminali di KS partendo da due linee cellulari, le KS-imm e le SLK, attraverso il cambiamento delle loro normali condizioni di coltura verso un ambiente che consenta la

formazione di strutture sferoidali. L'obiettivo è quello di caratterizzare queste strutture in vitro ed in vivo per trovare i marker che le caratterizzano e vedere come queste interagiscono con il MIC.

Parte 2 (Melanoma e MIC):

1. attraverso co-culture di popolazioni di melanoma e MIC trovare i fattori di comunicazione tra microambiente e cellule tumorali.
2. Chiarire la relazione tra melanoma CSC, l'aggressività tumorale e la progressione tumorale nei pazienti di melanoma.
3. Identificazione dei target terapeutici tra i fattori di comunicazione tra melanoma e MIC nel tumore metastatico.

Referenze:

1. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Nature. 2001; 414: 105-11. Review.
2. ALDH1A isozymes are markers of human melanoma stem cells and potential therapeutic targets. Luo Y, Dallaglio K, Chen Y, et al., Stem Cells. 2012; 30:2100-13.
3. Melanoma and the tumor microenvironment. Villanueva J, Herlyn M. Curr Oncol Rep. 2008;10: 439-46. Review.

Responsabile: Dr.ssa Katiuscia Dallaglio

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: tumori cutanei, cellule staminali tumorali, microambiente

Area interesse: Altro

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Parte 1 (Sarcoma di kaposi e MIC):

Valutazione della capacità delle due linee cellulari di KS di generare le strutture sferoidali. Valutazione della crescita degli sferoidi rispetto alle linee parentali attraverso MTT e conta cellulare. Valutazione del ciclo cellulare al FACS con incorporazione PI. Analisi di espressione di geni legati alla pluripotenza come SOX2, OCT-4 e Nanog in Real Time PCR e Western Blotting (WB). Valutazione in Western Blotting/Real Time PCR dei principali marcatori di staminalità tra cui NOTCH-1, Beta-catenina e WNT-3 negli sferoidi rispetto alle cellule parentali. Trattamento degli sferoidi con chemioterapici o sostanze con attività chemo/angiopreventiva per valutare la capacità di modulare la crescita di queste strutture e dei marcatori che le caratterizzano. Analisi del secretoma di queste strutture e possibile interazione con cellule endoteliali (HUVEC) che sostengono la crescita tumorale.

Parte 2 (Melanoma e MIC):

In seguito all'approvazione di un protocollo di studio da parte dal Comitato Etico Provinciale di Reggio Emilia, (disposizione n. 1291 del 5/10/12), allestiremo colture primarie di melanomi da paziente e valuteremo la positività per l'espressione del marker di melanoma MART1. Isolerò poi da queste colture o da linee cellulari di melanoma umano le cellule ALDH^{high} e ALDH^{low} attraverso FACS cell sorting (Unimore). In ogni esperimento, le due popolazioni saranno confrontate con la popolazione totale (bulk).

Le sottopopolazioni di melanoma saranno messe in co-coltura con cellule del MIC. Saranno quindi misurati: la vitalità cellulare, la proliferazione e morte cellulare delle cellule di melanoma e delle cellule del MIC. Al fine di valutare il contributo dei fattori secreti dalle cellule di melanoma sul microambiente, i surnatanti delle colture delle sottopopolazioni di melanoma saranno raccolti ed analizzati a diversi timepoints per la presenza dei principali fattori coinvolti nella comunicazione tra tumore e MIC. Una volta effettuata la quantificazione, le diverse cellule del MIC saranno coltivate in presenza o assenza di questi estratti al fine di valutare come il melanoma influenza il MIC circostante: test di chemiotassi e quello morfologico, espressione e/o secrezione di marcatori vari tra cui citochine e fattori di crescita.

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi, immunità

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

Struttura Complessa di Dermatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia, IRCCS

Struttura Complessa di Anatomia Patologica, Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia, IRCCS

Altri enti coinvolti: Università di Modena e Reggio Emilia (Prof. Mario Luppi e Prof. Massimo Dominici)

Progetto n. 5

Titolo: Caratterizzazione molecolare della regolazione di Runx2 in cellule normali e tumorali

Descrizione:

Esiste un link fra sviluppo e tumore. La progressione tumorale richiede diversi cambiamenti dinamici che sono molto simili ai meccanismi che guidano la morfogenesi dei tessuti durante lo sviluppo embrionale. Diversi fattori che sono necessari durante l'embriogenesi sono deviati nella loro funzione durante la progressione tumorale. Il fattore di trascrizione Runx2 non è un'eccezione a questa regola. Runx2 è necessario per la formazione e il mantenimento del tessuto scheletrico e per la morfogenesi di altri organi. Nei tumori, Runx2 è stato associato a con la progressione tumorale e con i processi di metastatizzazione. Come altri fattori di trascrizione, Runx2 è stato descritto come un regolatore fondamentale di numerosi processi cellulari quali la proliferazione, la regolazione del ciclo cellulare, l'apoptosi, il differenziamento, l'invasività e la metastatizzazione. Tuttavia, Runx2 può svolgere funzioni opposte in questi processi a seconda del tipo cellulare. Recentemente abbiamo dimostrato che Runx2 è finemente regolato a livello trascrizionale in cellule di tumore tiroideo. Tuttavia il controllo trascrizionale sembra essere non sufficiente per spiegare la complessità di funzione di Runx2 nelle cellule tumorali. È stato dimostrato che altri meccanismi di controllo post-trascrizionali quali splicing alternativo, modificazioni post-traduzionali e partners cellulo-specifici controllano Runx2 in cellule non-tumorali, mentre l'impatto di questi meccanismi di regolazione non sono mai stati analizzati nell'ambito della biologia dei tumori. La caratterizzazione dei meccanismi molecolari che controllano l'attività di Runx2 è un passaggio obbligato per comprendere a pieno la sua funzione nella progressione tumorale.

Con questo progetto ci proponiamo di investigare i meccanismi molecolari che controllano la funzione di Runx2 specificamente nelle cellule tumorali. Il progetto si articola in 3 parti e si propone di analizzare come lo splicing alternativo (fase 1), le modificazioni post-traduzionali (fase 2) e l'esistenza di partners cellulo-specifici (fase 3) controllano la funzione di Runx2 specificatamente nelle cellule di tumore. Per condurre questa analisi utilizzeremo una combinazione di approcci in vitro ed in vivo per analizzare e confrontare i meccanismi di regolazione che controllano Runx2 in cellule normali e cellule tumorali. La rilevanza funzionale di questi meccanismi sarà analizzata mediante saggi funzionali. Due modelli di tumore saranno analizzati: il tumore della tiroide ed il tumore della mammella. Questo in quanto Runx2 è stato proposto come mediatore fondamentale di aggressività in entrambe le patologie. A dispetto delle differenze cliniche e patologiche di questi due tipi di tumore Runx2 potrebbe svolgere la stessa funzione in entrambi i tumori.

L'obiettivo finale di questo progetto è quello di caratterizzare il complicato intreccio di determinanti molecolari che controllano la differente funzione di Runx2 nelle cellule normali e in quelle tumorali. I risultati che saranno generati potrebbero essere di estrema rilevanza per definire il ruolo preciso di Runx2 nel mediare la progressione tumorale e potrebbero fornire nuovi dettagli di quei meccanismi molecolari che controllano l'aggressività dei tumori della tiroide e della mammella. Questi aspetti potrebbero dimostrarsi estremamente utili nel disegnare i più adeguati approcci terapeutici per contrastare la funzione pro-metastatica di Runx2 nei tumori.

Responsabile: Dr.ssa Alessia Ciarrocchi

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Runx2, Regolazione della Trascrizione, Tumori della Tiroide, Tumori della Mammella

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013 è prevista l'attivazione del progetto e la raccolta dei campioni tumorali necessari per l'analisi. In particolare sarà attivata la fase 1 di analisi delle differenti isoforme di splicing del gene Runx2 in campioni di tiroide e mammella. Inoltre, verranno poste le basi per la realizzazione degli esperimenti funzionali delle fasi 1, 2 e 3 attraverso la costruzione di sistemi cellulari (derivazione di cloni stabili inducibili) e molecolari (costrutti e plasmidi) utilizzati nel corso degli anni successivi.

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi, immunità

Altre strutture dell'istituto coinvolte: S.C. Anatomia Patologica

Altri enti coinvolti: //

Progetto 6

Titolo: I biomarkers nell'esalato condensato (EBC) per la diagnosi ed il follow-up della malattie pancreatiche

Descrizione:

Nell'anno 2008 nella provincia di Reggio Emilia 99 persone si sono ammalate di tumore pancreatico (48 maschi e 51 femmine) e ne sono morte 87 (42 maschi e 45 femmine). I tumori del pancreas, benché rari, presentano il più alto tasso di letalità rispetto a tutte le altre malattie neoplastiche, tanto da essere indicato fra i sette tumori a prognosi peggiore e conquistando il "primato" con il 5,2% di sopravvivenza a 5 anni.

La causa della prognosi infausta di questo tumore è la mancanza di segni/sintomi precoci e la comparsa di una sintomatologia aspecifica che rende molto complessa la diagnosi, fatta molto spesso quando la malattia è in una fase già avanzata (spesso inoperabile) nonostante l'utilizzo delle tecnologie diagnostiche più avanzate (Tac, RMN, ERCP e relative biopsia) di cui disponiamo. L'anticipazione diagnostica è un'importante strategia al fine di migliorare l'outcome.

Ad oggi, non esistono test di screening che permettono di diagnosticare il cancro pancreatico in soggetti asintomatici. La determinazione del biomarcatore CA19-9 ha una modesta efficacia diagnostica nei soggetti sintomatici e addirittura inefficace nello screening degli asintomatici come anche altri biomarcatori sierici (TPA/TPS, MIC-1, IGFBP-1, haptoglobin, SAA, TIMP-1, OPN, HE4, HGAL).

Dallo studio della letteratura è emerso che alcuni cani di razza Labrador dopo un adeguato addestramento sono stati capaci identificare le sostanze volatili cancro specifiche in vari campioni (esalato, urine, feci acquose, ecc) prelevate da pazienti con diverse patologie oncologiche (cancro del colon-retto, esofago, polmone, stomaco, mammella, fegato, prostata, utero, ovaia e vescica). In questi studi, i cani venivano sempre messi di fronte sia ai casi che ai controlli osservando un'ottima capacità discriminativa fra i due.

Lo studio è stato progettato come un trial clinico non randomizzato prospettico. Il numero di soggetti arruolati sono in tutto 240 di cui 120 pazienti con carcinoma pancreatico (con conferma citologica/istologica) e 120 soggetti senza tumore al pancreas, ma con patologia pancreatica benigna che saranno sottoposti a ultrasonografia endoscopica presso la S.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva dell'ASMN-IRCCS di Reggio Emilia.

Il reclutamento di ciascun paziente in questo studio si baserà sulla loro storia clinica, esame fisico, esame della documentazione clinica e l'eventuale integrazione con altre indagini non oggetto del presente studio (ad esempio, prove di laboratorio, ecografia addominale, EUS-FNA, TC, RMN, PET), tutte queste variabili saranno codificate e registrate in un apposito database.

I soggetti con una delle seguenti caratteristiche saranno esclusi da questo studio:

- ✓ non in grado di sottoscrivere il consenso
- ✓ gravidanza o allattamento
- ✓ età <18 anni
- ✓ fumatori
- ✓ i pazienti sottoposti a chemioterapia o la chirurgia neoadiuvante/adiuvante

L'esalato condensato verrà ottenuto mediante raccolta e successiva condensazione del respiro attraverso l'impiego dello strumento TURBODECCS 09.

La presenza di nuovi biomarcatori verrà determinata mediante tecniche di spettrometria di massa in associazione a tecniche analitiche separative quali la cromatografia liquida. Le informazioni relative ai soggetti arruolati nello studio (dati personali, storia clinica, dati clinici e follow-up) verranno codificate e registrate in un database specifico insieme con i risultati ottenuti dalle analisi di EBC.

In questa fase dello studio, i risultati dell'analisi EBC non influenzeranno il percorso diagnostico e terapeutico usuale per paziente arruolato.

Obiettivo primario

Identificare eventuali biomarcatori presenti nell'esalato che possano consentire di diagnosticare la patologia neoplastica pancreatico (sarebbe auspicabile anche analizzare la quantità di biomarcatore e correlare il dato quantitativo di quest'ultimo con lo stadio della neoplasia).

Obiettivi secondari

1. Sviluppare un test diagnostico per la determinazione simultanea di un pannello di marcatori ottimizzando i parametri di specificità (~90%) e sensibilità (~85%)
2. Verificare l'esistenza di nuovi potenziali biomarcatori in due differenti matrici biologiche: l'esalato condensato e il siero umano e valutarne le eventuali differenze
3. Verificare l'esistenza di differenze nei diversi istotipi, grading e stadio.

Responsabile: Dr Romano Sassatelli

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Esalato condensato, neoplasia pancreas, proteomica, diagnosi, biomarkers, spettrometria di massa, cromatografia liquida

Area interesse: Diagnostica /Prevenzione

Tipologia progetto: Epidemiologico sperimentale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Arruolamento dei pazienti e analisi dei campioni di esalato per identificare la presenza di nuovi biomarcatori mediante tecniche di spettrometria di massa in associazione a tecniche analitiche separative quali la cromatografia liquida.

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi e immunità

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

GemibLab di Parma

Progetto 7

Titolo: Infiammazione e cellule vascolari

Descrizione:

L'infiammazione è un meccanismo di difesa dell'organismo atto a preservare l'integrità del tessuto e a favorire la riparazione di un danno. Questo fenomeno è anche strettamente legato alla formazione di tumori: i processi infiammatori possono sostenere la nascita e la crescita di cellule neoplastiche e modificarne l'aggressività. Oltre all'infiammazione, al processo di formazione neoplastica si associa l'attivazione/inibizione della risposta immunitaria, che si osserva anche nell'arterite a cellule giganti, oggetto dello studio.

La arterite a cellule giganti è una malattia infiammatoria autoimmune che interessa le arterie di larghe e medie dimensioni, soprattutto i rami dell'aorta prossimale e in particolare le arterie temporali. Queste connessioni tra la patologia in oggetto e quella oncologica rendono l'arterite a cellule giganti un valido modello di studio per approfondire le conoscenze in campo infiammatorio ed immunitario.

L'arterite a cellule giganti è la più frequente delle vasculiti, con un tasso di incidenza di 20 o più per 100.000 persone di età superiore ai 50 anni. La diagnosi precoce è necessaria perché la malattia può progredire rapidamente portando a perdita della vista e a fenomeni ischemici. La diagnosi si basa sulla biopsia dell'arteria temporale e sull'esame istologico perché, ad oggi, non sono stati identificati marcatori di laboratorio né particolari segni o sintomi specifici. Da notare però che una biopsia temporale positiva conferma la diagnosi ma una biopsia negativa non la esclude perché l'infiammazione è discontinua. La presenza di tre o più criteri di classificazione proposti dall'American College of Rheumatology: età di insorgenza di 50 anni o più, cefalea di nuova comparsa, alterazioni obiettive dell'arteria temporale, elevata VES, aspetti patologici alla biopsia dell'arteria temporale ha una sensibilità del 93,5% e ha una specificità del 91,2% per differenziare tale vasculite dalle altre vasculiti. Specie nei pazienti anziani le manifestazioni sistemiche dell'arterite temporale come febbre, astenia e anoressia, calo ponderale, malessere, e mialgie, possono far sospettare una malattia infettiva o neoplastica (Salvarani C et al., Nature Reviews Rheumatology 2012, 8: 509).

La terapia steroidea è la terapia di scelta per i pazienti con arterite a cellule giganti. La durata e la risposta alla terapia steroidea sono variabili e non prevedibili a priori. La maggior parte dei pazienti può sospendere lo steroide dopo 1-2 anni di terapia. Alcuni pazienti hanno però una malattia recidivante e necessitano di basse dosi di steroidi per periodi di tempo più prolungati, anche anni, e possono andare incontro a vari effetti collaterali della terapia.

Non sono noti i meccanismi eziologici della arterite a cellule giganti. Le cellule dendritiche situate nella parete vasale hanno un ruolo chiave nell'innescare la reazione infiammatoria vascolare. Tali cellule vengono attivate da stimoli a tutt'oggi sconosciuti, iniziano a produrre chemochine che richiamano cellule T CD4+ nella parete del vaso attraverso i vasa vasorum. Le cellule T CD4+ vengono attivate e nella parete del vaso sono sottoposte ad espansione clonale e iniziano a produrre citochine tra cui interferon- γ e interleuchina (IL)-17 che modulano l'attivazione, il differenziamento e le funzioni dei macrofagi. A livello dell'avventizia del vaso i macrofagi producono IL-1 e IL-6, mentre nella media liberano metallo-proteinasi e reattivi intermedi dell'ossigeno. Questi mediatori dell'infiammazione portano alla frammentazione della lamina elastica interna e inducono meccanismi di riparazione del danno tissutale, principalmente iperplasia intimale e

neoangiogenesi, che sono regolati dal fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e dal fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) (Salvarani C et al., 2012).

Nel presente studio valuteremo il potenziale diagnostico, prognostico e terapeutico nell'arterite a cellule giganti dei microRNA, delle proteine della famiglia CCN e del pathway di Nuclear factor (NF)-kB.

I microRNA (miRNA) sono RNA corti, di lunghezza di circa 22 nucleotidi. I miRNA non codificano proteine ma regolano l'espressione genica mediante inibizione post-trascrizionale. Recenti ricerche hanno evidenziato un ruolo di rilievo dei miRNA nella regolazione delle risposte immunitarie di tipo adattativo e innato e nella regolazione dei networks infiammatori in vari tipi di cellule e tessuti. Ad esempio i miRNA sembrano rivestire un ruolo chiave nell'artrite reumatoide e nell'osteoartrite mentre, ad oggi, il loro ruolo nelle vasculiti sistemiche è sconosciuto. Esperimenti preliminari ottenuti in collaborazione con il Laboratorio di Biologia Molecolare dell'Arcispedale Santa Maria Nuova mediante una tecnologia high throughput di miRNA-microarray hanno permesso di identificare 10 miRNA espressi in modo differenziale e statisticamente significativo tra arterie temporali con arterite a cellule giganti e arterie temporali di controllo: 9 miRNA iperespressi miR-146b-5p, miR-155, miR-146a, miR-150, miR-3652, miR-885-3p, miR-299-5p, miR-432, miR-21 e 1 miRNA down-regolato: miR-4328. Questo progetto si propone di caratterizzare tali miRNA ed eventualmente altri miRNA selezionati dalla letteratura.

La famiglia delle proteine CCN comprende 6 proteine con una struttura multimodulare conservata: CYR61 (cysteine-rich 61)/CCN1, CTGF (connective tissue growth factor)/CCN2, NOV (nephroblastoma overexpressed)/CCN3, WISP-1/CCN4, WISP-2/CCN5, WISP-3/CCN6 (Wnt-inducible secreted proteins) coinvolte nella regolazione di adesione, migrazione, proliferazione, differenziamento, sopravvivenza in un modo dipendente dal tipo cellulare. Ad esempio CCN1 e CCN2 possono indurre l'adesione di monociti e macrofagi attivati e la migrazione delle PBMC. CCN2 può regolare la proliferazione delle cellule muscolari lisce, come conseguenza potrebbe essere coinvolto nella iperplasia intimale. L'espressione delle proteine CCN è regolata da citochine. Reciprocamente le proteine CCN possono regolare la produzione di citochine e chemochine quali TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, MCP1, MIP1 α , MCP3, GRO α /beta e IP10. Recentemente è stato proposto che le proteine della famiglia CCN possano avere un ruolo in processi infiammatori quali l'aterosclerosi, l'artrite reumatoide, la fibrosi renale e in malattie neuro infiammatorie (Kular L et al., 2011). Il loro ruolo nelle vasculiti e nella arterite a cellule giganti è a tutt'oggi sconosciuto.

L'attivazione dei fattori di trascrizione della famiglia NF-kB gioca un ruolo chiave nell'infiammazione e rappresenta uno dei pathway coinvolti nell'acquisizione del fenotipo secretorio associato con la senescenza (SAPS, Senescence-Associated Secretory Phenotype). Il suo ruolo nella arterite a cellule giganti è sconosciuto.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

1. Identificare nuovi marcatori espressi in modo differenziale tra campioni di arteria temporale di pazienti con arterite a cellule giganti rispetto a pazienti con biopsia negativa.
2. Valutare se tali marcatori siano parimenti espressi in modo differenziale nei leucociti e nelle PBMC e nel siero e/o plasma di tali pazienti. Questo permetterà di determinare se l'analisi della loro espressione possa essere utile per la diagnosi differenziale in particolare avvalendosi di campioni biologici che possono essere ottenuti con procedure meno invasive rispetto alla biopsia dell'arteria temporale.

3. Determinare se l'analisi dell'espressione di tali marcatori possa avere una valenza prognostica ovvero se possa identificare i pazienti con malattia particolarmente grave (recidivante e/o con cecità) che necessitano un approccio terapeutico più aggressivo.

4. Identificare il ruolo di miRNA, delle proteine della famiglia CCN e di NF-kB nella patogenesi della arterite a cellule giganti per determinare se possano diventare potenziali strumenti terapeutici.

DISEGNO SPERIMENTALE

Verranno inclusi nello studio pazienti che eseguiranno una biopsia della arteria temporale presso l'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia per sospetta arterite temporale. I casi saranno rappresentati dai pazienti con evidenza istologica di arterite temporale. I controlli saranno rappresentati da pazienti con polimialgia reumatica isolata con biopsia negativa e assenza delle manifestazioni cliniche di arterite temporale e da pazienti con biopsia negativa e il cui follow-up temporale escluderà una diagnosi di vasculite.

Verranno analizzate biopsie di arteria temporale, campioni di siero e/o plasma, cellule mononucleate e polimorfonucleate del sangue periferico per l'espressione di miRNA, delle proteine CCN e per l'attivazione del pathway di NF-kB.

Responsabile: Dr Carlo Salvarani

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: arterite a cellule giganti, patologie autoimmuni, miRNA, biomarker, CCN proteins, NF-kB

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Il progetto è stato approvato dal Comitato Etico Provinciale in data 17/09/2012. Ad oggi sono stati raccolti campioni da 25 pazienti.

1. Si verificherà mediante real-time PCR l'espressione dei miRNA emersi dalla precedente analisi con microarray e delle proteine CCN in biopsie di arterie temporali di pazienti con arterite a cellule giganti e soggetti di controllo
2. Si determinerà quali cellule esprimono i miRNA nei campioni biotipici mediante ISH
3. Si valuterà l'espressione dei miRNA e delle proteine CCN in campioni di PBMC, PMN e plasma/siero
4. Si valuterà l'attivazione del pathway di NF-kB mediante ELISA in lisati ottenuti da biopsie di arteria temporale

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi e immunità

Altre strutture dell'istituto coinvolte: S.S. Autoimmunità, Allergologia e Biotecnologie Innovative

Altri enti coinvolti: //

Progetto 8

Titolo: Nuovi pathway immunologici coinvolti nelle patologie dei vasi sanguigni

Descrizione:

La risposta immunitaria è l'attivazione di meccanismi di risposta di tipo specifico o aspecifico, contro un antigene entrato in contatto con l'organismo, che si attiva in diversi tipi di patologie, tra cui quelle oncologiche, quelle autoimmuni e quelle infiammatorie. Questo progetto studierà le vasculiti dei grandi vasi (l'arterite gigante-cellulare (GCA) e l'arterite di Takayasu (TAK)) che mostrano un forte coinvolgimento della componente immunitaria. Questo studio porterà all'identificazione di nuovi pathway immunitari che potrebbero essere coinvolti non solo nelle patologie autoimmuni, ma anche patologie oncologiche.

La GCA e la TAK sono vasculiti sistemiche primarie che coinvolgono vasi di medio e grande calibro classificate dall'American College of Rheumatology (ACR) come entità nosologiche distinte. L'età è un elemento compreso nei criteri classificativi dell'ACR, che includono un'età minore o uguale a 40 anni negli item utilizzati per classificare l'arterite di Takayasu, e un'età maggiore o uguale a 50 anni in quelli utilizzati per classificare la GCA.

L'interessamento dell'aorta e delle sue maggiori branche è caratteristico della TAK, mentre nella GCA sono tipicamente affette le branche extracraniche dell'arteria carotide esterna. Tuttavia, in un consistente numero di casi, c'è una significativa sovrapposizione nel pattern dei grandi vasi coinvolti nella TAK e GCA.

I glucocorticoidi rappresentano il trattamento di elezione di entrambe le patologie ma i pazienti con TAK hanno un alto tasso di riattivazioni o recidive quando i glucocorticoidi vengono scalati o sospesi, rispettivamente. Al contrario, molti pazienti con GCA possono essere gestiti efficacemente anche solo con i glucocorticoidi.

Nonostante le differenze, GCA e TAK sono molto simili in vari aspetti. Entrambe le patologie sono caratterizzate istologicamente da un infiltrato cellulare granulomatoso linfo-monocitario, sebbene i granulomi possano essere assenti in un consistente numero di casi. Inoltre, TAK e GCA sembrano essere mediati da molecole infiammatorie simili, che includono l'interleuchina-1 (IL-1), l'interleuchina-6 (IL-6), il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), l'interferon- γ (IFN- γ) e l'interleuchina-2 (IL-2). Pertanto, GCA e TAK sembrano essere patologie strettamente correlate, rappresentanti i due estremi di uno stesso spettro patologico. L'età e probabilmente altri fattori possono modulare le differenze nell'espressione fenotipica di tali malattie.

Le indagini di laboratorio per il monitoraggio di queste patologie si basano prevalentemente su gli indici di flogosi generici quali VES e PCR. Tuttavia, tali esami hanno limiti sia di specificità che di sensibilità rispetto a metodiche molto sensibili di imaging metabolico quale la PET/CT. Vi è quindi l'esigenza di parametri laboratoristici più sensibili e più specifici per monitorare il decorso clinico inclusa la risposta alla terapia e come guida delle decisioni terapeutiche.

Le analisi verteranno sui linfociti Th17, sulle cellule NK e $\square\square$ in pazienti in fase attiva rispetto a pazienti in remissione. Inoltre verrà valutata la produzione di un ampio pannello di citochine con particolare attenzione all'interleuchina-6.

Studi recenti hanno evidenziato variazioni significative della produzione della citochina pro-infiammatoria interleuchina-6 (IL-6) in varie patologie autoimmuni. Agenti capaci di inibire l'IL-6 o i suoi recettori si sono mostrati molto promettenti in diversi trials clinici: ne è il paradigma l'anticorpo bloccante il recettore dell'IL-6 Tocilizumab che si è dimostrato efficace in pazienti con vasculite dei grandi vasi compresa l'arterite di Takayasu. La concentrazione sierica di IL-6 è significativamente più elevata nei soggetti con malattia di Takayasu rispetto a controlli sani e negli stessi pazienti si riscontra un'alta espressione di IL-6 a livello del tessuto aortico, candidando tale citochina e i suoi recettori come un potenziale target per il monitoraggio

della malattia. I livelli di IL-6 sono aumentati anche in pazienti con GCA: è stata riscontrata l'espressione di IL-6 e IL-1 β nel 60-80% dei monociti circolanti di pazienti con GCA non trattati. Infine la produzione di IL-6 è stata anche ritrovata nelle biopsie di arterie temporali di pazienti con GCA.

L'IL-6, in sinergia con il TGF- β , determina la maturazione di una particolare classe di linfociti T helper definiti Th17. Tali linfociti producono IL-17, che a sua volta determina il rilascio di citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-6 e IL-8), la modulazione positiva di molecole MHC e di adesione intercellulare e infine di chemokine che richiamano monociti e neutrofilii nelle sedi di flogosi, alterazioni che si riscontrano nelle patologie malattie autoimmuni. Nell'uomo, la frequenza dei linfociti Th17 e livelli serici di IL-17 correlano sia con l'insorgenza che con l'attività di malattia in diverse patologie autoimmuni quali sclerosi multipla ed artrite reumatoide. Le cellule Th1 e Th17 sono presenti nelle arterie temporali infiammate dei pazienti con GCA. Le cellule Th17 scompaiono quasi completamente dopo l'inizio della terapia con glucocorticoidi, mentre le cellule Th1 persistono quasi senza variazioni. Inoltre, nel sangue periferico di pazienti con GCA non trattati è stato riscontrato un aumento di 8 volte nella frequenza dei Th17, che si normalizzavano dopo la terapia. Nulla si conosce a riguardo nel contesto dell'arterite di Takayasu.

Nel tessuto aortico di pazienti con TAK è stata documentata una elevata espressione di MICA (MHC class I chain-related A antigen) riconosciuto dai recettori NKG2D presenti sulle cellule NK, CTL e cellule T che infiltrano la parete vascolare. Ad oggi non esistono dati in merito alla frequenza delle cellule NK e dei linfociti in circolo.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- A) Identificare marcatori che correlino con gli score clinici globali di attività di malattia (indici di Kerr e ITAS) e/o con lo score di attività della PET/CT in pazienti con arterite dei grandi vasi.
- B) Valutare la variazione di tali parametri in risposta alla terapia.
- C) Identificare nuovi pathway immunologici significativamente alterati nei soggetti con vasculite dei grandi vasi che potrebbero avere un ruolo patogenetico.

DISEGNO SPERIMENTALE

Verranno inclusi nello studio pazienti affetti da arterite dei grandi vasi. Verranno prelevati e conservati campioni di siero, plasma e PBMC. I pazienti da reclutare dovranno soddisfare i criteri classificativi dell'American College of Rheumatology per arterite di Takayasu e arterite gigante-cellulare. La malattia di Takayasu e la GCA verranno definite attive (sia che si tratti di malattia di nuova insorgenza che di recidiva di malattia) in presenza di almeno due delle seguenti voci:

- 1) positività alla PET/CT di almeno 2 segmenti vascolari con un grado ≥ 2 sulla scala 0-3 di Walter,
- 2) evidenza di peggioramento di lesione vascolare pre-esistente o comparsa di nuova lesione vascolare, sintomatica o meno, dimostrata da una metodica di imaging vascolare (Eco-Doppler, angio-TAC, angio-RMN, angiografia digitale),
- 3) aumento di VES (in base al valore di riferimento del laboratorio) e/o di PCR (≥ 1 mg/dl),
- 4) presenza di manifestazioni sistemiche, carotidinia e/o artralgie non dovute ad altra causa.

Alcuni pazienti saranno studiati longitudinalmente. Verrà analizzata la produzione di un ampio pannello di citochine e definito l'immunofenotipo delle PBMC di pazienti in fase attiva rispetto a pazienti in remissione.

Responsabile: Dr Carlo Salvarani

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, patologie autoimmuni, Th17, IL-6, NK cells, biomarker

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Il progetto è stato approvato dal Comitato Etico Provinciale in data 17/10/2011. Ad oggi sono stati raccolti campioni da 50 pazienti.

I livelli serici di IL-6, recettore solubile di IL-6 e di un vasto pannello di citochine saranno valutati sui campioni di siero tramite saggi ELISA e Mulpilex-bead assays (Bio-Plex assay, Bio-Rad). Mediante citofluorimetria verrà definita la percentuale di cellule Th17, NK e T $\square\square$ nelle PBMC. Verrà inoltre definita la produzione intracellulare di IL-6, IL-17A, IL-21 e IFN-gamma nelle PBMC sia ex vivo che dopo stimolo aspecifico ottenuto con PMA (Phorbol myristate acetate) e Ionomicina o con anticorpi anti-CD3 e anti-CD28.

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi e immunità

Altre strutture dell'istituto coinvolte: S.S. Autoimmunità, Allergologia e Biotecnologie Innovative

Altri enti coinvolti: //

Progetto 9

Titolo: Caratterizzazione di molecole antitumorali derivate dal resveratrolo in modelli sperimentali di linfoma non-Hodgkin

Descrizione:

I linfomi non-Hodgkin (LNH) rappresentano la grande maggioranza dei linfomi diagnosticati nei paesi occidentali (circa 7-8casi/100.000 anno). Sono neoplasie eterogenee che originano, nel 90% dei casi, dalla trasformazione maligna di linfociti B. Tra questi, il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) è il linfoma più frequente (30% del totale di LNH diagnosticati).

Le terapie di prima linea per il DLBCL, dal decorso spesso aggressivo, consistono nel trattamento con l'anticorpo chimerico monoclonale Rituximab associato alla polichemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone). Le problematiche associate alle terapie attualmente in uso consistono nelle tossicità, anche tardive, dovute all'utilizzo dei chemioterapici convenzionali. Un altro aspetto da tenere in considerazione è rappresentato dall'insorgenza delle resistenze ai farmaci, sia convenzionali che al Rituximab. Inoltre, la comparsa di recidive e neoplasie secondarie è attualmente un evento che si verifica nel 40% dei casi di LNH e che riduce significativamente l'efficacia delle terapie attualmente utilizzate. Alcune molecole con proprietà anti-tumorali e chemiopreventive come la fitoalessina Resveratrolo (3,5,4'-trihydroxystilbene) (RSV) si prestano alla progettazione di nuovi agenti con migliorate proprietà farmacologiche. Recentemente, composti derivati dalla metossilazione dello scheletro del RSV hanno dimostrato di possedere forti proprietà antiproliferative in cellule tumorali umane colon e di mammella.

Dal momento che poco si conosce in merito all'azione di RSV nel DLBCL e quasi nulla è disponibile in letteratura riguardo ai suoi derivati metossilati nel DLBCL, gli scopi di questo progetto di ricerca sono:

- 1) Valutare l'efficacia del RSV e di alcuni dei suoi derivati metossilati e saggiare i loro effetti antiproliferativi in linee cellulari di DLBCL.
- 2) -Determinare le principali pathways attraverso cui i potenziali nuovi farmaci esercitano la loro azione e verificare se RSV e i suoi derivati metossilati agiscono sulle stesse pathways o su pathways differenti.
- 3) Identificare alcuni dei bersagli chiave coinvolti nei meccanismi molecolari attivati dal trattamento con RSV e con i derivati metossilati e valutare se tali bersagli possano svolgere un ruolo nella patogenesi del DLBCL.

Una serie di risultati preliminari è stata ottenuta nel nostro laboratorio. Abbiamo infatti caratterizzato i composti MC40 (4'-hydroxy-4-*trans*-methoxystilbene) MC43 (4'-hydroxy-3,5-*trans*-dimethoxystilbene) e MC149 (3,4'-*trans*-dimethoxystilbene) nella linea cellulare Toledo (Germinal Center -DLBCL). Tali molecole sono composti di nuova sintesi e derivano dalla metossilazione dello scheletro del RSV.

Gli esperimenti effettuati con RSV ed i derivati metossilati nella linea cellulare Toledo hanno evidenziato un'attività antiproliferativa dose-dipendente di RSV, MC40, MC43. Dopo 48h di incubazione, è stato calcolato un IC₅₀ di 11,6µM per RSV; 0,9µM per MC40 e 5,2µM per MC43. Mentre a livello morfologico i derivati inducono solamente modesti cambiamenti, gli effetti osservati sul ciclo cellulare, dopo 48h di incubazione, sono evidenti; in particolare il derivato mono-metossilato MC40 determina le stesse alterazioni indotte da RSV, ma a concentrazioni più basse.

In seguito al trattamento con dosi crescenti di RSV, MC40 o MC43 per 48h, le Toledo mostrano un aumento della positività dose-dipendente all'AnnexinaV/Ioduro di Propido (AnnV/PI) (indicativa dell'instaurarsi dell'apoptosi). E' interessante notare come le molecole testate non abbiano effetti tossici, come dimostrato dalla negatività per la colorazione per il PI (indice di assenza di necrosi). Le indagini di microscopia a fluorescenza con DAPI hanno inoltre mostrato che tali derivati non inducono poliploidia nelle cellule bersaglio.

L'apoptosi mediata da RSV e da MC40 comporta l'attivazione della caspasi 3. L'utilizzo di un inibitore specifico Ac-DEVD-CHO ripristina la vitalità cellulare e riduce la percentuale di cellule positive all'AnnV/PI confermando il coinvolgimento della caspasi-3 nel meccanismo di morte innescata da RSV ed MC40.

Publicazioni:

1. Frazzi R, Valli R., Tamagnini I., Casali B., Latruffe N., Merli F. Resveratrol-mediated apoptosis of hodgkin lymphoma cells involves SIRT1 inhibition and FOXO3a hyperacetylation. Int J Cancer. 2013; Mar 1;132(5):1013-21. Epub 2012 Aug 7

Abstract a congressi:

1. Frazzi R, Fragliasso V, Chalal M, Vervandier-Fasseir D, Delmas D, Meunier P, Latruffe N, Casali B, Merli F. "Methylated-resveratrol derivatives display different IC50 and cause different cellular responses in comparison with trans-resveratrol on lymphoma cell lines". Biomedical Paper. Vol 156, Supplement 1, June 2012.

Responsabile: Dr Raffaele Frazzi

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: Linfoma Non-Hodgkin, Resveratrolo e derivati metossilati, apoptosi

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: Gr.A.D.E. Onlus

Attività previste nel corso del 2013:

Nel corso del 2013 prevediamo di :

1. Determinare i livelli proteici delle caspasi 3, 8 e 9 nella linea cellulare Toledo trattata con dosi crescenti RSV o MC40, per 24h e 48h, per indagare se ci sia l'attivazione della via intrinseca o della via estrinseca dell'apoptosi.
2. Valutare la localizzazione del citocromo c nella linea cellulare Toledo trattata con RSV o MC40, per 12h, 24h o 48h, per valutare se ci sia il rilascio del citocromo c dai mitocondriale al citosol.
3. Approfondire lo studio sull'attività antiproliferativa, pro-apoptotica di RSV e dei composti metossilati e il coinvolgimento delle caspasi 3, 8, 9 in altre linee cellulari di DLBCL. È nostro interesse investigare

linee cellulari derivate da Germinal Center (GC)-DLBCL e linee cellulari derivate da Activated B-Cell (ABC)-DLBCL al fine di evidenziare le differenze tra questi due sottotipi.

4. Caratterizzare i principali pathways attraverso cui i potenziali nuovi farmaci agiscono nei modelli cellulari citati mediante:

- L' esecuzione dell'analisi dei profili di espressione genica in un pannello di linee cellulari trattate
- La messa a punto di un sistema di silenziamento genico di alcuni dei bersagli chiave coinvolti nei meccanismi molecolari attivati dal trattamento con RSV e con i derivati metossilati.

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi, immunità

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

Laboratorio di Biologia Molecolare

Altri enti coinvolti:

1. Laboratorio di Biochimica (Bio-PeroxIL) INSERM IFR 100, Università di Burgundy, Dijon, France
2. Centro di Medicina Rigenerativa S.Ferrari, Università di Modena e Reggio Emilia

Progetto 10

Titolo: Studio osservazionale retrospettivo per la rilevazione delle tossicità a lungo termine in pazienti con Linfoma di Hodgkin trattati in centri oncoematologici in Italia nel periodo 2000-2007. (LongTermHD)

Descrizione:

Il Linfoma di Hodgkin (LH) rappresenta una delle neoplasie più frequenti tra i giovani e negli ultimi decenni è diventato una malattia altamente curabile. Attualmente più della metà dei pazienti con LH guariscono con una probabilità che raggiunge il 90% nei pazienti in stadio precoce e con fattori prognostici favorevoli. In tale ottica le tossicità dei trattamenti e il loro effetto a lungo termine sulla qualità di vita dei pazienti assumono un'importanza fondamentale. I dati disponibili su serie storiche di pazienti con LH dimostrano come, se nei primi 10 anni dalla diagnosi di LH la progressione del linfoma rappresenta la principale causa di morte, nel periodo successivo le principali cause di morte sono rappresentate dai secondi tumori e dalle malattie cardio-vascolari, entrambi riconducibili ai trattamenti oncologici somministrati. Inoltre i pazienti con LH sottoposti a trattamento sistemico presentano un rischio aumentato di sviluppare tossicità a lungo termine che includono le malattie polmonari, le malattie aterosclerotiche non-coronariche e le disfunzioni endocrine come ipotiroidismo e la riduzione della fertilità.

Lo studio degli effetti a lungo termine mediante l'aggiornamento di casistiche retrospettive è fondamentale per completare la valutazione dell'efficacia dei trattamenti oncologici usati nei pazienti con LH, per stimare il rischio di "overtreatment" e identificare ulteriori possibilità di miglioramento delle terapie.

Obiettivo di questo progetto è quello di descrivere gli eventi tempo-dipendenti di tossicità e di efficacia di un'ampia casistica di pazienti con LH diagnosticati e trattati a partire dal 1/1/2000 con regimi chemioterapici (ABVD, BEACOPP, COPPEBVCAD, STANFORD V) con o senza radioterapia.

Il progetto si configura come uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico di rilevazione degli eventi di tossicità tardivi in soggetti trattati per Linfoma di Hodgkin nel periodo 2000-2007 in centri oncoematologici in Italia.

Gli eventi tardivi sono così definiti:

- Secondo tumore: saranno considerati secondi tumori tutte le diagnosi di malattia tumorale maligna poste in data successiva al completamento della terapia di prima linea per il linfoma di Hodgkin. Saranno considerati tutti gli stadi di malattia. Sono inclusi tra i secondi tumori le diagnosi di mielodisplasia e di linfoma non Hodgkin. In caso di carcinomi basocellulari o squamocellulari della cute questi saranno considerati come secondi tumori solo se vi sarà la ragionevole certezza che la lesione non era presente prima della diagnosi di linfoma. La codifica dei secondi tumori verrà effettuata secondo ICDO3
- Patologie cardiocircolatorie: ogni evento riferibile all'apparato cardiocircolatorio insorto dopo la fine della chemioterapia di nuova insorgenza e di grado severo o che abbia determinato ricovero, assunzione di farmaci, modifica di trattamento in atto.
- Patologie respiratorie: ogni evento riferibile all'apparato respiratorio di nuova insorgenza e di grado severo o che abbia determinato ricovero, assunzione di farmaci, modifica di trattamento in atto.
- Patologie endocrino-metaboliche: ogni evento riferibile all'apparato endocrino o all'assetto metabolico del paziente di nuova insorgenza e di grado severo o che abbia determinato ricovero, assunzione di farmaci, modifica di trattamento in atto.

- Altre patologie: ogni altro evento di nuova insorgenza e di grado severo o che abbia determinato ricovero, assunzione di farmaci, modifica di trattamento in atto.

Non verranno considerati come eventi tardivi gli eventi di qualsiasi natura avvenuti in corso di chemioterapie di salvataggio per recidiva di linfoma o per secondo tumore e per i quali vi sia ragionevole evidenza di una correlazione con la terapia di salvataggio stessa.

Ad eccezione dei secondi tumori ogni evento tardivo verrà definito e classificato in base alla terminologia prevista dal CTC codingsystem in uso al momento della registrazione dell'evento stesso in cartella clinica. I secondi tumori verranno classificati secondo ICDO3.

L'endpoint principale di questa analisi è il tasso globale di eventi tardivi .

Gli endpoint secondari sono:

- Tasso sintetico degli eventi tardivi per tipologia
- OverallSurvival (OS)
- Progression free survival (PFS)
- Duration of remission (DOR)
- Tasso di recidiva/progressione
- Cause di morte

La definizione di OS, PFS e DOR è quella stabilita dagli standard internazionali (Cheson 2007).

Le cause di morte dovranno essere dettagliate con indicazione del motivo finale del decesso e con ulteriore indicazione del livello di correlazione tra la causa del decesso e il linfoma (correlazione certa, correlazione probabile, possibile, improbabile, nessuna correlazione).

Questo progetto avrà una durata stimata di 12 mesi e avrà l'obiettivo di predisporre un elaborato da sottoporre a convegni nazionali e/o internazionali e una pubblicazione scientifica su una rivista internazionale peerreviewed. Verrà realizzato mediante la raccolta di dati di follow up a lungo termine dei pazienti con LH trattati nei centri oncoematologici partecipanti, per i quali è possibile recuperare anche i dati di diagnosi e di trattamento. L'obiettivo è quello di descrivere una casistica che abbia un follow-up di almeno 60 mesi. Da una valutazione preliminare si stima che potrebbero essere analizzati circa 600 pazienti registrati da circa 35-40 centri italiani.

Responsabile: Dr Francesco Merli

Anno inizio: 2013

Durata: 6 mesi per l'attivazione dei centri e la raccolta dati e 6 mesi per la stesura dell'elaborato.

Parole chiave: Linfoma di Hodgkin, tossicità tardiva

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologico osservazionale

Cofinanziatori: ASMN-IRCCS, Reggio Emilia

Attività previste nel corso del 2013:

Nel 2013 verrà sottomesso il protocollo al Comitato Etico del centro coordinatore e ai Comitati Etici dei centri partecipanti quindi inizierà la raccolta dei dati e l'elaborazione dell'informazioni raccolte, al fine di poter produrre un elaborato da pubblicare su riviste del settore.

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi e immunità

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto 11

Titolo: Blood Management Program: Appropriately della terapia trasfusionale nel periodo peri-operatorio

Descrizione:

Attualmente, presso la Struttura Sanitaria ASMN – IRCCS, si sta configurando un Percorso Assistenziale in ambito trasfusionale rivolto a pazienti sottoposti ad interventi chirurgici complessi definito Blood Management Program (BMP).

L'attuazione di questo percorso consiste nella pianificazione di attività di miglioramento della terapia trasfusionale, soprattutto nei pazienti oncologici, praticata nel periodo peri – operatorio, finalizzata a:

- correggere l'approccio trasfusionale al paziente chirurgico (soprattutto oncologico)
- ottimizzare la gestione delle classiche risorse trasfusionali (globuli rossi, plasma, piastrine)
- ottimizzare la gestione di derivati del plasma, farmaci e tecniche volte a limitare l'utilizzo di sangue omologo

Il Blood Management Program è finalizzato a predisporre la migliore gestione possibile della terapia trasfusionale seguendo il paziente in 3 diverse fasi:

- fase pre operatoria
- fase intra operatoria
- fase post operatoria

Fase pre-operatoria:

personale medico dedicato della Struttura Complessa di Medicina Trasfusionale effettua una valutazione dei pazienti 15-20 giorni prima della data fissata per l'intervento.

La valutazione include:

- una accurata anamnesi personale e familiare del paziente
- un attento riesame della documentazione clinica e uno scrupoloso controllo degli esami di laboratorio eseguiti
- la compilazione di uno specifico nomogramma teso a rivelare il possibile rischio di sanguinamento
- la possibile esecuzione di una donazione di sangue autologo (predeposito)
- la possibile applicazione, durante l'intervento - chirurgico, di emocomponenti ad uso non infusivo, ad esempio gel di piastrine o colla di fibrina, di origine omologa o autologa.

Fase intra-operatoria:

personale medico dedicato della Struttura Complessa di Medicina Trasfusionale sarà presente durante interventi chirurgici programmati in ambito ortopedico e vascolare e , in un prossimo futuro, anche in ambito oncologico.

Il ruolo del Medico Trasfusionista in sala operatoria consiste nel:

- condividere con l'anestesista la migliore terapia trasfusionale da praticare e la appropriatezza della trasfusione (transfusion trigger)
- attuare strategie di recupero intra-operatorio che consistono nella raccolta del sangue perso dal paziente durante l'intervento chirurgico, utilizzando apparecchiature specifiche e, nel caso in cui si presenti la necessità di trasfusione, nella successiva infusione del sangue stesso

- monitoraggio durante la preparazione in sala operatoria di emocomponenti ad uso non infusivo e loro successiva applicazione.

Fase post-operatoria:

personale Medico dedicato della Struttura Complessa di Medicina Trasfusionale analizza insieme ai medici di SIPO , High Care e Room Ortopedico l'andamento clinico dei pazienti nel post operatorio.

Questa analisi consiste, soprattutto nei pazienti oncologici, in:

- studio, prevenzione e correzione della anemia nel periodo post operatorio
- valutazione della appropriatezza della trasfusione (transfusion trigger) nel periodo post operatorio anche con l'utilizzo di point of care
- recupero e, se necessaria, successiva infusione di sangue raccolto con apparecchiature dedicate, nel periodo post operatorio

Obiettivi attività 2013:

L'attività che si svolgerà nell'arco nel 2013 ha l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza della terapia trasfusionale nel periodo post operatorio nei pazienti chirurgici afferenti a reparti ad alta intensità di cura

Attività triennale e obiettivi:

Estensione del Blood Management Program a pazienti presenti in Alta intensità di Cura Internistica e altri pazienti con elevata probabilità di ricorrere a terapia trasfusionale ricoverati in altre degenze.

L'estensione del BMP avrà l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza della terapia trasfusionale nei pazienti medici afferenti a reparti ad alta intensità di cura.

Responsabile: Dr Roberto Baricchi

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Blood Management, Terapia Trasfusionale, Periodo peri-operatorio

Area interesse: Organizzativa

Tipologia progetto: Tecnologie abilitanti

Cofinanziatori: Attualmente nessuno. Masimo Corp per fornitura di materiale n° 10 Radical 7 devices with SpHb& PVI technology

Attività previste nel corso del 2013:

Da un'analisi preliminare emerge che nel periodo postoperatorio il maggior numero di pazienti, anche emodinamicamente stabili, vengono trasfusi e sembra confermarsi il dato della letteratura che vede proprio tra questi pazienti i livelli massimi di inappropriatezza della terapia trasfusionale.

Questo studio vuole verificare se si può raggiungere una migliore gestione dei pazienti nel post operatorio attraverso:

- attività formativa della durata di 2 mesi, organizzata come
 - live teaching sessions in reparto (formazione sul campo)
 - resident and fellow lectures (formazione frontale)
 - consultation with prescribers
- a partire dal 3° mese, per 1 anno, sarà garantita la presenza strutturata per 4-5 giorni / settimana di un medico esperto in Medicina Trasfusionale che si occuperà, in accordo con i medici del reparto, della gestione della appropriatezza prescrittiva anche con l'utilizzo di sistemi di monitoraggio continuo non invasivo del paziente.

L'attività che si svolgerà nell'arco nel 2013 ha l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza della terapia trasfusionale nel periodo post operatorio nei pazienti chirurgici afferenti a reparti ad alta intensità di cura.

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi e immunità

Altre strutture dell'istituto attualmente coinvolte:

- SIPO
- High Care
- Room Ortopedico
- Alta intensità di Cura Internistica
- Medicina Oncologica

Altri enti coinvolti: //

Progetto 12

Titolo: L'HPV come primo test di screening nella prevenzione della cervice uterina

Descrizione:

Il test per l'individuazione del DNA dei ceppi di HPV ad alto rischio oncogenico si è dimostrato più efficace del Pap test nel ridurre l'incidenza e la mortalità del cancro della cervice uterina. Le agenzie governative e le società scientifiche stanno ora rivedendo le linee guida per introdurre l'uso del test HPV DNA come test primario nei programmi di screening organizzati. L'attenzione della ricerca è ora sulla fattibilità e sui costi di tale trasformazione.

Il test HPV DNA è meno specifico del Pap-test, questo limite rende necessario l'uso di un test di triage per ridurre l'invio di donne in colposcopia e il rischio di sovra-diagnosi. Fino ad oggi il test di triage previsto dai protocolli è il Pap-test. Con questo protocollo diverse regioni italiane hanno iniziato alcuni progetti pilota per l'introduzione del test HPV.

Recentemente è stato introdotto sul mercato un nuovo test, basato sull'espressione dell'RNA messaggero degli oncogeni E6 ed E7 di 14 ceppi ad alto rischio di HPV, che da ora chiameremo semplicemente HPV mRNA. Questo test si è dimostrato più specifico del test HPV DNA a fronte di una modesta riduzione di sensibilità per le lesioni di alto grado (CIN2+); date queste caratteristiche potrebbe essere utilizzato sia come test di triage dell'HPV DNA, sia come test primario con invio diretto in colposcopia, cioè senza ulteriori test di triage.

Al momento il follow-up dei trial e degli studi di coorte basati sul test HPV DNA ci offrono una stima accurata del rischio, quasi nullo, di avere un cancro nei 3-5 anni successivi ad un test HPV DNA, dunque vi è un consenso generale sul fatto che l'uso del test HPV DNA comporti intervalli di screening più lunghi rispetto al Pap-test, cioè di 5 anni o più. Al contrario non abbiamo alcuna stima del rischio di insorgenza di lesioni di alto grado o di cancro invasivo in donne negative al test HPV mRNA.

Il test HPV DNA può causare sovra diagnosi, con conseguente sovra trattamento, in particolare nelle donne giovani, di lesioni CIN2 e CIN3 destinate a regredire e che con il Pap-test non sarebbero state mai identificate. Un test che sia più specifico e soprattutto con una sensibilità leggermente più bassa potrebbe almeno parzialmente ridurre questo problema.

Questo studio è mirato a misurare l'accuratezza del test HPV mRNA e il suo valore negativo prospettico nei successivi 5 anni. Ulteriori obiettivi sono: misurare la potenziale riduzione della sovra diagnosi legata all'utilizzo del test HPV mRNA rispetto al test HPV DNA con invio diretto in colposcopia; misurare la riduzione di sovra diagnosi data da un triage citologico o con mRNA rispetto all'invio diretto in colposcopia delle donne HPV DNA positive.

Il disegno dello studio è di un "double testing" che si inserisce negli studi pilota sull'uso del HPV DNA già in essere in alcune regioni italiane. Per aumentare l'efficienza del disegno, tutte le donne HPV DNA positive verranno testate anche per l'HPV mRNA, mentre solo un campione di HPV DNA negative verrà testato per l'mRNA di modo da ottenere una stima della specificità. Inoltre tutte le donne HPV DNA positive e citologia negative verranno randomizzate in due bracci: uno con invio diretto in colposcopia e uno con ripetizione del test a un anno.

L'endpoint principale dello studio sarà disponibile solo 5 anni dopo la fine del reclutamento, ma risultati rilevanti relativi ai dati del baseline di accuratezza trasversale del test saranno disponibili alla fine del reclutamento e cioè entro la scadenza del presente finanziamento.

Inoltre lo studio rappresenta un contesto ottimale per validare biomarcatori: altri tipi di test E6-E7 mRNA, p16INK-4A e Ki 67 (2, 3) o l'ipermetilazione del DNA.

Responsabile: Dr Francesco Merli

Anno inizio: 2013

Durata: 36 mesi

Parole chiave: screening cervice uterina, HPV, biomarkers

Area interesse Prevenzione

Tipologia progetto Epidemiologico sperimentale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Inizio reclutamento (target 6000 donne entro 18 mesi)

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi e immunità

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Epidemiologia, centro screening AUSL, ginecologia ASMN e AUSL.

Altri enti coinvolti: Il progetto verrà condotto in 6 regioni Italiane e coinvolgerà 9 unità: Lazio (Laziosanità, ASL Roma G, Istituto Regina Elena); Toscana (Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica); Piemonte (Centro per la Prevenzione Oncologica); Veneto (ULSS 17 Este, Istituto Oncologico Veneto); Emilia Romagna (ASL e ASMN Reggio Emilia); Umbria (ASL Perugia).

Progetto 13

Titolo: Percorso di preservazione della fertilità nella donna con neoplasia mammaria

Descrizione:

Le patologie neoplastiche sono in aumento e colpiscono fasce sempre più giovani di popolazione. La probabilità di divenire un paziente lungo-sopravvive (survivor) ad un tumore è attualmente molto elevata e per alcune di queste patologie supera il 90 % dei casi come ad esempio i Linfomi ed i tumori del testicolo. Secondo il primo report dell'American Cancer Society(ACS), in collaborazione con il National Cancer Institute (NCI) recentemente reso pubblico (Giugno I 2012 www.medscape.com) si stima che, negli Stati Uniti, i sopravvissuti al cancro che ad oggi sono 13.7 milioni, diventeranno 18 milioni entro il 2022. La lunga sopravvivenza può però caratterizzarsi per una serie di patologie e disabilità destinate a determinare una "perdita di salute", fra le quali, una compromissione della capacità riproduttiva. Le dimensioni di tale fenomeno sono tutt'altro che modeste se si considera che 1 adulto su 250 arriverà a cercare di avere una gravidanza dopo aver vissuto l'esperienza del cancro. La possibile comparsa d'infertilità secondaria a trattamenti antiproliferativi e il disagio psico-sociale ad essa legato sono temi di importanza crescente, non solo in considerazione del miglioramento della prognosi nei pazienti oncologici, ma anche a causa dello spostamento in avanti dell'età alla prima gravidanza nei paesi occidentali . Negli ultimi 20 anni sono state messe a punto molteplici strategie, alcune ancora sperimentali, altre con consolidate evidenze cliniche a supporto, per "Preservare" la fertilità nei pazienti oncologici. A fronte dello straordinario progresso di conoscenze e di conferma di ipotesi di ricerca, si assiste però, sovente, in Italia come all'estero, alla difficoltà di organizzare in maniera adeguata, sicura ed efficiente le strutture che debbono essere deputate alla erogazione di tali prestazioni, con la triste conseguenza del non raggiungimento dello scopo di "guadagnare salute riproduttiva" per questi pazienti. Studi anche recenti indicano che il tema della fertilità non sempre viene trattato in maniera adeguata e che i/le pazienti vengono così privati/e della possibilità di accedere a metodiche/procedure efficaci . Il counselling riproduttivo ai giovani pazienti oncologici andrebbe proposto subito dopo la diagnosi e la successiva stadiazione della malattia oncologica, così da avere il tempo necessario per condividere le migliori strategie di preservazione della fertilità, che variano a seconda della prognosi oncologica e riproduttiva. Per realizzare questo obiettivo è necessario creare delle reti fra centri di diagnosi e cura oncologici e centri di terapia della infertilità e preservazione della fertilità. In Europa esiste già un network di 70 Centri in paesi di lingua madre tedesca (Austria Germania e Svizzera), il FertiPROTECK (<http://www.fertiprotect.eu>) costituito allo scopo di uniformare la gestione e raccogliere i dati.

Il nostro progetto si propone di sperimentare in Italia un modello di organizzazione per la "Preservazione della fertilità" in pazienti affette da neoplasia mammaria infiltrante strutturato sulla forma definita "Hub and Spoke", allocando le attività in diverse tipologie di strutture del Sistema Sanitario Italiano (Aziende Ospedaliere, IRCCS pubblici e Privati, Istituti Oncologici, Università) dove in questi anni siano già state compiute sperimentazioni di pratiche e procedure per la conservazione della fertilità. Le strutture coinvolte nel progetto sono allocate in aree diverse del territorio nazionale, per collocazione geografica, afferenza e dimensioni, ma possono rappresentare uno straordinario modello per la diffusione a tutto il territorio nazionale delle attività di Conservazione della Fertilità. In particolare si ritiene che le strutture del progetto (HUBS) debbano stabilire rapporti funzionali con altra tipologia di strutture (SPOKES) che ad esempio potrebbero essere Aziende sanitarie territoriali o Unità operative oncologiche o chirurgiche impossibilitate a realizzare progetti autonomi.

Sarà inoltre compito dell'attività progettuale stabilire un sistema, sotto forma di rete tra le HUBS per la condivisione di protocolli, linee guida, dati, la creazione di un unico database da collegare ai Registri tumori locali e nazionali per migliorare la rilevazione dei dati dello stato di salute dei pazienti lungo-sopravvissuti

Gli obiettivi del presente studio sono:

- attivare un percorso di preservazione della fertilità nella donna con neoplasia mammaria
- rendere il percorso quanto più rapido e agevole per la donna con neoplasia mammaria che desidera preservare la propria fertilità
- raccogliere i dati relativi al percorso suddetto
- valutare gli outcome della preservazione della fertilità nelle donne con neoplasia mammaria in termini sia di sicurezza oncologica che di successo riproduttivo.

Responsabile: Dr Giancarlo Bisagni

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: preservazione fertilità femminile, donne con neoplasia mammaria, chemioterapia

Area interesse: Organizzativa

Tipologia progetto: Gestionale

Cofinanziatori: //

Attività previste nel corso del 2013:

Individuare, nell'ambito della Breast Unit, le donne con prima diagnosi di neoplasia mammaria infiltrante in età fertile, candidate ad un trattamento chemioterapico e desiderose di prole e inserirle nel percorso di preservazione della fertilità presente in Istituto.

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi e immunità

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Ostetricia e Ginecologia, Chirurgia senologica, Oncologia

Altri enti coinvolti: //

Progetto 14

Titolo: La dieta nei tumori di alto grado Neuro-Oncology Diet (NODI)

Descrizione:

Il glioblastoma multiforme è la neoplasia cerebrale primitiva maligna più frequente negli adulti ed è considerata universalmente fatale. Il glioblastoma rappresenta circa il 12-15% di tutti i tumori intracranici negli adulti e il 7-9% nei bambini. Il tasso di sopravvivenza medio varia da 12 a 18 mesi con terapia standard, a 3-6 mesi senza terapia. I successi legati al trattamento del tumore con chirurgia, radioterapia, chemioterapia e corticosteroidi negli ultimi 40 anni sono stati molto deludenti. Per questa ragione, una dieta restrittiva chetogenica è stata proposta come trattamento aggiuntivo alternativo per migliorare la sopravvivenza (Maroon J., 2013; Zuccoli G. e Marcello N, 2010)

OBIETTIVO: Il progetto si propone di verificare l'efficacia della associazione di una dieta chetogenica al trattamento radio-chemioterapico dei pazienti con gliomi ad alto grado, nella prevenzione dell'edema cerebrale e delle crisi epilettiche indotte dal trattamento e di verificare una possibile sinergia della dieta sull'attività antitumorale della terapia.

METODOLOGIA: Saranno progressivamente arruolati nello studio pazienti di età compresa tra i 20 e i 70 anni con gliomi ad alto grado (III e IV Stadio) che siano stati trattati chirurgicamente e sottoposti ad un trattamento radio-chemioterapico, con KPS 90-100, senza allergie e dismetabolismi.. Ai pazienti sarà proposta una dieta chetogenica con anche l'introduzione di nuovi prodotti chetogeni. Il braccio di controllo sarà costituito dai quei pazienti, in prima linea standard, che abbiano rifiutato di introdurre la dieta chetogenica. Il confronto fra il gruppo in analisi e quello di controllo sarà fatto sulla base della valutazione radio-neurologica.

Responsabile: Dr.ssa Anna Pisanello

Anno inizio: 2013

Durata: 24 mesi

Parole chiave: dieta chetogenica, glioblastoma, sopravvivenza libera da malattia

Area interesse Terapeutica

Tipologia progetto Epidemiologico sperimentale

Cofinanziatori: associazione ARNO

Attività previste nel corso del 2013: Nel corso del 2013 ci proponiamo di iniziare lo studio arruolando la prima metà dei pazienti. Ai pazienti arruolati verrà proposto di affiancare al trattamento radio-chemioterapico una dieta chetogenica con anche l'utilizzo di nuovi prodotti chetogeni. Successivamente verranno valutati alcuni parametri come il peso corporeo, il livello di glucosio nel sangue e la presenza di recidiva. Quindi verranno calcolate le mediane di sopravvivenza e la DFS.

Linea di ricerca: Bersagli e strategie terapeutiche *innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi e immunità*

Altre strutture dell'istituto coinvolte: diabetologia, anatomia patologica, biologia molecolare, neuroradiologia, radioterapia , oncologia, fisioterapia

Altri enti coinvolti: Neuroradiology Department; Pittsburg Pennsylvania