

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
ANNO 2012

INTRODUZIONE ALLA RELAZIONE SCIENTIFICA

L'IRCCS di Reggio Emilia in "*Tecnologie Avanzate e Modelli Assistenziali in Oncologia*" ha ottenuto il riconoscimento ministeriale nel Maggio 2011 e nel successivo periodo 2011-2012 ha visto il proprio consolidamento in accordo con il piano e le linee di ricerca adottate nel percorso di riconoscimento. In particolare nel 2012 ha implementato una serie di potenziamenti delle strutture e dei processi di ricerca e assistenziali che sono documentabili con output tangibili, in termini di miglioramento della maggior parte degli indicatori di struttura, processo ed esito.

In particolare, si riportano nella seguente tabella i dati 2011 e 2012 relativi ai più significativi indicatori di performance:

	2011	2012	Delta %
Numero Ricercatori	73	107	+46
Numero Clinical Trial attivi	133	152	+14
Numero Pubblicazioni	61	143	+134
IF totale normalizzato	236,7	468,2	+98
IF medio per ricercatore che ha pubblicato	6.55	7.83	+20

La seguente "Rendicontazione Scientifica" riferita al 2012 è costituita dalla complessità dei diversi progetti, così come inseriti e descritti nel WFR e a nostro parere dimostra quanto fatto in termini di ricerca e assistenza nell'anno di riferimento in accordo ai criteri in essere, con una particolare attenzione alla capacità di lavorare in Rete con le Istituzioni a livello locale, provinciale e regionale. Nel prossimo triennio tale approccio sarà ampliato anche a livello nazionale e Europeo. In particolare il sensibile incremento dei suelencati indicatori, non ultimo il finanziamento da parte di enti, privati e fondazioni, come si evince dalle relative certificazioni inserite nel WFR, rappresenta, a nostro avviso, l'impegno costante dell'Istituto allo sviluppo di progettualità volte al miglioramento della pratica assistenziale. Peraltro, la conduzione di tali idee progettuali ha portato anche allo sviluppo di altri e diversi quesiti di ricerca nel rispetto degli obiettivi di Linea.

La Direzione Scientifica, supportata da una sempre più efficiente Infra-Struttura della Ricerca e di concerto con la Direzione Generale, ha promosso la Ricerca dell'IRCCS attraverso una ottimizzazione delle 3 Linee di Ricerca attive dal 2011, cercando nel contempo di coinvolgere anche il resto dell'Ospedale (ASMN), il Territorio (AUSL) e altre Istituzioni Regionali,

nell'intento e con l'impegno di fare dell' IRCCS un catalizzatore di attività di Rete, in ambito di Ricerca e Assistenza.

Questo sforzo ha portato ad una razionalizzazione dei Programmi di Ricerca e alla creazione di una Nuova Linea di Ricerca (Linea 4: Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi, immunità). I programmi di ricerca di questa linea si concentreranno sul ruolo dei componenti del microambiente, sul controllo di infiammazione e angiogenesi, sul ruolo della stimolazione del sistema immunitario, con una particolare attenzione agli aspetti terapeutici di nuovi farmaci e di nuove tecnologie interventistiche non farmacologiche.

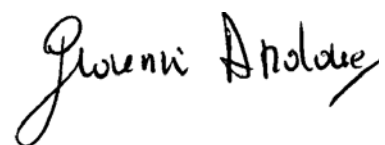
Quest'ultima iniziativa ha nel contempo l'obiettivo di rendere più omogenee le attività della Linea di ricerca 1 da cui deriva, ora più dedicata alla "complessità" della patologia oncologica e del paziente oncologico dal punto di vista clinico, sanitario e sociale, essendo state canalizzate le peculiarità biologico-molecolari in una unica e nuova linea di ricerca.

Tale introduzione progettuale, oltre a caratterizzare meglio la ricerca biologico-traslazionale pertinente alla mission dell' IRCCS, faciliterà la interazione con altri gruppi di Ricercatori presenti nella realtà ospedaliera coinvolti in ricerche su meccanismi trasversali alle malattie oncologiche e non oncologiche, nel dominio della infiammazione e della immunità.

Inoltre, le ricerche già in corso e le nuove ricerche che prevedono la disponibilità di moderni e dedicati laboratori potranno contare sulla disponibilità di nuovi Laboratori di Ricerca, progettati nel 2012 e in via di completamento (attivi dal gennaio 2013).

Le 3 Linee di ricerca nella loro complessità propongono 69 progetti per il 2012 e, precisamente n. 18 per la Linea 1, n. 21 per la Linea 2 e n.30 per la Linea 3. Relativamente alla Linea 4 sono stati attivati nel 2013 n. 14 progetti destinati ad aumentare nel corso del prossimo triennio, anche in funzione della capacità dei Ricercatori appartenenti a questo programma di ricerca, di coinvolgere in studi rilevanti in ambito oncologico i colleghi attualmente impegnati in ricerche sul ruolo della immunità e infiammazione nei meccanismi eziologici, prognostici e predittivi in altre patologie non oncologiche.

Dr Giovanni Apolone
Direttore Scientifico



LINEE DI RICERCA

LINEA DI RICERCA N. 1

Titolo: Patologia Oncologica Complessa

Responsabile Scientifico: Dr Corrado Boni

Descrizione:

Quando in ambito medico o sanitario si utilizza l'attributo complesso per definire le caratteristiche di un caso (paziente) si intende con questo termine identificare una situazione biologica o clinica non usuale che richiede particolare attenzione in quanto non semplice e/o gravata da un insieme di fattori che lo rendono in una qualche misura più difficile da inquadrare, trattare o assistere. In questo contesto, quindi, il termine "complesso" veicola più di un significato ma comunque nell'insieme identifica un caso speciale da trattare con "attenzione" particolare. D'altra parte la lingua italiana conferisce al termine complesso almeno due significati.: difficile e/o dotato di molteplici aspetti. Possiamo quindi utilizzare questo spunto (complessità come sinonimo di difficoltà e di molteplicità) come base di partenza per una riflessione sul suo significato quando declinato in ambiente sanitario. L'interesse sulla complessità in medicina e in sanità deriva dalla necessità di poter distinguere (identificare e classificare) i vari casi (individui) in base alla loro intrinseca difficoltà/molteplicità in quanto da essa ne può derivare un conseguente maggiore difficoltà/molteplicità in termini di cure e anche una diversa prognosi quoad vitam o validudinem. Un caso complesso richiederà infatti una cura e assistenza diversa, più intensa e, talvolta, più costosa. Nello stesso tempo, in ambito di ricerca un tema/caso complesso merita una attenzione particolare e quindi una linea di ricerca dedicata. Riconosciamo quindi almeno due aspetti che possono creare/aumentare la complessità di una caso: la rarità (peculiarità) del problema che richiede la necessità di affrontarlo con specifici approcci non previsti nei percorsi usuali di ricerca o assistenza che sono pensati per casi frequenti e la presenza di alcune condizioni non biologiche (talvolta definite assistenziali o sociali) che aumentando al complessità fanno diventare il caso, per quanto noto e normale dal punto di vista genetico, biologico, particolarmente complesso dal punto di vista assistenziale.

Obiettivi:

Questo obiettivo generale viene declinato attraverso tre obiettivi specifici a cui corrispondono tre specifiche tipologie di ricerca, di seguito elencate: 1) Complessità del paziente dovuta ad una peculiarità genetico-biologico-molecolare del tumore, come la appartenenza ad uno specifico sotto-gruppo dotato di un profilo genetico-biologico-molecolare raro o poco noto e 2) Complessità del paziente oncologico in quanto portatore di altre condizioni/malattie specifiche, come la presenza di più tumori concomitanti, la presenza di sede metastatiche particolari o di molteplici patologie non oncologiche o la presenza di condizioni clinico-assistenziali multidimensionali, come l'anzianità e la fragilità 3) Complessità del paziente dovuta a fattori e/o barriere di tipo culturale e/o sociale.

PROGETTI DI RICERCA AFFERENTI ALLA LINEA 1

Progetto n. 1

Titolo: Valutazione dell'utilità clinica dell'N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), per la diagnosi precoce di disfunzioni cardiache e monitoraggio della sicurezza cardiaca del paziente in soggetti arruolati nello studio BIG01-01/BO16348 ("HERA")

Descrizione:

Herceptin è un anticorpo umanizzato monoclonale diretto verso il recettore HER2, overespresso in circa il 20-25% dei pazienti con ca mammario e correlato con un riduzione dell'Overall Survival (Slamon, 1987 &1989) In uno studio pilota di fase III in pazienti con cancro mammario metastatico (studio H0648g), si è visto che l'Herceptin migliora il tasso di risposta, il tempo alla progressione e la sopravvivenza quando addizionato alla terapia standard.

Nello stesso studio, tuttavia, l'Herceptin si è visto essere associato con un aumento dell'incidenza delle disfunzioni cardiache. Tale dato di incidenza è stato poi confermato anche da studi successivi che hanno evidenziato anche l'aumento del rischio di cardiotoxicità quando la somministrazione di Herceptin è concomitante o immediatamente successiva al trattamento con antracicline.

I peptidi natriuretici sono ormoni cardiaci sintetizzati a livello cardiaco e rilasciati in circolo in presenza di danno e/o scompenso cardiaco.

Lo scopo di questo sottostudio è determinare eventuali cambiamenti nell NT-proBNP ed in altri neuro ormoni o markers cardiologici di tossicità per il monitoraggio della sicurezza cardiaca in pazienti precedentemente arruolati nello studio HERA e trattati con Herceptin.

Si spera che il risultato di questo sottostudio faciliti il monitoraggio dei pazienti trattati con herceptin ed aiuti i clinici a riconoscere le alterazioni cardiache durante il trattamento con herceptin.

Responsabile: Boni Corrado

Anno inizio: 2005

Durata: 168 mesi

Parole chiave: cardiotoxicità, herceptin, cancro mammario

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Il progetto in corso è stato modificato dato lo scarso numero di pazienti arruolati, ma lo studio delle cardiotossicità su pazienti in corso di terapia antineoplastica rimane focus di interesse per il nostro IRCCS ed il progetto è stato modificato e sarà ampliato nel corso del 2013.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa**Altre strutture dell'istituto coinvolte: //****Altri enti coinvolti: //**

Progetto n. 2

Titolo: Reclutamento di pazienti con tumore polmonare, non fumatori e di controlli sani per lo studio di fattori di predisposizione genetica al cancro polmonare

Descrizione:

Il fumo rappresenta la principale causa di sviluppo dei tumori polmonari tuttavia, come noto, ci sono individui che sviluppano tumore senza essere mai stati fumatori. In questi casi a maggior ragione rispetto ai fumatori è ipotizzato un ruolo importante nello sviluppo della malattia da parte di una componente genetica. Per migliorare l'intervento preventivo e di diagnosi e per sviluppare nuove armi terapeutiche è stato ideato uno studio per valutare gli eventuali fattori di predisposizione genetica presenti nel plasma di pazienti non fumatori ed affetti da tumore polmonare. Siccome lo sviluppo del tumore polmonare è multifattoriale, qualora venga individuata la presenza di una maggiore predisposizione genetica, ciò non implicherà necessariamente il suo sviluppo. Inoltre, non esiste attualmente nessun dato che possa far pensare alla possibilità di trasmissione per asse verticale. I risultati di questo studio potrebbero perciò avere importanti ripercussioni per la prevenzione secondaria, per la diagnosi ed eventualmente per lo sviluppo di nuove terapie. Lo studio prevede la ricerca di mutazioni genetiche presenti nel sangue di pazienti affetti da tumore al polmone, non fumatori, utilizzando come gruppo di controllo familiari di primo grado sani.

Responsabile: Paci Massimiliano

Anno inizio: 2004

Durata: 108 mesi

Parole chiave: Tumore del polmone, non fumatori, predisposizione genetica

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: Studio finanziato dall' Associazione Marta Nurizzo

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Il numero di campioni raccolti al 2012 è stato ritenuto sufficiente a formare una coorte di dati statisticamente significativa e valutata da revisori internazionali di grande rilievo sia per specificità che per ampiezza (oltre 360 campioni tra malati non fumatori e consanguinei sani). Reggio Emilia (Chirurgia Toracica) ha partecipato dal 2004 come centro reclutatore fornendo 22 campioni. L'ampia disponibilità di campioni ha reso possibile la scelta di 106 coppie malato-controllo sulle quali sono state effettuate e sono tuttora in corso analisi di biologia

molecolare da parte del laboratorio INT-Milano di basi molecolari del rischio genetico, modelli poligenici (Responsabile Dott. Tommaso A. Dragani) presso cui sono depositati i risultati.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: Istituto Nazionale Tumori di Milano (Dott.ssa M. Spinola, Dott. T.A. Dragani),
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano (Dott. C. La Vecchia)

Progetto n. 3

Titolo: Terapia adiuvante con letrozolo dopo tamoxifen. Studio del gene CYP19 correlato con l'efficacia del letrozolo in pazienti con cancro mammario in postmenopausa. Studio CYPLEC

Descrizione:

Molti studi clinici di fase III effettuati su pazienti con neoplasie mammarie ormonoresponsive hanno dimostrato risultati migliori, in termini di riduzione percentuale di recidiva di malattia (18%-26%) ed assoluta (3%-8%), ottenuti utilizzando Tamoxifene per 5 anni rispetto a 2-3 anni. I dati rivisti dal EBCTG nel 1998, relativi a 55 studi clinici, hanno dimostrato una riduzione significativa del rischio di recidiva e della mortalità con l'uso del Tamoxifene, indipendentemente dalla durata del trattamento. Questa riduzione aumenta proporzionalmente con la durata della terapia (riduzione del rischio di recidiva o del 18% con 1 anno di trattamento, del 24% con 2 anni e del 42% con 5 anni; riduzione del rischio di mortalità rispettivamente del 11%, 14% e 23%) e con l'aumento di densità dei recettori ormonali. Questi dati hanno portato a ritenere che una durata maggiore del trattamento con Tamoxifene, sopra i 5 anni e in particolare per 10 anni, avrebbe potuto apportare ulteriori benefici, ma questo non si è verificato, anzi, lo studio NSABP-B14 ha mostrato potenziali effetti negativi. D'altra parte, rimane il fatto che, dopo 5 anni di trattamento con Tamoxifene, permanga un rischio di recidiva valutato intorno al 4%, rischio che aumenta nelle pazienti con linfonodi positivi, in post-menopausa, precedentemente trattate con chemioterapia e recettori-positivi., sottogruppi di pazienti in cui supera anche il 10%. Lo studio MA-17 ha confrontato terapia con Letrozolo per 5 anni vs placebo per 5 anni dopo Tamoxifene per 5 anni. Un'analisi dei dati, presentata al meeting dell'ASCO del 2004, ha mostrato una proporzionale riduzione del rischio di recidiva per le pazienti trattate con Letrozolo del 42% (5% in termini assoluti). E' importante stabilire quali pazienti possano trarre realmente dei vantaggi da questa terapia: in primo luogo, le pazienti con linfonodi positivi, il cui rischio di recidiva, dopo 5 anni di Tamoxifene, si aggira intorno al 16% fra il quinto ed il decimo anno (le linee-guida di St. Gallen stabiliscono che la terapia adiuvante è raccomandata quando il rischio di recidiva supera il 10%). Per le pazienti con linfonodi negativi, l'utilità della terapia con Letrozolo dopo 5 anni di Tamoxifene è meno chiara, ma lo studio MA-17 ha mostrato una riduzione del rischio di recidiva del 55% per chi ha ricevuto tale trattamento che, inoltre, potrebbe essere avere effetti interessanti sulla riduzione del rischio di incidenza di tumori alla mammella controlaterale. Sembra che ci siano pazienti diversamente suscettibili all'azione degli inibitori dell'aromatasi, come il Letrozolo. Questa diversità sarebbe dovuta ad un polimorfismo del gene che codifica per l'enzima aromatasi, il gene CYP19, situato sul braccio lungo del cromosoma 15. In particolare, il polimorfismo a livello della regione 3'UTR (alleli "t" e "c") è stato associato in modo significativo a diversi livelli di estrogeni: la presenza dell'allele c sarebbe messa in relazione a minori livelli di estrogeni, mentre l'allele t a livelli maggiori, probabilmente correlando con una minore o maggiore attività enzimatica, rispettivamente. Lo studio del gene CYP19 fra le pazienti con linfonodi negativi può pertanto risultare molto utile in quanto ci consentirebbe di selezionare le pazienti che presentino una maggiore attività dell'enzima aromatasi e, quindi, sarebbero responsive a terapia con Letrozolo.

Responsabile: Boni Corrado

Anno inizio: 2005

Durata: 180 mesi

Parole chiave: Terapia adiuvante, ca mammario, polimorfismo gene CYP19

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Epidemiologico Sperimentale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

E' stata valutata correlazione tra il Polimorfismo di Singolo Nucleotide (SNP) del gene CYP19A1 e la sopravvivenza libera da malattia su plasma di 204 pazienti. I dati raccolti ed analizzati non mostrano differenze statisticamente significative tra pazienti portatrici del polimorfismo e pazienti non portatrici, trattate con letrozolo, in termini di livelli di estrone solfato circolante, indice dell'attività enzimatica delle aromatasi.

Lo Studio si è concluso nel corso dell'anno 2012.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

OSPEDALE SACRO CUORE DON CALABRIA DI VERONA

IRCCS AOU S.MARTINO DI GENOVA

ISTITUTO TUMORI DELLA TOSCANA DI FIRENZE

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI UDINE

OSPEDALE S.ANNA DI TORINO

ISTITUTO CANDIOLO PER LA RICERCA SUL CANCRO

OSPEDALE DI CUNEO

OSPEDALE CARLO POMA DI MANTOVA

E.O. OSPEDALI GALLIERA DI GENOVA

Progetto n. 4

Titolo: Ricerca meccanismi cellulari e molecolari della migrazione transendoteliali delle cellule tumorali

Descrizione:

Il primo step nella formazione di metastasi a distanza durante la progressione tumorale, è l'evasione delle cellule tumorali attraverso il flusso sanguigno dal sito primario al sito metastatico. Tale passaggio, noto come migrazione trans endoteliale, è un processo estremamente complicato che richiede una stretta interazione e comunicazione fra le cellule tumorali, le cellule endoteliali che costruiscono i vasi del tumore ed i componenti del microambiente tumorale. La cellula tumorale che diventa metastatica deve acquisire una quantità di nuove competenze quali la capacità di rispondere agli stimoli chemio tattici di migrazione, la capacità di aderire ai componenti della matrice, la capacità di riorganizzare la propria architettura scheletrica per sopportare lo stress della migrazione e della invasione vascolare. D'altro canto, anche la struttura vascolare del tumore, per permettere l'infiltrazione delle cellule tumorali deve divenire più permeabile al passaggio cellulare, cosa che può avvenire solo attraverso una riorganizzazione delle adesioni cellula-cellula nelle pareti del vaso. I recenti sviluppi nell'ambito dell'imaging in vivo e lo sviluppo di modelli animali sempre più sofisticati, hanno consentito di sviluppare nuove evidenze sulle tempistiche e le modalità con cui le cellule tumorali, sfruttando l'interazione con l'ambiente circostante iniziano il processo di migrazione transendoteliale. Tuttavia, buona parte del signalling molecolare che controlla questi passaggi è ancora da determinare. Cellule tumorali e cellule endoteliali comunicano strettamente fra di loro. Durante le fasi precoci della formazione tumorale le cellule tumorali producono segnali che stimolano l'angiogenesi ovvero la colonizzazione delle cellule endoteliali e la formazione del tessuto vascolare. Tuttavia, le modalità con cui le cellule tumorali dialogano con le cellule endoteliali durante l'invasione metastatica sono ancora ampiamente inesplorate. Lo scopo di questo progetto è quello di caratterizzare nuovi meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nella regolazione della migrazione transendoteliale delle cellule tumorali durante il processo metastatico del tumore alla mammella. La mammella è uno dei tumori epiteliali modello per lo studio dei meccanismi di metastatizzazione, ed uno dei tumori più caratterizzati dal punto di vista dei profili molecolari. In particolare il progetto si propone di investigare due aspetti fondamentali: 1) capire come le cellule tumorali mammarie dialogano con le cellule endoteliali durante il processo di migrazione trans endoteliale; 2) caratterizzare i meccanismi di riorganizzazione intracellulare che la cellula subisce nel momento in cui decide di diventare metastatica (organizzazione del citoscheletro, organizzazione delle molecole di interazione con il microambiente, riprogrammazione dell'espressione genica). Per raggiungere questo obiettivo ci proponiamo di utilizzare una combinazione di approcci in vitro attraverso l'utilizzo di colture cellulari ed in vivo, attraverso la validazione dei modelli formulati sul materiale biologico provenienti da pazienti. La realizzazione di questo progetto potrebbe aggiungere nuove conoscenze al complesso meccanismo che regola la diffusione metastatica dei tumori epiteliali.

Responsabile: La Sala Giovanni Battista

Anno inizio: 2011

Durata: 24 mesi

Parole chiave: migrazione trans endoteliale, metastasi, microambiente, tumore della mammella

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Allo scopo di analizzare la comunicazione fra le cellule tumorali e le cellule endoteliali, abbiamo messo a punto un sistema in vitro di interazione fra colture di cellule tumorali mammarie e cellule endoteliali (Huvec). Allo scopo di caratterizzare come le cellule endoteliali modificano il fenotipo metastatico delle cellule mammarie abbiamo messo a punto un saggio di invasività in vitro in cui l'invasività delle cellule tumorali è analizzata mediante camere di invasione in cui lo stimolo chemio tattico è costituito dal soprannatante delle cellule endoteliali. Abbiamo inoltre analizzato come l'esposizione al mezzo condizionato prodotto dalle cellule endoteliali cambia l'espressione delle proteine di adesione con l'ambiente circostante e il fenotipo endoteliale. Il progetto si è concluso nel corso del 2012.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 5

Titolo: Polimorfismi del frammento C del recettore delle Immunoglobuline e risposta agli anticorpi monoclonali Trastuzumab e Cetuximab in pazienti con cancro mammario metastatico HER-2/neu positive e cancro colo rettale metastatico EGFR positive

Descrizione:

Gli anticorpi monoclonali umanizzati anti-HER-2/neu IgG1 (mAbs), trastuzumab e cetuximab, sono trattamenti efficaci per il cancro al seno e al colon HER-2/neu-positivo ed EGFR-positivo, rispettivamente. Tuttavia, solo il 25-30% dei pazienti con cancro al seno HER-2/neu-positivo e il 15-20% dei pazienti con tumore del colon EGFR-positivo risponde a questi anticorpi monoclonali, ma il loro meccanismo d'azione non è chiaro.

Gli studi condotti in vitro con trastuzumab su cellule di cancro al seno HER-2/neu-positivo hanno suggerito effetti antiproliferativi e pro-apoptotici. È noto che possono essere coinvolti meccanismi immunitari, come la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e la citotossicità mediata dal complemento.

È stato dimostrato che il trastuzumab abbia un effetto antitumorale significativo nei topi con deficit del frammento C del recettore delle immunoglobuline (FcγR) e le linee cellulari cancro mammario HER2+ sono sensibili alla ADCC e alla tossicità mediata dal complemento in presenza di trastuzumab.

Nell'ADCC, l'anticorpo si lega alle cellule tumorali ed è riconosciuto dalle cellule effettrici mediante i loro recettori per immunoglobuline G.

Un gruppo di IgG Fc recettori, FcγRs, sono espressi sui leucociti e si compongono di tre classi distinte: FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), e FcγRIII (CD16). Negli esseri umani, le ultime due classi possono essere ulteriormente suddivisi in FcγRIIIa e FcγRIIIb, FcγRIIIa e FcγRIIIb.

Anche se la maggior parte delle cellule del sistema immunitario coesprimono sia l'attivatore che l'inibitore di FcγRs, le cellule NK sono uniche in quanto esprimono in modo costitutivo solo l'attivatore, a bassa affinità dei recettori FcγRIII. La recente dimostrazione in pazienti con linfoma follicolare che la risposta al rituximab (anti-CD20 mAb) è dipendente da specifici polimorfismi, FcγRIIIa e FcγRIIIa, sostiene l'importanza di ADCC in vivo di mAbs.

In questo studio, i pazienti con alleli omozigoti 158 valina / valina (V / V) di FcγRIIIa e / o con alleli omizigoti 131 istidina / istidina (H / H) di FcγRIIIa hanno avuto un tasso di risposta superiore al trattamento con rituximab.

È noto che FcγRIIIa con V allele ha una maggiore affinità per IgG1 umana rispetto a quello con la fenilalanina (F) allele; inoltre le cellule con FcγRIIIa V allele hanno un'azione ADCC mediata di anti-HER-2/neu IgG1 più efficace.

Il FcγRIIIa è un altro attivatore FcγR espresso solo su macrofagi ma non sulle cellule NK.

Il polimorfismo istidina (H) / arginina (R) in posizione 131 di FcγRIIIa influenza la sua affinità per IgG umana. In un modello animale, è stato dimostrato che l'inibizione di FcγRIIIb ha un ruolo chiave nell'attività antitumorale con rituximab.

Un recente studio ha dimostrato la presenza di un polimorfismo in posizione 232 del FcγRIIIb di isoleucina (I) e treonina (T) coinvolto nel dominio transmembrana della proteina. La frequenza del genotipo T/T in posizione 232

era significativamente alto in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico rispetto a individui sani suggerendo un potenziale ruolo dell'allele FcγRIIb-232 T nell'attivazione e inibizione di FcγRs.

Sulla base di questi risultati, l'obiettivo di questo studio è quello di valutare il ruolo dei polimorfismi di FcγRIIIa, FcγRIIa e FcγRIIb nel predire la risposta in pazienti con carcinoma mammario HER/2/neu+ e in pazienti con cancro al colon EGFR-positivo, trattati con trastuzumab e cetuximab, rispettivamente.

Responsabile: Boni Corrado

Anno inizio: 2006

Durata: 36 mesi

Parole chiave: polimorfismi; cancro colo rettale, cetuximab, polimorfismi

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

In totale sono stati genotipizzati 86 pazienti affetti da cancro colo rettale metastatico. I linfociti prelevati da sangue periferico che presentano il polimorfismo FcγRIIIa 158 V / V hanno una attività citotossica mediata da anticorpi (ADCC) indotta da cetuximab significativamente più alta rispetto agli altri. Inoltre, nessuna correlazione è stata trovata tra i polimorfismi FcγR ed il tasso di risposta o il tempo libero da progressione dopo la terapia con cetuximab. Nonostante l'analisi in vitro abbia dimostrato che il polimorfismo FcγRIIIa 158 V / V è associato ad una più alta ADCC, i dati clinici non supportano un ruolo predittivo del polimorfismo FcγRIIIa in mCRC trattati con cetuximab.

I risultati dello studio sono stati oggetto di pubblicazione nel seguente lavoro:

Role of immunoglobulin G fragment C receptor polymorphism-mediated antibody-dependant cellular cytotoxicity in colorectal cancer treated with cetuximab therapy. F V Negri, A Musolino, N Naldi, B Bortesi, G Missale, D Laccabue, A Zerbini, R Camisa, N Chernyschova, G Bisagni, F Loupakis, A Ruzzo, T M Neri and A Ardizzoni. The Pharmacogenomics Journal, 2013;

Per quanto concerne la genotipizzazione e lo studio dei polimorfismi del frammento C del recettore delle Immunoglobuline e la risposta al Trastuzumab in pazienti con cancro mammario metastatico HER-2/neu positive, si rimanda allo studio 7 della linea di ricerca 2.

Lo Studio si è concluso alla fine dell'anno 2012.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

- SC di Oncologia Medica -Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma
- Università di Pisa
- Università di Urbino

Progetto n. 6

Titolo: Studio non interventistico, post-registrativo, per monitorare in modo continuo la sicurezza del farmaco e l'esito di eventuali gravidanze in un gruppo di pazienti affetti da Trombocitemia Essenziale ad alto rischio (TE) esposti a Xagrid rispetto a pazienti esposti ad altri trattamenti citoriduttivi convenzionali

Descrizione:

La Trombocitemia Essenziale (TE) è una Neoplasia Mieloproliferativa Cronica caratterizzata da elevata conta piastrinica e un aumentato rischio di complicanze trombo emorragiche. Le linee guida europee raccomandano Idrossiurea come trattamento di prima linea in tutti i pazienti con TE ed Anagrelide come trattamento di seconda linea. In realtà la pratica clinica dei singoli stati differisce dalle linee guida Europee, ad esempio nel nostro paese Anagrelide ed Interferone vengono raccomandati come trattamento di prima linea nei pazienti < 40 anni, in Germania la stessa raccomandazione è per pazienti di età inferiore ai 60 anni.

EXELS è uno studio osservazionale di fase IV condotto in 13 stati europei: Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Olanda, Norvegia, Portogallo, Spagna, Svezia e Gran Bretagna. L'obiettivo principale dello studio è monitorare la sicurezza del farmaco nel tempo, con particolare interesse all'esito di eventuali gravidanze in pazienti che fanno o che hanno fatto terapia citoriduttiva. Questa analisi viene fatta tramite il confronto tra parametri di risposta e sicurezza in pazienti trattati con Anagrelide e in pazienti trattati con altre terapie citoriduttive. L'altro obiettivo importante è avere un quadro della terapia della TE in Europa: identificare le variazioni tra stati nelle modalità di trattamento e la correlazione con la risposta dei pazienti alla terapia, permetterà di determinare una strategia di cura ottimale e, di conseguenza, contribuire alla standardizzazione del trattamento della TE nella pratica clinica.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2007

Durata: 24 mesi di arruolamento, 5 anni di follow-up

Parole chiave: Trombocitemia Essenziale, Anagrelide, sicurezza, gravidanza

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: ditta farmaceutica (Shire Pharmaceutical Development Ltd).

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

In totale sono stati arruolati nello studio 3643 pazienti. Idrossiurea è il farmaco maggiormente prescritto in prima linea in tutta Europa mentre Anagrelide e Interferone vengono scelti in prima linea solo per pazienti giovani probabilmente per evitare una lunga esposizione ad un potenziale leucemogeno come l'idrossiurea. Anagrelide

viene scarsamente usato in pazienti con età superiore ai 60 anni, per una questione di costi e, possibilmente, per i suoi effetti inotropici.

In definitiva il fattore principale che determina la scelta del farmaco da prescrivere è l'età del paziente, cioè indirettamente l'impatto della terapia sulla sua capacità riproduttiva e la valutazione delle conseguenze di un trattamento prolungato con un blando chemioterapico.

Il progetto ha permesso la stesura di una pubblicazione sulla rivista internazionale *Leukemia Research*. Besses C, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison C, Coll R, Smith J, Abhyankar B, Birgegård G. (collaborating author: Tieghi A). Cytoreductive treatment patterns for essential thrombocythemia in Europe. Analysis of 3643 patients in the EXELS study.

Leukemia Research 2013 Feb;37(2):162-8. Epub Nov 2012.

Continua l'aggiornamento Follow-Up dei pazienti in trattamento. Tale dettaglio continuerà ad essere riportato nell'Anagrafe della Ricerca della Regione Emilia Romagna (AReR), strumento che la Regione ha disegnato per supportare le attività di governance della ricerca di Aziende sanitarie e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) del Servizio Sanitario Regionale.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 7

Titolo: Raccolta prospettica di dati in pazienti con linfoma T periferico (Peripheral T-cell lymphoma unspecified; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; Extranodal NK/T-cell lymphoma; Enteropathy-type T-cell lymphoma; Hepatosplenic gamma-delta T-cell Lymphoma; Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma; Anaplastic large-cell lymphoma, T/null cell, primary systemic type)

Descrizione:

I Linfomi non Hodgkin T periferici (PTCL) comprendono un gruppo eterogeneo di neoplasie che derivano dalle cellule linfoidi post timiche a diversi stadi di differenziazione con differenti pattern morfologici, fenotipi e presentazioni cliniche. I PTCL mostrano pertanto differenze notevoli, che rispecchiano le differenze esistenti tra le diverse cellule da cui si originano. Essi rappresentano il 5–10% di tutti i disordini linfoproliferativi dell'emisfero occidentale, con un'incidenza complessiva dello 0.5–2 per 100,000 per anno, e mostrano una distribuzione epidemiologica singolare, con una maggiore incidenza in Asia. Le caratteristiche cliniche dei PTCL sono estremamente eterogenee ed esiste una relazione stretta tra alcune caratteristiche cliniche ed alcuni sottotipi istologici di PTCL. Nonostante gli sforzi di trasferire ai pazienti con PTCL i risultati terapeutici ottenuti negli ultimi anni in altre categorie di linfomi a cellule B, la prognosi di questi pazienti è fatale e ad oggi non è ancora nota la terapia ottimale per questi pazienti. La percentuale di risposte complete è sostanzialmente bassa (40-50%) con una sopravvivenza libera da recidiva mediana di 2-3 anni.

In conseguenza dell'aggressività della malattia e della bassa efficacia delle terapie di salvataggio, la sopravvivenza globale è di 1-3 anni e i lungo sopravvissuti sono circa il 10% dei pazienti totali.

Per definire meglio l'outcome dei pazienti con PTCL l'Intergruppo Italiano Linfomi ha effettuato uno studio retrospettivo su una serie di 385 pazienti diagnosticati e trattati negli anni '90 che ha permesso di costruire un modello prognostico specifico per questi pazienti basato sui seguenti parametri: età alla diagnosi, performance status, LDH e coinvolgimento midollare. Considerando i limiti degli studi retrospettivi si propone il seguente progetto di raccolta prospettica di dati clinici e biologici di pazienti con PTCL al fine di recuperare utili informazioni per definire meglio sia la prognosi di questi pazienti che il trattamento più adeguato.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2007

Durata: 24 mesi + 10 anni Follow Up

Parole chiave: Linfoma non Hodgkin a cellule T (PTCL), prognosi, trattamento

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: International T-cell Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

I dati preliminari (737 casi distribuiti nei vari istotipi di PTCL) sono stati descritti in una recente pubblicazione ("T-Cell Lymphomas in South America and Europe" M.Bellei et al, Rev Bras Hematol Hemother, 2012) e confermano la peculiare differente distribuzione dei PTCL per aree geografiche (Europa e Sud America).

Dati sulla revisione istologica di 350 casi sono stati invece presentati al 54° Meeting dell'American Society of Hematology (abstract n. 2650 "Evaluation of Quality Biomarker Data Capture by Pheripheral Sites in an international; Cooperative Study: Analysis of 104 Cases from the t-Cell Project. Pilari S.A. et al, Blood. Vol: 120 issue 21 Novembre 16, 2012).

Lo studio non è ancora concluso (accrual previsto non ancora raggiunto in virtù della bassa incidenza della patologia considerata e del ritardo nelle procedure di attivazione dei centri, soprattutto a livello internazionale) per cui nel 2013 si prevede di continuare nella fase di arruolamento dei pazienti; tale dettaglio continuerà ad essere riportato nell'Anagrafe della Ricerca della Regione Emilia Romagna (AReR), strumento che la Regione ha disegnato per supportare le attività di governance della ricerca di Aziende sanitarie e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) del Servizio Sanitario Regionale.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: International T-cell Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group

Progetto n. 8

Titolo: Analisi dei fenotipi polimorfici dell'Aptoglobina nel tumore ovarico

Descrizione:

E' noto dalla letteratura medico scientifica che i livelli sierici di aptoglobina sono significativamente più alti nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (EOC) con scarsa sopravvivenza. Esistono diverse isoforme polimorfiche di aptoglobina (H) che sono già anche state identificate nel siero delle pazienti con EOC. Le isoforme di H, svolgono un diversa intensità di attività antiossidante e sono state associate alla progressione dell'aterosclerosi del diabete e dei tumori.

Lo scopo di questo progetto è quello di studiare la suscettibilità genetica e la prognosi delle pazienti con EOC correlate ai fenotipi dell' H. A tale scopo sarà eseguita l'analisi dei fenotipi H sul siero delle pazienti e di controlli sani, conservati a -70 ° C. Per la fenotipizzazione sarà usato un metodo modificato basato su elettroforesi su gel di sodio dodecil solfato-poliacrilammide (SDS-PAGE) seguita da western blotting.

Responsabile: Casali Bruno

Anno inizio: 2007

Durata: 60 mesi

Parole chiave: Aptoglobina, fenotipizzazione, fenotipi, marcatori tumorali

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Al termine del 2012 sono stati analizzati settantanove pazienti consecutive con tumore ovarico (EOC) e 63 donne sane come controllo. I risultati principali hanno evidenziato: l'età media delle pazienti arruolate era $58,9 \pm 12,46$ anni, la sopravvivenza globale era di 66 mesi (95% intervallo di confidenza = 37,7-94,2) Inoltre è stata osservata una distribuzione simile dei fenotipi dell'aptoglobina nella popolazione di EOC e nelle donne sane. Nessuna correlazione significativa è stata trovata tra il fenotipo dell' aptoglobina, la sopravvivenza globale e la progressione tumorale. Minor numero di tumori G3 sono stati trovati in pazienti con fenotipo H2-2 rispetto a quelli con H1-2 (84,2% e 90,6%, $p < 0,04$). Nessuna correlazione significativa è stata evidenziata tra i fenotipi dell'aptoglobina ed i marcatori tumorali od il numero delle recidive.

Pubblicazione:

Mandato VD, Magnani E, Abrate M, Casali B, Nicoli D, Farnetti E, Formisano D, Pirillo D, Ciarlini G, De Iaco P, Strada I, Zamagni C, La Sala GB. Haptoglobin phenotype and epithelial ovarian cancer Anticancer Res. 2012 Oct;32(10):4353-8.

Il progetto si è concluso nel 2012.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: SC di Ginecologia ed Ostetricia ASMN-IRCCS

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 9

Titolo: Determinazione dei fattori predittivi di risposta al cisplatino in pazienti affetti da neoplasia polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio IIIB-IV trattati all'interno del protocollo

Descrizione:

Sebbene notevoli progressi siano stati fatti negli ultimi anni nel trattamento chemioterapico del NSCLC, questa malattia risulta ancora legata a cattiva prognosi nella maggior parte dei pazienti. Negli ultimi anni, in relazione al progressivo incremento delle conoscenze ed anche grazie all'introduzione delle terapie biologiche, sempre più si è andato ad affermando il concetto di personalizzazione del trattamento, secondo il quale una determinata terapia andrebbe somministrata ad un dato paziente a seconda delle caratteristiche specifiche della neoplasia di cui è affetto e delle caratteristiche proprie di quell'individuo. Nella pratica clinica, un dato schema terapeutico viene scelto tenendo conto di alcuni fattori come l'età, il performance status, la presenza di comorbidità e valutando i profili di tossicità dei vari regimi, lontani quindi da una situazione di specifica individualizzazione.

In quest'ottica, recenti evidenze suggeriscono la possibilità di individuare sottopopolazioni di pazienti che possono beneficiare di uno specifico trattamento rispetto ad altre. In particolare, sembra ragionevole ipotizzare che il beneficio del cisplatino sia limitato a tumori con specifiche caratteristiche biologiche (vedi paragrafo successivo). Riteniamo, pertanto, che la casistica del protocollo FAST possa essere utile, seppur in maniera retrospettiva, per una valutazione ancillare, quale quella di uno studio di fattori biologici predittivi di risposta al cisplatino. Il disegno 2 x 2 dello studio consente la valutazione di tali fattori in una popolazione che ha ricevuto chemioterapia a base di cisplatino (braccio A e C, ossia GP e GIP) e in una popolazione che ha ricevuto un trattamento senza platino (braccio B e D, GN e GIN).

Si tratta di uno studio retrospettivo condotto su materiale istologico e/o citologico di archivio relativo a pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIB-IV trattati in I linea all'interno del protocollo FAST. Con tale studio si vogliono analizzare vari fattori predittivi di risposta al cisplatino, quali l'espressione immunoistochimica di *ERCC1* e di *BRCA1* ed i polimorfismi di *ERCC1*, *XPD*, *XRCC1* e 3.

Responsabile: Boni Corrado

Anno inizio: 2008

Durata: 84 mesi

Parole chiave: fattori predittivi di risposta, cisplatino, neoplasia polmonare non a piccole cellule (NSCLC), studio retrospettivo

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologico Sperimentale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Il genotipo *ERCC1* (Asn118Asn) è significativamente correlato con la risposta al trattamento. I pazienti con 1 o 2 alleli C/C, C/T in posizione Asn118Asn è più probabile che rispondano a chemioterapia a base di platino confrontati con i pazienti senza l'allele C. Esiste una correlazione significativa tra il polimorfismo *ERCC1* C8092A e l'OS: la presenza dell'allele A è associata con un out come migliore. I polimorfismi di *ERCC1* (C8092A and N118N) così come quello di *XRCC1* N399Q sono fattori prognostici indipendenti per l'OS nel NSCLC avanzato trattati con chemioterapia a base di platino.

Lo Studio si è concluso nel corso dell'anno 2012.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

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

Altri enti coinvolti:

Azienda Ospedaliero- Universitaria di Parma

Progetto n. 10

Titolo: Valore prognostico e predittivo delle isoforme solubili di EGFR (sEGFR) nei pazienti affetti da neoplasie polmonari non a piccole cellule

Descrizione:

EGFR è uno dei geni maggiormente coinvolti nello sviluppo del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e l'iperespressione di tale proteina nel tessuto tumorale è spesso indice di presenza di neoplasia. L'esistenza di isoforme solubili contenenti soltanto il dominio extracellulare del recettore è un dato noto dagli anni 90 ma l'origine e la funzione di tali isoforme rimane ancora un mistero. La scoperta delle isoforme circolanti di EGFR (sEGFR) nei fluidi biologici ha portato i ricercatori a valutare il potere diagnostico e prognostico di queste proteine, al fine di determinare se potevano rappresentare degli utili marcatori tumorali. In letteratura, gli studi condotti riguardo le forme secrete e/o solubili di EGFR sono rari. In particolare per quanto riguarda linee cellulari di tumore del polmone non a piccole cellule e plasma di individui affetti da tale neoplasia. Lo studio permetterà di valutare se questo tipo di neoplasia è in grado di produrre tali isoforme, di caratterizzarle e di osservare se le stesse proteine sono riscontrabili anche nel plasma di soggetti malati. Il confronto con soggetti sani, in termini quantitativi e qualitativi, potrebbe evidenziare una correlazione tra la presenza in circolo di particolari isoforme solubili di EGFR e la presenza di malattia. L'utilizzo di un saggio quantitativo sensibile e specifico per la determinazione di sEGFR permetterà di valutare i livelli della proteina secreta nel plasma e di determinare se esiste una differenza nella concentrazione di sEGFR tra individui sani e malati e se sono presenti eventuali correlazioni con abitudine al fumo, stadio, grado di differenziazione, istotipo e follow up. Lo studio permetterà quindi di valutare se sEGFR può rappresentare un utile indicatore diagnostico, prognostico o un fattore di rischio per il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC).

Responsabile: Paci Massimiliano

Anno inizio: 2008

Durata: 72 mesi

Parole chiave: EGFR, sEGFR, tumore del polmone

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Dall'anno 2009 al 2012 si è completata la parte del progetto relativa alla caratterizzazione delle isoforme solubili di EGFR prodotta dal tumore del polmone. Inoltre si sono valutati i livelli di sEGFR in alcuni dei pazienti arruolati

nello studio. I primi risultati ci hanno permesso di pubblicare uno studio sulla rivista scientifica 'Lung Cancer' (Maramotti S, Paci M, Miccichè F, et al. Soluble epidermal growth factor receptor isoforms in non-small cell lung cancer tissue and in blood. Lung cancer 2012; 76: 332-8). In particolare, abbiamo sviluppato un sistema sensibile per definire che il tumore del polmone è in grado di produrre un'isoforma di EGFR (110 kDa) diversa da quella che si ritrova nel plasma, pur avendo il medesimo peso molecolare.

Molto interessante è il fatto che, non solo l'isoforma prodotta dal tumore non è riscontrabile nel plasma, ma che i livelli plasmatici di sEGFR nei soggetti con NSCLC risultano notevolmente diminuiti rispetto ai soggetti sani ($P < 0.000001$). Ciò potrebbe far ipotizzare un ruolo protettivo di queste isoforme circolanti e la loro diminuzione nei soggetti con neoplasia polmonare potrebbe rivelarsi un utile biomarcatore di presenza di malattia e/o un target terapeutico futuro.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

Laboratorio di Ricerca Traslazionale

Ufficio Statistico-Metodologico

Altri enti coinvolti:

Istituto Nazionale Tumori, Milano (Dott.ssa Italia Bongarzone)

Progetto n. 11

Titolo: Previsione della tossicità ed efficacia del Docetaxel attraverso il profilo farmacogenetico in pazienti con carcinoma mammario metastatico

Descrizione:

Il Docetaxel è un taxano di seconda generazione proveniente dagli aghi dell'albero di tasso europeo e agisce su una varietà di tumori umani, compreso il cancro al seno. Diversi studi in vitro hanno dimostrato che la citotossicità del Docetaxel è di 1.3-12 volte superiore rispetto a quella di un altro taxano, il Paclitaxel e recentemente uno studio clinico in cui si confronta il Docetaxel e il Paclitaxel in un setting metastatico, ha dimostrato che il Docetaxel è più efficace del Paclitaxel, coerentemente con i risultati degli studi preclinici. Il Docetaxel, come il Paclitaxel, si lega alla β -tubulina causando anomalie cinetiche nella dinamica dei microtubuli aumentando la loro polimerizzazione e inibendo la loro depolimerizzazione, con conseguente formazione di livelli elevati di microtubuli. Durante la metafase, inoltre, una difettosa formazione del fuso, indotta dal Docetaxel, attiva il checkpoint mitotico che porta all'arresto del ciclo cellulare, concludendosi con l'apoptosi.

Il Docetaxel è stato ampiamente utilizzato nel trattamento del carcinoma mammario metastatico. Inoltre, recenti studi hanno chiaramente dimostrato che l'uso di docetaxel successivo a quello della doxorubicina e cyclophosphamide (AC) aumenta il tasso di risposta patologica dei tumori mammari primari nel contesto neoadiuvante. Inoltre, l'uso del Docetaxel successivo al trattamento con Epirubicina, 5-FU e Ciclofosfamide (FEC), aumenta il tempo libero da malattia e la sopravvivenza globale nel setting adiuvante. Inoltre, anche l'uso combinato in adiuvante di docetaxel e doxorubicina e ciclofosfamide (TAC) migliora il tempo libero da malattia e la sopravvivenza globale. Questi risultati hanno incoraggiato l'ampio uso di Docetaxel sia in neoadiuvante che in adiuvante. Il Docetaxel non è efficace contro tutti i tumori al seno, il tasso di risposta riportato del Docetaxel nei tumori metastatici varia dal 30 al 50%. In aggiunta, la tossicità interindividuale di docetaxel varia ampiamente, come la tossicità ematologica, gastrointestinale (GI) e neurotossicità. È quindi molto importante sviluppare un metodo diagnostico con elevata precisione per la previsione della sensibilità e tossicità al Docetaxel al fine di evitare un inutile trattamento. Attualmente non è possibile individuare, prima dell'inizio della terapia, i pazienti per i quali il docetaxel sarà efficace. Diverse variabili biologiche e cliniche sono state esaminate per la loro capacità di predire la risposta e la tossicità per il Docetaxel. Più recentemente, sono stati utilizzati profili di espressione genica per predire la risposta a questo farmaco. Ad oggi, non ci sono potenziali candidati markers farmacogenetici per il Docetaxel. La tossicità cellulare al Docetaxel è probabilmente controllata dalle azioni di più geni. I geni coinvolti nel trasporto (ad esempio, ABCB1, ABCC1, e ABCC2), nel metabolismo (citocromo P450), e nella farmacodinamica (es. TP53, CDKN1A) sembrano svolgere un ruolo nell'efficacia del docetaxel. L'eliminazione del Docetaxel è principalmente epatica ed è mediata dal citocromo P450 (CYP) 3A4 e CYP3A5. Il metabolismo consiste ad una ossidazione iniziale del *tert-butyl* della catena laterale che porta alla formazione di un metabolita alcolico primario, M2, che dopo ciclizzazione porta alla formazione di due isomeri, M1 e M3. M2 si ossida in M4 dopo ciclizzazione. Questi metaboliti non sono citotossici. Di conseguenza, la biotrasformazione del Docetaxel a livello epatico, comporta ad una inattivazione della molecola stessa con una conseguente riduzione del suo effetto terapeutico. Per il resto la glicoproteina P- intestinale (P-gp) svolge un ruolo fondamentale nella eliminazione fecale di docetaxel modulando il riassorbimento del farmaco dopo secrezione epatobiliare. Tra i pazienti con funzionalità epatica normale, la clearance di docetaxel è altamente variabile di un

fattore 6 da un individuo all'altro. Tale variabilità può influenzare l'efficacia antitumorale e la tossicità del Docetaxel. Una riduzione nella clearance di docetaxel è stata associata ad un aumento di rischio di sviluppare tossicità ematologica (neutropenia di grado 4 e neutropenia febbrile). Inoltre, è stato dimostrato che il Docetaxel induce la produzione di specie reattive di ossigeno e che la glutatione S-transferasi (GST) partecipa all'inattivazione di composti tossici endogeni (aldeidi insaturi, chinoni, epossidi, ed idroperossidi) formate come metaboliti secondari durante lo stress ossidativo. È noto che l'espressione di GSTP1 è associata con la resistenza di Docetaxel nei tumori al seno. Nei tessuti tumorali è stato rilevato che l'elevata espressione dei geni coinvolti nell'ambiente ossido-riduttivo cellulare, in particolare, GST, caratterizza i non-responders al trattamento con Docetaxel nel carcinoma mammario. Si potrebbe ipotizzare che le varianti genetiche possono contribuire alla variabilità farmacocinetica di Docetaxel. Vi sono, infatti, diversi studi in vitro e in vivo che suggeriscono che i polimorfismi del DNA in geni coinvolti nel pathway del docetaxel possono essere associati con il risultato del trattamento e della tossicità. Un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) nella regione regolatoria 5' del gene CYP3A4 (– 392A> G) denominato CYP3A4 * 1B è stato associato ad una maggiore espressione di CYP3A4 in vitro e in vivo rafforzata dalla clearance di docetaxel. I polimorfismi MDR1/ABCB1 (P-gp gene) 3435C> T e G1199T / A sono stati associati rispettivamente alla tossicità ematologica da docetaxel e alla risposta al paclitaxel nel tumore ovarico. Due polimorfismi in GSTP1, Ile105->Val105 and Ala114->Val114, danno origine al wild-type GSTP1*A (Ile105/Ala114) e a 3 varianti alleliche, GSTP1*B (Val105/Ala 114), GSTP1*C (Val105/Val114), and GSTP1*D (Ile105/Val114). I livelli di espressione di m-RNA della β -tubulin di classe I and classe III è stata determinata dalla real time PCR su tessuti di carcinoma mammario ottenuti da pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato prima del trattamento con Docetaxel. L'alta espressione di m-RNA della β -tubulina di classe I e di classe III è stato associato con la resistenza al Docetaxel. Attraverso il profilo di espressione genica effettuato su pazienti con cancro al seno, si è evidenziato che le isoforme β -tubulina sono associate alla resistenza al Docetaxel. Recentemente è stato caratterizzato, in β 1-tubulina, un polimorfismo, TUBB1 Q43P, che influenza l'attività piastrinica. Questo polimorfismo colpisce un residuo altamente conservato all'interno di una regione implicata nel legame β 1-tubulina con altre isoforme di tubulina. Il polimorfismo TUBB1 Q43P porta ad una malformazione nella polimerizzazione dei microtubuli, e questo polimorfismo sembra avere un effetto protettivo sulla trombosi arteriosa poiché la prevalenza del polimorfismo TUBB1 Q43P è maggiore in una popolazione sana piuttosto che in pazienti con malattia cardiovascolare. Sulla base di queste relazioni, l'obiettivo di questo studio è quello di valutare i polimorfismi selezionati sulla base delle associazioni precedentemente descritte nel predire la tossicità e l'esito con docetaxel in pazienti con carcinoma mammario metastatico trattate con chemioterapia in prima linea.

Responsabile: Bologna Alessandra

Anno inizio: 2009

Durata: 48 mesi

Parole chiave: carcinoma mammario metastatico, profilo farmacogenetico, Docetaxel

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

In questo tipo di Studio, nello specifico, non sono state svolte le attività previste per alcune difficoltà incontrate nell'arruolamento dei pazienti.

Tuttavia all'argomento della Tossicità sarà dedicato un capitolo nuovo, all'interno del quale confluiranno le tematiche specifiche proprie della tossicità e della medicina di indirizzo

In particolare la valutazione delle tossicità relazionata all'utilizzo di farmaci oncologici rimane presso il nostro Istituto uno degli aspetti di maggior interesse in ambito di medicina personalizzata e ricerca traslazionale e la tematica verrà affrontata all'interno dei nuovi progetti presentati nel 2013 dal titolo "Studio dei meccanismi di tossicità indotta dal 5 Fluorouracile: una prospettiva verso la terapia personalizzata" e "analisi del profilo di tossicità cardio e cerebrovascolare del trattamento con anticorpo monoclonale anti VEGF (bevacizumab) in soggetti di età avanzata affetti da carcinoma colo rettale metastatico".

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 12

Titolo: Nuove strategie immunoterapeutiche per l'epatocarcinoma

Descrizione:

La termoablazione con radiofrequenza (RFA) è una tecnica minimamente invasiva utilizzata per la terapia locale standard del carcinoma epatocellulare (HCC) e, come seconda linea di trattamento, per le metastasi tumorali epatiche. Presso il laboratorio di immunopatologia virale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma ed altri gruppi di ricerca sono stati studiati gli effetti della RFA sulla immunità innata ed adattativa T-linfocitaria in pazienti con epatocarcinoma dimostrando che RFA può determinare un potenziamento dell'immunità cellulare diretta verso gli antigeni tumorali. Simili risultati sono stati descritti in modelli animali dove la risposta T tumore-specifica è stata ulteriormente potenziata con diversi approcci tra cui l'iniezione dopo il trattamento nella sede tumorale di cellule dendritiche, la deplezione di cellule T regolatorie, o il blocco della costimolazione mediata da CTLA-4 tramite l'utilizzo di monoclonali, dimostrando la possibilità di ottenere una risposta immunitaria proteggente nei confronti di un nuovo reimpianto tumorale. Queste osservazioni sono di grande importanza per le dirette implicazioni nello sviluppo di immunoterapie adiuvanti nei pazienti che si sottopongono a RFA per tumori primitivi e metastatici.

Presso il laboratorio di immunopatologia virale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma è stato condotto un trial clinico in pazienti con epatocarcinoma avanzato (HCC-PBMC-GM-CSF; EudraCT Number: 2008-003925-17). I pazienti che non potevano ricevere trattamenti curativi sono stati sottoposti a termoablazione con radiofrequenza di una lesione target. Immediatamente dopo il trattamento, i monociti autologhi ottenuti tramite aferesi la mattina stessa dell'RFA sono stati iniettati nel contesto della lesione target trattata, insieme a GM-CSF.

I risultati di tutti questi trial non sono ancora disponibili, tuttavia la traduzione di questi approcci combinati nella pratica clinica, ha ancora bisogno della definizione degli elementi accessori immunitari essenziali per ottenere le migliori risposte cliniche. E' tuttavia ragionevole assumere che, seppure parzialmente benefici, questi protocolli non otterranno un completo controllo della crescita tumorale. E' inoltre da tenere in considerazione il fatto che numerosi studi hanno evidenziato che una immunoterapia antitumorale di successo necessita non solo una efficace stimolazione della risposta T tumore specifica, ma anche il blocco di meccanismi regolatori negativi che specificatamente inibiscono tali risposte.

L'obiettivo principale di questo studio è l'identificazione dei meccanismi immunitari che contrastano la risposta anti-tumorale. Anche se i linfociti T, attivati dalla termoablazione, possono essere parzialmente protettivi in alcuni modelli animali, l'effetto della termoablazione sembra non essere sufficiente per se a controllare la recidiva tumorale, e probabilmente anche l'infusione intralesionale di monociti autologhi attivati con GM-CSF potrebbe non essere sufficiente a rompere la tolleranza, vista anche l'elevata massa tumorale residua a cui il sistema immunitario è già esposto.

Al fine di sviluppare una efficiente ed efficace immunoterapia attiva molti meccanismi negativi devono essere superati. Se i segnali di "pericolo" possono essere forniti dalla necrosi tumorale indotta dal calore e la presentazione antigenica mediata dai monociti attivati, l'esaurimento (exhaustion) funzionale T linfocitario come la carenza di risposta T helper, le cellule regolatorie o l'inadeguata o debole costimolazione, devono ancora essere risolte.

Il progetto prevede due fasi principali: l'analisi della risposta immunitaria T e delle strategie di stimolo in vitro manipolando la costimolazione sia di vie soppressive che attivatorie e successivamente la validazione immunoterapeutica in vivo in un modello murino di HCC che terrà conto dei risultati della prima fase.

In particolare presso il Laboratorio di Immunopatologia Virale di Parma si sta testando la risposta T, HCC-specifica dei pazienti precedentemente arruolati nel trial clinico presso l'UO di Malattie Infettive ed Epatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma. L'analisi della risposta T linfocitaria tumore specifica è eseguita ottimizzando le strategie di espansione in-vitro di una risposta T anti-tumorale pienamente funzionante utilizzando approcci che combinano il blocco di checkpoints immunoregolatori negativi (come CTLA-4, PD-1, LAG3, TIM-3) e l'attivazione di molecole costimolatorie (come CD137/CD137L) (33-38). Come controllo stiamo arruolando pazienti con epatocarcinoma non avanzato sottoposti a termoablazione con radiofrequenza con intento curativo presso l'Unità di Malattie Infettive dell'Arcispedale SMN IRCCS di Reggio Emilia.

Presso il DIBIT dell'Ospedale San Raffaele di Milano si sta svolgendo la seconda fase dello studio finalizzata alla modulazione dei meccanismi che controregolano la risposta immune anti-tumorale in un modello murino di HCC al fine di ottimizzare in-vivo i risultati ottenuti nella prima fase. Nel modello murino, si eseguirà un trial di trattamento con un braccio costituito da animali sottoposti a termoablazione associata all'infusione di GM-CSF e splenociti ottenuti da animali singenici, che rappresenterà il trattamento standard cui confrontare trattamenti addizionali di immunostimolazione utilizzando anticorpi anti-PDL-1, anti-CTLA-4 e anti-CD137 (o CD137L). I topi saranno seguiti per alcuni mesi dopo la termoablazione con esami RMN bisettimanali monitorando la massa tumorale e in parte saranno anche sacrificati per analizzare numero e funzione dei linfociti infiltranti i noduli tumorali.

Responsabile: Massari Marco

Anno inizio: 2010

Durata: 36 mesi

Parole chiave: carcinoma epatocellulare (HCC), termoablazione con radiofrequenza, immunoterapia, checkpoints immunoregolatori

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

L'Unità di Malattie Infettive ha reclutato 5 pazienti con epatocarcinoma non avanzato sottoposti a termoablazione con radiofrequenza con intento curativo nell'ambito del progetto in corso di svolgimento presso il Laboratorio di immunopatologia virale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

E' stato completato il reclutamento e la raccolta dei campioni ematici dai 12 pazienti previsti nel trial di immunoterapia e ablazione con radiofrequenza in corso presso l'UO di Malattie Infettive ed Epatologia (EudraCT Number: 2008-003925-17). Attualmente tutti i pazienti hanno completato il trattamento ed il campionamento

ematico e tissutale epatico per lo studio in questione. Tutti i soggetti reclutati sono stati caratterizzati per l'HLA di classe I. In parallelo si è proceduto con il reclutamento di 5 pazienti del gruppo di controllo.

Sono state utilizzate miscele di peptidi disegnati sulla base degli epitopi tumorali maggiormente descritti in letteratura per indurre linee linfocitarie tumore specifiche. Abbiamo osservato risposte contro tutte le miscele utilizzate sia a carico dei linfociti CD4+ che di quelli CD8+. La percentuale di risposta e l'intensità della stessa è risultata significativamente maggiore per i linfociti CD4 rispetto ai linfociti CD8.

Le risposte positive alle miscele di peptidi sono state scorporate nei singoli epitopi permettendo di identificare in quattro pazienti i peptidi verso i quali era diretta la risposta linfocitaria specifica .

Gli epitopi identificati ristretti per la classe I saranno utilizzati per disegnare pentameri (HLA-peptide) in aggiunta agli epitopi immunodominanti noti dalla letteratura al fine di ottenere una fine caratterizzazione del fenotipo T linfocitario.

Inoltre una valutazione preliminare delle risposte in punti tempo successivi ha mostrato un potenziamento (5/7 pazienti con prelievi seriat) della risposta T linfocitaria tumore-specifica associata al trattamento di immunoterapia.

Abbiamo quindi studiato la risposta delle linee T linfocitarie indotte con le stesse miscele antigeniche in presenza di anticorpi potenzialmente capaci di bloccare segnali inibitori o di fornire segnali di costimolazione positiva.

L'utilizzo dei diversi costimoli e' risultato significativamente efficace nell'incrementare le risposte alle miscele di peptidi. L'analisi dell'incremento o decremento relativo normalizzato sulla risposta ottenuta senza costimoli (fold expansion) ha permesso di rilevare un aumento statisticamente significativo (*test Wilcoxon per dati appaiati*) dei linfociti CD8+ in grado di produrre interferone- dopo stimolazione in presenza di anticorpi anti PDL1 o con l'azione sinergica di anticorpi anti PDL1 e anticorpi anti-CD137L . Tale dato è particolarmente rilevante se consideriamo che i linfociti CD8+ rappresentano i principali attori coinvolti nell'eliminazione delle cellule neoplastiche. Lo stesso tipo di analisi ci ha permesso di rilevare l'aumentata capacità di risposta dei linfociti CD4+ rispetto alle linee di controllo in termini di produzione di IFN-g, IL2 e TNFa.

Sulle stesse linee T linfocitarie abbiamo studiato la capacità dei diversi costimoli di incrementare la polifunzionalità, intesa come la capacità di produrre almeno 2 citochine dopo stimolazione antigenica, rispetto alle linee di controllo.

A conferma della efficacia della costimolazione nell'incrementare le risposte alle miscele di peptidi abbiamo osservato un incremento staticamente significativo della polifunzionalità di risposta dei linfociti CD4+ in presenza degli anticorpi anti-PDL-1 e anti-CD137L.

Restringendo l'analisi ai soli dati generati con la miscela di peptidi di classe II abbiamo invece osservato un incremento nella polifunzionalità di risposta CD4+ nelle linee indotte in presenza degli anticorpi anti-PDL-1 e anti-CTL-A4 .

Nessun aumento significativo di risposta polifunzionale è stato osservato nel caso delle risposte linfocitarie T CD8+.

Al momento stiamo estendendo lo studio ai punti tempo successivi alla termoablazione (1 settimana-1 mese) per tentare di individuare ulteriori epitopi immunodominanti e definire una gerarchia di efficacia dei differenti costimoli.

Prevediamo anche di estendere lo studio alle linee T linfocitarie dirette contro il tessuto tumorale autologo e contro antigeni espressi da linee tumorali stabilizzate.

Laddove disponibili i pentameri, sarà valutata l'upregolazione di CD107a (esprimente la capacità citotossica), il contenuto intracellulare di perforine e granzyme oltre alla capacità di produrre IFN γ , IL-2, TNF- α da parte dei linfociti CD8 pentamero positivi.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

S.S. Allergologia, Autoimmunità e Biotecnologie Innovative

Altri enti coinvolti:

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, DIBIT, Ospedale San Raffaele di Milano.

Progetto n. 13

Titolo: Valutazione retrospettiva delle neoplasie mieloproliferative croniche nei pazienti più giovani di 40 anni

Descrizione:

Le Neoplasie mieloproliferative croniche (Trombocitemia Essenziale, Policitemia Vera, Mielofibrosi Idiopatica) sono un'insieme di patologie con un'età media di incidenza attorno ai 60 anni che non riducono l'aspettativa di vita del paziente anziano. Tuttavia una ridotta percentuale di pazienti si ammala prima dei 40 anni. Alcuni studi, hanno dimostrato che alcune caratteristiche della patologia nell'anziano non si trovano nei giovani adulti e, viceversa, alcune complicanze sono più frequenti in questa popolazione.

Lo studio vuole approfondire le attuali conoscenze su questo tipo di patologia nella coorte di pazienti di età compresa tra i 18 e i 40 anni. In particolare gli sperimentatori vogliono identificare eventuali differenze rispetto alla patologia nella sua manifestazione in età avanzata. Inoltre, visto che la terapia prevista per queste patologie spesso consiste in chemioterapia, si vuole valutare quale sia l'impatto a lungo termine di questi farmaci sull'outcome della patologia e sull'aspettativa di vita.

Responsabile: Tieghi Alessia

Anno inizio: 2011

Durata: 6 mesi + 6 mesi per elaborazione dati finalizzata alla pubblicazione

Parole chiave: Neoplasie Mieloproliferative Croniche, pazienti giovani, caratterizzazione

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2011-2012:

Un'analisi parziale dei dati raccolti è stata incentrata sulla descrizione delle manifestazioni trombotiche nei pazienti con diagnosi di Neoplasia Mieloproliferativa tra i 16 e i 40 anni.

L'analisi è stata effettuata su 1161 pazienti dei quali 929 Trombocitemie Essenziali e 232 Policitemie Vere. Di questi, 203 pazienti hanno avuto trombosi (17.4% arteriosa, 9% venosa). Considerando le trombosi venose 76/107 sono stati eventi in siti inusuali (67 trombosi splancniche e 9 trombosi seni cerebrali). Da un'analisi multivariata "diagnosi di Policitemia Vera" e "presenza della mutazione JAK2V617F" sono risultati fattori di rischio per trombosi in siti inusuali così come il "sesso femminile" nei pazienti con ET. L'unico fattore che pare correlare con l'evento trombosi venosa profonda sembra essere "leucocitosi". Per quanto riguarda gli eventi arteriosi "presenza di fattori di rischio cardiovascolari" è l'unico parametro predittivo per Trombosi.

In definitiva nei pazienti giovani la manifestazione trombotica più frequente è in siti inusuali. La maggior parte di questi eventi si presentano in pazienti con diagnosi di Policitemia Vera e che portano la mutazione JAK2V617F. L'alta frequenza di trombosi in pazienti di sesso femminile fa ipotizzare una possibile interazione con fattori di rischio ormonali.

I risultati ottenuti ci hanno permesso di effettuare una pubblicazione scientifica sulla rivista internazionale 'Haematologica':

Randi ML, Lussana F, Rumi E, Elena C, Passamonti F, Finazzi G, Bertozzi I, Vannucchi A, Antonioli E, Ruggeri M, Vianelli N, Polverelli N, Elli E, Tieghi A, Iurlo A, Ruella M, Cazzola M, Barbui T. THROMBOTIC MANIFESTATIONS IN 1161 PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA (ET) AND POLYCYTHEMIA VERA (PV) DIAGNOSED BETWEEN 16 AND 40 YEARS OF AGE: A RETROSPECTIVE STUDY OF THE GIMEMA MPN-WG.

Haematologica 2012, vol. 97 e-supplement 1 June 14-17, 2012, 177-178.

Lo studio si è concluso nell'anno 2011 con pubblicazione dei dati nell'anno 2012.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: GIMEMA (gruppo malattie ematologiche dell'adulto)

Progetto n. 14

Titolo: Studio osservazionale sulle caratteristiche epidemiologiche, cliniche, demoscopiche, confocali, istologiche dei pazienti con tumori cutanei, dermatosi infiammatorie ed infettive

Descrizione:

Background: In ambito dermatologico, la definizione dei parametri diagnostici in campo tumorale, infiammatorio e infettivo rappresenta un campo in continua evoluzione. Accanto all'esame clinico basato sulla semeiotica, si è affiancato l'uso di metodiche strumentali in grado di esplorare la cute e gli annessi in modo non invasivo. Tra le metodiche attualmente in uso in ambito clinico quelle che dimostrano una maggiore efficacia diagnostica vi sono: l'esame demoscopico, l'esame mediante microscopia confocale e l'esame istologico convenzionale laddove ritenuto necessario sia a fini diagnostici che terapeutici.

La dermoscopia è una metodica diffusamente utilizzata nella pratica clinica per la diagnosi precoce del melanoma. Studi di valutazione sull'accuratezza diagnostica del solo esame clinico hanno mostrato che il dermatologo è in grado di individuare il melanoma nel 65-80% dei casi. Una recente revisione sistematica della letteratura ha dimostrato che la dermoscopia è in grado di incrementare la sensibilità diagnostica del melanoma e dei tumori cutanei del 10-35% rispetto alla sola osservazione clinica. La microscopia confocale è una metodica assolutamente non invasiva che permette di studiare, in vivo, direttamente sul paziente, ed in pochi minuti (4 minuti per esplorare un'area cutanea pari a quella necessaria per l'esame istologico, circa 5 mm) aspetti cito-architettonici finora osservabili unicamente mediante la convenzionale istologia. La microscopia confocale permette di valutare su immagini in bianco e nero con dettagli ad altissima risoluzione, l'architettura generale della lesione, l'aspetto morfologico delle singole cellule, la loro disposizione all'interno dei piani tissutali (epidermide e derma superficiale) e i rapporti relativi con le strutture circostanti. Inoltre è possibile visualizzare il flusso sanguigno all'interno dei capillari e le cellule ematolinfopoietiche. Numerosi descrittori morfologici (clinico-dermoscopico-confocali) unitamente a caratteristiche epidemiologiche e fenotipiche del paziente sono stati riportati in letteratura.

Tuttavia, mancano studi su ampia scala che valutino e mettano in correlazione il quadro più squisitamente clinico-morfologico (dermoscopico-confocale-istologico) con il substrato istologico, biologico e genetico. Inoltre si rende necessaria l'acquisizione di informazioni circa la efficacia degli attuali protocolli diagnostici in un ampio setting clinico che permetta di validare le conoscenze disponibili e di delineare nuovi parametri. Anche nel campo dei tumori epiteliali, la diagnosi precoce e tempestiva rappresenta un goal importante in ambito clinico. Numerosi parametri morfologici ottenuti dall'utilizzo di dermoscopia e confocale, sono presenti in letteratura e comunemente utilizzati nella pratica clinica. Tuttavia non è disponibile una validazione di tali elementi diagnostici su larga scala.

Materiali e Metodi:

Il percorso diagnostico nella pratica clinica si basa sull'integrazione dell'esame clinico con la demoscopia.

Un'efficace ed appropriata indagine del paziente al fine di ottenere una elevata accuratezza diagnostica prevede l'esecuzione di un percorso diagnostico che si avvale di approfondimenti progressivi.

Le lesioni che presentano aspetti di rilievo clinico sono registrate mediante strumenti di acquisizione digitale (videodermatoscopio) per documentazione finalizzata al monitoraggio della /delle lesioni in esame o alla archiviazione a fini diagnostici. In caso di lesioni di difficile interpretazione clinico-dermoscopica la lesione

sospetta viene ulteriormente analizzata mediante microscopia confocale in vivo. Laddove l'esame integrato (clinico-dermoscopico-confocale) suggerisca una diagnosi di malignità, si programma l'asportazione chirurgica e l'esame istologico convenzionale mediante l'analisi di sezioni colorate in ematossilina ed eosina.

Responsabile: Argenziano Giuseppe

Anno inizio: 2011

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Dermatologia clinica; Tumori cutanei; diagnostica non invasiva; dermoscopia; microscopia confocale.

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Il percorso diagnostico attuato presso il nostro ambulatorio rappresenta lo "standard of care" per i pazienti che si sottopongono a visite dermatologiche per tumori cutanei. Il paziente riceve un approccio clinico-diagnostico integrato con metodiche diagnostiche moderne e non invasive secondo le norme della buona pratica clinica.

La raccolta dei dati epidemiologici, morfologici (dermoscopia e confocale) ed istologici dei pazienti afferenti al nostro ambulatorio ha permesso di ridefinire i criteri diagnostici attualmente in uso, ed evidenziare nuovi descrittori morfologici. È stata delineata una migliore definizione dei parametri diagnostici attualmente presenti e sono stati identificati nuovi descrittori morfologici indicativi di patologia, che sono stati portati all'attenzione della comunità scientifica internazionale con pubblicazioni scientifiche su riviste di ampia diffusione.

L'analisi epidemiologica, dermoscopica, confocale e la correlazione con il quadro istologico delle patologie infiammatorie nelle sue diverse forme ha portato alla definizione di nuovi parametri diagnostici definiti sulla base di specifici aspetti morfologici.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 15

Titolo: Studio europeo sui sintomi nelle cure palliative oncologiche (The European Palliative Care Cancer Symptom Study - EPCCS)

Descrizione:

La crescente incidenza del cancro e il numero sempre crescente di persone che vivono più a lungo con una malattia inguaribile, accentua la necessità di una gestione ottimale dei sintomi per tutta la durata della malattia. Grazie allo sviluppo scientifico e tecnologico ed al crescente interesse per la ricerca in cure palliative, la medicina palliativa è via via diventata più *evidence based*.

I pazienti con cancro in fase avanzata accusano molteplici sintomi con fluttuazioni di intensità e gravità durante il corso della malattia. Dolore, affaticamento, nausea / vomito, dispnea, stipsi, perdita di appetito e depressione sono tra i sintomi più comuni e sono presenti in oltre il 50% dei pazienti. Tuttavia, i tassi di prevalenza di questi sintomi variano considerevolmente tra gli studi, per esempio nel dolore vi è un range tra il 35 e il 90%. Queste differenze possono in parte essere spiegate con i diversi strumenti di valutazione, i risultati, il disegno dello studio, le caratteristiche dei pazienti e i metodi di studio. Inoltre, vi è una mancanza di accordo sui criteri comuni per descrivere le caratteristiche principali di una popolazione di pazienti oncologici in cure palliative e che quasi non esistono strumenti standardizzati per la valutazione e la classificazione dei sintomi. Queste carenze limitano la possibilità di progettare studi randomizzati e controllati di trattamento nelle cure palliative, che è il modo ottimale per migliorare la gestione clinica dei sintomi. Per fare questo è importante avere a disposizione dei campioni di pazienti di grandi dimensioni per una migliore comprensione di come evolvono i sintomi e come dovrebbero essere valutati e classificati in tutto il percorso della malattia, integrata con le registrazioni simultanee del trattamento di cure palliative che è fornito.

L'obiettivo primario di questo progetto di ricerca è quello di ampliare la conoscenza riguardo alla prevalenza e allo sviluppo dei sintomi più frequenti correlati al cancro durante il corso della fase avanzata della malattia. L'obiettivo secondario è quello di ottenere un set minimo di dati condivisibili per la descrizione di pazienti oncologici in cure palliative.

Lo studio si propone di arruolare 2500 pazienti al fine di consentire analisi di sottogruppo significative. Al basale e ad ogni visita successiva (ogni 4 settimane per 6 mesi), i medici e i pazienti compileranno dei questionari per la misurazione delle seguenti variabili: valutazione da parte dei medici (dati clinici, Karnofsky Performance Status Scale, Mini-Mental State Examination (MMSE), Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP); valutazioni da parte dei pazienti (Dati socio-demografici, stato civile ed istruzione, Domande sulla intensità del dolore, dolore neuropatico, breakthrough pain e depressione, Edmonton Symptom Assessment System (ESAS), EORTC QLQ-C15-PAL).

Responsabile: Rondini Ermanno

Anno inizio: 2011

Durata: 24 mesi

Parole chiave: cure palliative, malattia locale, loco-regionale o metastatica, questionari per i medici e i pazienti.

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Presso il nostro centro sono stati arruolati 76 pazienti per un totale di 830 questionari raccolti: 38 pazienti hanno effettuato 7 visite per un totale di 532 questionari (266 compilati dai medici e 266 dai pazienti), 9 hanno effettuato 6 visite (108 questionari raccolti), 10 pazienti 5 visite (100 questionari), 3 pazienti hanno effettuato 4 visite (24 questionari), 5 pazienti 3 visite (30questionari), 7 pazienti 2 visite (28 questionari), 4 pazienti hanno effettuato solo la visita basale (8 questionari)

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

Istituto Nazionale dei Tumori di Milano;

Presidio policlinico di Monserrato -Monserrato (CA);

Oncologia medica di Piacenza; Hospice Villa Speranza di Roma;

Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione G. Pascale" di Napoli;

U.O. Complessa di Cure Palliative e Terapia del Dolore. AO ICP- Milano;

Oncologia-Cure Palliative – ASL Ravenna;

UO Ematologia Azienda Policlinico Umberto I- Roma;

U.O. Oncologia Medica Università degli Studi L'Aquila- L'Aquila.

Progetto n. 16

Titolo: Ricerca Traslazionale su Marcatori Molecolari in Pazienti Operati di Carcinoma Gastrico ed Inclusi nel Protocollo Clinico di Terapia Adiuvante I.T.A.C.A.S (Intergroup Trial of Adjuvant Chemotherapy in Adenocarcinoma of the Stomach)

Descrizione:

Nonostante il calo di incidenza, il carcinoma gastrico rappresenta una delle neoplasie più frequenti nel mondo occidentale, ed è al secondo posto nel mondo, per mortalità con il 12.1% di decessi legati a tumori. Esiste inoltre, una confermata variabilità di incidenza e sopravvivenza legata a differenti aree geografiche. Dati epidemiologici hanno documentato una variazione di incidenza, in rapporto alla sede di insorgenza. Si assiste ad una riduzione delle neoplasie che insorgono nello stomaco distale, mentre è reale un incremento delle lesioni dello stomaco prossimale e giunzione gastroesofagea.

A tutt'oggi non è stato identificato un vero processo causale anche se, per la gran parte dei pazienti, l'eziologia del carcinoma gastrico sembra essere legata a diversi fattori di rischio e ad alcune condizioni precancerose. Tra i fattori di rischio il principale è correlato all'ambiente: fattori nutrizionali, abitudini di vita e presenza di *Helicobacter pylori*.

Diversi studi hanno dimostrato che lo stato infiammatorio cronico indotto dall'*Helicobacter pylori* sembra essere il meccanismo patogenetico più importante. Il processo attraverso cui la neoplasia si svilupperebbe si baserebbe su una serie di tappe progressive che vanno dalla gastrite superficiale, alla gastrite atrofica, metaplasia intestinale, displasia e carcinoma. Tale meccanismo potrebbe spiegare il differente comportamento biologico tra lesioni cardiali (tratto prossimale dello stomaco) e non cardiali (tratto distale dello stomaco) e tra i differenti tipi istologici: istotipo ben differenziato (carcinoma intestinale) dall'istotipo scarsamente differenziato (carcinoma diffuso). L'eterogeneità del carcinoma gastrico dal punto di vista morfologico, che si riflette nel differente profilo istologico, grado di differenziazione, pattern di crescita ed istogenesi, è quindi alla base del diversità di comportamento della storia naturale.

La prognosi dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale è legata principalmente all'estensione della malattia. Pertanto, lo stadio patologico (TNM) rappresenta attualmente l'unico fattore prognostico certo per discriminare i pazienti ad alto e basso rischio di ripresa.

Il beneficio di una chemioterapia adiuvante dopo chirurgia adeguata è tutt'ora oggetto di discussione. Differenti cinque metanalisi che hanno preso in considerazione gli studi randomizzati verso solo chirurgia pubblicati, hanno confermato un beneficio statisticamente significativo a favore del trattamento, sebbene di entità moderato. Sono stati condotti diversi studi di integrazione tra chemioterapia e radioterapia, basandosi sul razionale del potenziale ruolo della radioterapia nel migliorare il controllo regionale, ma l'applicazione di una chirurgia non standardizzata, non ha permesso di concludere con risultati convincenti.

Facendo seguito a precedenti studi, nel 2/2005 è stato attivato uno studio randomizzato che ha l'obiettivo di confrontare due schemi di chemioterapia adiuvante per il trattamento del carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea operati radicalmente. Il disegno dello studio prevede una stratificazione per centro e per interessamento linfonodale (N0/N+). Per entrambi i bracci il periodo di trattamento è di 18 settimane. I pazienti sono seguiti mediante un regolare ed omogeneo follow-up. L'obiettivo principale è la sopravvivenza libera da malattia (DFS) definita come l'intervallo di tempo dalla data di randomizzazione alla data di ripresa della

malattia, con sede locale, regionale o a distanza, o alla data di morte per qualunque causa. Tra gli obiettivi secondari, la sopravvivenza globale (OS) definita come l'intervallo di tempo dalla data di randomizzazione alla data di morte del paziente qualunque sia la causa del decesso. Lo studio multicentrico è stato recentemente chiuso al reclutamento per raggiungimento dal numero previsto di 1106 pazienti. Il periodo di osservazione dei pazienti terminerà al raggiungimento di 636 eventi necessari per stimare un hazard ratio di 0.80 in favore del braccio di trattamento sperimentale. Attualmente lo studio rappresenta per numerosità raggiunta, il più ampio che sia stato eseguito per la patologia gastrica.

Il presente progetto ha come obiettivo quello di esplorare differenti biomarcatori su tessuti fissati in paraffina, ottenuti dalla resezione gastrica di pazienti inclusi nel protocollo ITACA-S, come: cyclossigenasi-2, HER2/neu(c-erB2), mutazioni di PIK3CA e KRAS/BRAF, espressione di Ecaderina, B catenina, e presenza di instabilità dei microsatelliti, correlandoli allo stadio patologico, al coinvolgimento linfonodale, al tipo istologico (in accordo alla classificazione secondo Lauren), alla sede del tumore (prossimale o distale) ed alla la prognosi in termini di DFS ed OS. Verrà inoltre valutata la presenza di una infezione da Helicobacter pylori sia su aree rappresentative di mucosa gastrica nei preparati istologici che come dato anamnestico.

L'originalità del progetto consiste nell'approccio traslazionale rivolto ad una popolazione omogenea inclusa in un unico protocollo di studio, che ci permette di disporre di un congruo numero di casi.

Con la finalità di individuare, attraverso nuovi fattori, differenti classi prognostiche (selezione dei pazienti ad elevato rischio di recidiva) e predittive (selezione del miglior trattamento per ogni paziente) di pazienti.

Responsabile: Rondini Ermanno

Anno inizio: 2011

Durata: 36 mesi

Parole chiave: biomarcatori, helicobacter pylori, traslazionale, neoplasia gastrica

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Sono stati valutati tutti i biomarcatori proposti su una casistica di 200 pazienti (100 con evento e 100 senza evento) estrapolati dalla lista di randomizzazione in modo casuale.

Sono stati esplorati differenti biomarcatori su tessuti fissati in paraffina, ottenuti dalla resezione gastrica di pazienti inclusi nel protocollo ITACA-S, come: cyclossigenasi-2, HER2/neu(c-erB2), mutazioni di PIK3CA e KRAS/BRAF, espressione di Ecaderina, B catenina, e presenza di instabilità dei microsatelliti, correlandoli allo stadio patologico, al coinvolgimento linfonodale, al tipo istologico (in accordo alla classificazione secondo Lauren), alla sede del tumore (prossimale o distale) ed alla la prognosi in termini di DFS ed OS. È stata inoltre

valutata la presenza di una infezione da *Helicobacter pylori* sia su aree rappresentative di mucosa gastrica nei preparati istologici che come dato anamnestico.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano

Gruppi partecipanti: ITMO, GISCAD, GONO, GOIRC, SIGOG, IRST, GOAM, GIRCG, ONCOTECH, APRIC, GOCCI

Progetto n. 17

Titolo: Studio in doppio cieco a gruppi paralleli di valutazione degli effetti nel long term dell'utilizzo di Eryfotona AK-NMSC nel trattamento del campo di cancerizzazione in pazienti con cheratosi attinica

Descrizione:

BACKGROUND

La cheratosi attinica (CA) è una condizione precancerosa della pelle molto frequente soprattutto nel soggetto anziano. La CA è in genere causata da un danno da esposizione solare cronico. L'esposizione ai raggi UV infatti è in grado di causare danni al DNA delle cellule dell'epidermide. Questo processo si può associare a trasformazioni di tipo tumorale. Infatti è noto che la CA può precedere la comparsa di tumori come il carcinoma squamo cellulare e baso cellulare. Le lesioni della CA in genere compaiono nelle zone cutanee foto esposte (capo, viso, mani ed avambracci). In genere le lesioni della CA si presentano in numero variabile e raramente sono uniche. Un concetto importante è che nella zone di cute intorno ad una o più lesioni apparentemente normale, una valutazione diagnostica più accurata (microscopia confocale ed altro) spesso dimostra la presenza di numerosi lesioni subcliniche. Da tempo è stato utilizzato il concetto di campo di cancerizzazione cioè la zona intorno ad una o più lesioni che può andare incontro maggiormente alla comparsa di nuove lesioni cutanee. Recentemente è disponibile in commercio un prodotto topico (medical device classe I) contenente fotoliasi un enzima in grado di riparare in modo specifico e rapido le lesioni a livello del DNA causate dai raggi UV. Questo prodotto ha dimostrato sia in modelli sperimentali animali che nell'uomo di riparare i dimeri di timina che si formano dopo esposizione ad UV e che sarebbero responsabili della trasformazione dei cheratinociti in senso tumorale. Questo prodotto trova pertanto come razionale l'utilizzo come prevenzione della comparsa di lesioni attiniche in soggetti foto esposti a rischio di danno cellulare cutaneo. Tuttavia al momento non sono disponibili dati clinici prospettici controllati che supportino tale razionale di utilizzo.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- Che cosa lo studio si propone di dimostrare: confrontare una crema contenente fotoprotettore (filtro solare) e fotoliasi (un enzima in grado di riparare in modo specifico le lesioni a livello del DNA dei cheratinociti lesionati dall'esposizione a raggi UV) con una crema contenente solo fotoprotettore per valutarne l'efficacia nel ridurre il numero lesioni attiniche e di evitare la comparsa di nuove lesioni nel medio lungo termine (6 mesi).
- Che cosa lo studio contribuisce ad aggiungere alle attuali conoscenze: Lo studio permetterà di valutare se l'applicazione topica di fotoliasi, correggendo i danni al DNA dei cheratinociti esposti a radiazione UV, sia in grado di ridurre la comparsa di nuove lesioni soprattutto a livello del campo di cancerizzazione e di favorire la remissione delle lesioni presenti in confronto al solo utilizzo topico con fotoprotettore.

Responsabile: Argenziano Giuseppe

Anno inizio: giugno 2012

Durata: 24 mesi

Parole chiave: Cheratosi attinica; precancerosi; fotoliasi; fotoprotezione; diagnostica non invasiva; dermoscopia; microscopia confocale.

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologico Sperimentale

Cofinanziatori: Isdin SA (Barcellona , provencal 33, Spagna)

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Reclutamento dei pazienti, inizio delle visite di follow up, e acquisizione di immagini cliniche, dermoscopiche ed in microscopia confocale delle aree cutanee trattate con il prodotto in studio.

Linea di ricerca: Patologia Oncologica Complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 18

Titolo: Studio di nuovi marcatori tumorali del linfoma mediante l'utilizzo di sezioni di tessuto paraffinate (codice SIRPA)

Descrizione:

I tessuti paraffinati rappresentano uno strumento insostituibile nella diagnostica oncologica. Vengono correntemente utilizzati dalla Anatomia Patologica ai fini clinico-assistenziali e consentono la visualizzazione e la quantificazione di specifici marcatori biologici. Tali marcatori sono proteine coinvolte, ad esempio, nella regolazione del ciclo cellulare, della proliferazione, del differenziamento e della progressione delle cellule tumorali. Giusto per citare un esempio ben caratterizzato, l'antigene Ki67 è un indice di proliferazione che viene dosato su sezioni di tessuto paraffinate ed utilizzato per la valutazione di diversi tipi di tumore tra cui mammella e linfoma. Tale proteina viene espressa dalle cellule che proliferano attivamente mentre non viene espressa dalle cellule quiescenti. Rappresenta pertanto un utilissimo indicatore del potenziale delle cellule tumorali a dividersi.

Il gruppo di ricerca molecolare dell'Ematologia, tra le varie linee di ricerca approntate negli ultimi anni, ha mostrato particolare attenzione alla ricerca sui marcatori molecolari, in virtù della loro potenziale utilità, sia diagnostica che clinica. In questo contesto si inserisce lo studio di nuovi biomarcatori su sezioni di tessuto paraffinato. Tali nuovi marcatori sono stati individuati (o verranno individuati) mediante approcci di biologia cellulare e molecolare in modelli sperimentali quali le linee cellulari derivate dal linfoma. L'utilizzo di linfonodi paraffinati rappresenta quindi un passaggio traslazionale fondamentale per la verifica dell'espressione di tali marcatori *ex vivo*. I livelli di tali marcatori potranno essere correlati con il tipo di linfoma, con le specifiche zone del linfonodo, con il grado della malattia o con le caratteristiche prognostiche.

Le ricerche condotte sino ad ora presso il Laboratorio di Biologia Molecolare dal dott. Frazzi riguardano la linea cellulare derivata dal linfoma di Hodgkin L-428. Inizialmente è stata dimostrata l'attività antiproliferativa e pro-apoptotica di una famiglia di composti polifenolici derivati dal farmaco naturale resveratrolo. Mediante microscopia a fluorescenza è stata dimostrata la formazione di corpi apoptotici e sono stati calcolati, sulla base della costruzione delle curve di crescita, i valori di IC50 di alcuni di questi composti antiproliferativi. L'analisi dei cicli cellulari ha dimostrato importanti modificazioni del ciclo cellulare che meritano un maggiore approfondimento. Lo studio dell'espressione di proteine chiave nella regolazione del ciclo cellulare e dell'apoptosi, ha portato all'osservazione che l'acetilazione di FOXO3a (uno dei substrati della deacetilasi SIRT1) aumenta in risposta al trattamento con resveratrolo. È noto dalla letteratura che resveratrolo influisce sull'attività di SIRT1 benchè le evidenze riportate da autori diversi siano, attualmente, piuttosto controverse. In particolare, in modelli sperimentali di carcinoma della mammella è stato dimostrato che i pazienti che sono portatori della mutazione BRCA-1 (una proteina tumor suppressor la cui mutazione è associata allo sviluppo del tumore della mammella) presentano livelli più bassi di SIRT1 rispetto ai rispettivi controlli. In questi modelli sperimentali viene riportato che il farmaco resveratrolo è in grado di inibire la crescita dei mutanti BRCA-1 attraverso una up-regolazione della deacetilasi SIRT1, la quale determina la diminuzione dei livelli della proteina anti-apoptotica survivin e, in ultima analisi, innesca il processo apoptotico. Tali evidenze, tuttavia, sono controverse in quanto l'attività di SIRT1 determina una inattivazione di alcune proteine chiave quali p53, FOXO e

Ku70 e, di conseguenza, rende difficile la classificazione di SIRT1 come oncosoppressore. È quindi logico pensare che l'attività di SIRT1 sia fortemente tessuto-specifica e che il suo ruolo anti-apoptotico piuttosto che pro-apoptotico sia da studiare e contestualizzare all'interno di uno specifico tipo di tumore e di modello sperimentale. È noto infatti che l'evoluzione di una cellula verso la morte piuttosto che verso la proliferazione è determinata non dall'espressione di una singola proteina regolativa ma, più spesso, da un equilibrio tra diversi fattori che agiscono nella cellula tumorale e che possono essere regolati a livello trascrizionale, post-trascrizionale e post-traduzionale in modo diverso a seconda del tipo di cellula.

Scopo dello Studio SIRPA

Con la presente ricerca il nostro scopo è quello di individuare e localizzare la istone-deacetilasi SIRT1 in sezioni paraffinate di linfonodo mediante colorazioni immunohistochimiche in collaborazione con la Struttura Complessa di Anatomia Patologica. La letteratura che riguarda questo enzima nei linfomi infatti è, a tutt'oggi, molto scarsa e limitata al linfoma diffuso a grandi cellule B. Il linfoma diffuso a grandi cellule B è un linfoma non-Hodgkin nel quale l'espressione di SIRT1 è associata ad una prognosi sfavorevole.

Sono stati presi in esame sia i linfonodi reattivi che quelli affetti da linfoma di Hodgkin diagnosticati presso il S.Maria Nuova e già inseriti nel progetto "Tissue Bank" dei linfomi (Progetto n.9; Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici). Come precedentemente descritto in questo Progetto infatti, i risultati sperimentali ottenuti a livello sia cellulare che molecolare riguardano linee cellulari di linfoma di Hodgkin ed è pertanto logico ricercare tale marcatore anche nelle sezioni di linfonodo affette da questa neoplasia. I livelli di espressione e la localizzazione di SIRT1 all'interno dei linfonodi reattivi piuttosto che neoplastici ha fornito informazioni essenziali sulla distribuzione di questo enzima in un setting *ex vivo* e rappresenta la base per uno studio prospettico più ampio che possa includere anche altri tipi di linfomi.

Responsabile: Raffaele Frazzi

Anno inizio: 2011

Durata: 12 mesi

Parole chiave: SIRT1; Linfoma di Hodgkin; Resveratrolo

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Preclinico

Cofinanziatori: Gr.A.D.E. onlus

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012

Il Progetto, iniziato nel 2011 previa approvazione del Comitato Etico inter-aziendale, si è sviluppato in parallelo seguendo due filoni:

- *in vitro*, sulla linea cellulare L-428
- *ex vivo*, utilizzando le sezioni di tessuto paraffinate

End point primario:

- valutazione della presenza e della localizzazione di SIRT1 nel tessuto paraffinato diagnostico di pazienti affetti da linfoma di Hodgkin e di pazienti sani.

End point secondario:

- correlazione della presenza/assenza di SIRT1 con i livelli di espressione di Ki67 negli stessi linfonodi.

La presenza dell'antigene SIRT1 è stata inizialmente dimostrata nei nuclei di citopreparati di cellule L-428.

Successivamente il progetto ha previsto la colorazione immunohistochimica di n=30 sezioni di tessuto paraffinate provenienti sia da linfonodi reattivi non tumorali che da linfonodi affetti da linfoma di Hodgkin.

I centri germinativi dei linfonodi e le cellule di Hodgkin-Reed Sternberg sono quelli che presentano la maggiore intensità di colorazione per SIRT1. Nel campione preso in esame questo marcatore co-localizza anche con Ki67, il quale rappresenta l'indice di proliferazione dei linfociti del centro germinativo.

Queste ricerche hanno quindi portato all'individuazione di un nuovo potenziale marcatore molecolare in linee cellulari linfoidi: l'enzima SIRT1. SIRT1 è una deacetilasi NAD⁺-dipendente che ha come bersagli sia proteine istoniche che proteine non-istoniche e catalizza la rimozione di gruppi acetilici da residui di lisina, accoppiando tale reazione alla idrolisi del NAD. La sua attività enzimatica determina la deacetilazione degli istoni con un conseguente aumento della stabilità di alcune regioni genomiche e la riduzione della trascrizione di alcuni geni. Tra le proteine non-istoniche bersaglio di SIRT1 vi sono alcuni fattori di trascrizione della famiglia FOXO, l'oncosoppressore p53, Ku70 e la proteina pro-apoptotica Bax. Per quanto riguarda l'oncosoppressore p53, è noto che la forma attiva della proteina è quella acetilata e, di conseguenza, l'attività di SIRT1 inattiva questo oncosoppressore. Ne deriva pertanto che SIRT1 possa svolgere anche una funzione antiapoptotica e, paradossalmente, possa favorire la sopravvivenza delle cellule tumorali e lo sviluppo del cancro. Da queste poche evidenze iniziali è facile comprendere come l'attività di questo enzima sia pleiotropica e che regoli alcune delle funzioni chiave della sopravvivenza e della proliferazione cellulari.

I risultati ottenuti hanno prodotto i seguenti lavori:

Articoli originali:

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

Presentazioni:

Frazzi R., Tamagnini I., Valli R., Casali B., Latruffe N. and Merli F. Resveratrol induces apoptosis in Hodgkin lymphoma cells and inhibits SIRT1, a deacetylase expressed by germinal center-derived lymphocytes. 16th World Congress on Advances in Oncology, 6-8 October 2011, Rhodes, Greece.

Linea di ricerca: Patologia oncologica complessa

Altre strutture dell'istituto coinvolte: S.S. Laboratorio di Biologia molecolare; S.C. Anatomia Patologica.

LINEA DI RICERCA N. 2

Titolo: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Responsabile Scientifico: Dr Annibale Versari

Descrizione:

La disponibilità di diverse ed alternative tecnologie avanzate di tipo diagnostico quali la CT multistrato, la MRI, la PET e terapeutico quali Tomoterapia, IORT e Terapia radio-metabolica, accanto a tecniche ad alta tecnologia diagnostica e terapeutica utilizzate in corso di endoscopia come l'ESD, l'eco-endoscopia ad alta frequenza etc., offrono l'opportunità di confrontare l'efficacia comparativa delle diverse metodologie diagnostiche ed interventistiche. Sono considerate tecnologie avanzate-innovative anche lo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche o la ideazione, sviluppo e validazione di nuovi metodi e algoritmi che producano tool quantitativi di supporto alle decisioni in ambito diagnostico (imaging e endoscopic-based). Allo stesso modo saranno considerate e studiate tecniche mini-invasive per la terapia non-invasiva di patologie oncologiche di solito trattate con interventi più invasivi-radicali, come ad esempio l'utilizzo di laser o alte frequenze/temperature per il trattamento di noduli tiroidei con patologia tumorale maligna micro invasiva.

Obiettivi della Linea:

Questo obiettivo generale viene declinato attraverso tre obiettivi specifici a cui corrispondono tre diverse tipologie di ricerca: 1. Percorsi di validazione di a) nuovi metodi e tool (algoritmi, modelli, ecc) per la quantificazione di fenomeni qualitativi da utilizzare in diagnostica; b) sviluppo e validazione pre-clinica e clinica di nuove tecniche terapeutiche per il trattamento non/mini-invasivo di alcune patologie oncologiche usualmente trattate con approcci radicali. 2. Studi di Effectiveness/Outcome Research per produrre evidenze aggiuntive a quelle già esistenti al fine di confermare risultati di efficacia teorica nel mondo reale (efficacia nella pratica). In caso di impossibilità ad attivare confronti diretti, per motivi etici o di fattibilità, vengono attivati studi prospettici e longitudinali dove pazienti che hanno ricevuto interventi diversi saranno seguiti nel tempo e descritti in termini di outcome di tipo clinico (controllo della malattia, recidive, effetti collaterali, sopravvivenza), e "medical humanities" (soddisfazione, qualità della vita, opinioni) ed economico (consumo di risorse sanitarie e non). Quando opportuno ed appropriato, verifiche e confronti vengono condotti utilizzando metodologie derivate dall'outcome research (utilizzo di analisi multivariate, propensity score e matching), eventualmente utilizzando le banche dati e i registri inter-aziendali come fonti di casi e di informazioni. 3. Clinical Trial di fase precoce. Per colmare specifici gap conoscitivi, attraverso studi di fase II-III. In caso di presenza di un elevato livello di incertezza, previo parere ed indirizzo da parte del Comitato Etico inter-aziendale, vengono condotti formali studi di efficacia esplorativa e comparativi, randomizzati, su campioni ben caratterizzati di pazienti ponendo comunque enfasi su analisi tipo intention-to-treat, follow-up a lungo termine e utilizzo di endpoint clinico sanitari.

PROGETTI DI RICERCA AFFERENTI ALLA LINEA 2

Progetto n. 1

Titolo: Le basi molecolari e la terapia mirata dei tumori emolinfopoietici

Descrizione:

Le terapie innovative e mirate rivestono ormai un ruolo determinante nella terapia del cancro. Ne sono esempi gli inibitori delle tirosina-kinasi, gli anticorpi monoclonali chimerici, gli inibitori delle istone-deacetilasi, giusto per citare qualche esempio. Lo sviluppo e la messa a punto di farmaci più efficaci e possibilmente meno tossici richiede uno studio approfondito dei meccanismi molecolari che svolgono un ruolo rilevante in ciascun tipo specifico di tumore. La conoscenza dei pathways utilizzati da ciascun farmaco innovativo è oggi possibile mediante l'utilizzo di tecnologie di biologia molecolare e cellulare e rappresenta il momento iniziale per l'ottimizzazione e la scelta di una terapia.

Il presente progetto si focalizzerà inizialmente sul linfoma, un tumore degli organi linfatici che ha avuto un'incidenza di 27/100.000 negli uomini e di 18,8/100.000 nelle donne nel quinquennio 2006-2010. Gli obiettivi di questo ampio progetto si articolano lungo due direttrici principali che sono:

- a) la ricerca di nuovi biomarcatori nei tessuti e nelle cellule tumorali
- b) la caratterizzazione di nuove molecole antitumorali non-chemioterapiche

Le tecnologie utilizzate comprendono:

- colture cellulari *in vitro*
- colorazioni immunoistochimiche su sezioni di linfonodi paraffinati
- approcci di farmacologia molecolare
- approcci per lo studio dell'espressione genica
- manipolazioni dell'espressione delle proteine in cellule umane tumorali e non

Il progetto è stato derivato, per motivi di dimensione ed organizzazione degli obiettivi, in tre progetti specifici e mirati di biologia molecolare.

In questi progetti verranno studiati i seguenti aspetti:

- l'attività del polifenolo naturale **resveratrolo** e dei suoi derivati in linee cellulari di linfoma. Tale progetto di ricerca si pone l'obiettivo di individuare nuovi derivati metossilati del resveratrolo meritevoli di essere indagati per le potenzialità antiproliferative e chemiopreventive nei tumori ematologici.
- L'istone-deacetilasi di classe III **SIRT1**. Tale enzima svolge un ruolo centrale nella regolazione della cromatina e della funzione di numerose proteine non-istoniche quali l'oncosoppressore p53, solo per citare un esempio. Le funzioni di SIRT1 sono intimamente legate alla longevità della cellula ed è un nostro obiettivo determinare quali siano le funzioni di tale enzima nella cellula cancerosa di linfoma.
- Le relazioni tra i marcatori **SIRT1 – DBC1 – HIC1 – Ki67 e Bcl-6** nei linfomi non-Hodgkin e nei linfonodi sani. Tale progetto, finanziato dal Ministero della Salute, prevede un approccio *ex-vivo* nel quale diverse tecniche di immunologia e biologia molecolare verranno utilizzate per ottenere informazioni originali sul

ruolo di questo network nella patogenesi del linfoma non-Hodgkin con particolare riguardo alle forme aggressive e non guaribili. La rilevanza di tale argomento è legata anche alla novità delle informazioni che sarà possibile ottenere riguardo alle relazioni esistenti tra i sopraccitati marcatori nei linfonodi umani.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2010

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Molecole antitumorali, resveratrolo, SIRT1, Linfomi Non-Hodgkin

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: Gr.A.D.E. onlus

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

I progetti sopraccitati sono coordinati dal Dott. Raffaele Frazzi e sono, specificamente:

- Linea 4 "Caratterizzazione di molecole antitumorali derivate dal resveratrolo in modelli sperimentali di linfoma non-Hodgkin" (con data inizio anno 2013)
- Linea 1 "Studio di nuovi marcatori tumorali del linfoma mediante l'utilizzo di sezioni di tessuto paraffinate (codice SIRPA)"
- Linea 3 "Caratterizzazione dell'istone-deacetilasi SIRT1 nei linfomi non-Hodgkin e nei linfonodi umani"

Per la descrizione dettagliata si rimanda alla scheda specifica di ciascun progetto.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

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

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 2

Titolo: Collaborazione alla ricerca clinico-biologica, con prevalente interesse per il trapianto di midollo osseo ed il processo di accreditamento della struttura

Descrizione:

Nell'ambito del progetto di collaborazione alla ricerca clinico-biologica ed all'accreditamento della struttura, con prevalente interesse per il trapianto di midollo osseo nei pazienti affetti da Mieloma Multiplo, è stato eseguito:

- studio ed aggiornamento della legislazione italiana in materia di studi clinici sperimentali e osservazionali
- sottomissione della documentazione necessaria alla richiesta parere/autorizzazione per l'attivazione di un nuovo protocollo di studio al Comitato Etico (CE)
- gestione della documentazione degli studi clinici (archiviazione dei documenti e corrispondenza con il CE, Sponsor/proponente e CRO, registrazione e randomizzazione del paziente in uno studio clinico)
- verifica dei criteri inclusione ed esclusione, programmazione esami clinico-laboratoristici, compilazione delle CRF cartacee e/o elettroniche tramite collaborazione con il personale medico/infermieristico
- data monitoring (verifica qualità dei dati)
- ricerche bibliografiche riguardanti l'argomento oggetto di studio
- processazione dei campioni biologici e spedizione ai laboratori di riferimento secondo le normative vigenti in materia
- ordini, contabilità e monitoraggio del farmaco sperimentale tramite rapporti con lo sponsor e la farmacia di riferimento.

All'interno dell'attività riguardante il monitoraggio del farmaco, è stato eseguito continuo aggiornamento dei pazienti iscritti al registro AIFA (Associazione Italiana del Farmaco) per le seguenti patologie: Mielodisplasia (Revlimid 648), Mieloma Multiplo (Velcade, Thalidomide e Revlimid).

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Trapianto, Mieloma Multiplo, monitoraggio

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Tecnologie abilitanti

Cofinanziatori: Università-Regione

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nell'ambito del progetto a prevalente interesse per il trapianto di midollo osseo, in particolare nei pazienti affetti da Mieloma Multiplo; è stato eseguito costante studio ed aggiornamento in merito a legislazione italiana in materia di studi clinici sperimentali e osservazionali, sottomissione della documentazione necessaria e della richiesta parere/autorizzazione per l'attivazione di un nuovo protocollo di studio tramite rapporti con il Comitato Etico (CE), gestione della documentazione degli studi clinici, in particolare archiviazione dei documenti e corrispondenza con il CE, Sponsor/proponente e CRO, registrazione e randomizzazione del paziente in uno studio clinico, tramite verifica dei criteri inclusione ed esclusione, programmazione esami clino-laboratoristici, compilazione delle CRF cartacee e/o elettroniche, tramite collaborazione con il personale medico/infermieristico, data monitoring (verifica qualità dei dati), ricerche bibliografiche riguardanti l'argomento oggetto di studio, processazione dei campioni biologici e spedizione ai laboratori di riferimento secondo le normative vigenti in materia, infine ordini, contabilità e monitoraggio del farmaco sperimentale tramite rapporti con lo sponsor e la farmacia di riferimento. All'interno dell'attività riguardante il monitoraggio del farmaco, è stato eseguito continuo aggiornamento dei pazienti iscritti al registro AIFA (Associazione Italiana del Farmaco) per le seguenti patologie: Mielodisplasia (Revlimid 648), Mieloma Multiplo (Velcade, Thalidomide e Revlimid).

- 1) Gamberi B., De Berti G., Masini L., Maggi M., Tognazzi L., Merli F. (2011) Percutaneous vertebroplasty in Multiple myeloma: a single centre experience. 16th Congress of European Hematology Association, London, UK, June 9-12, 2011. Abs. poster # 1302. Haematologica O-873;
- 2) Bonini A., Tieghi A., Capatti C., Tognazzi L., Merli F. (2011) Piperacillin/Tazobactam + Amikacin vs Cefepime + Amikacin as empirical antibiotic therapy in neutropenia patients. A single centre retrospective analysis. 16th Congress of European Hematology Association, London, UK, June 9-12, 2011. Haematologica 1615;
- 3) Gamberi B., Masini L., Tognazzi L., Merli F. Bortezomib in relapsed/refractory Multiple Myeloma: a single-center experience. 43th Congress of the Italian Society of Hematology, Napoli, Italy, October 16-19, 2011. Haematologica PUO088;
- 4) Gamberi B., Masini L., Tognazzi L., Merli F. Lenalidomide as rescue therapy in Multiple Myeloma: a single-centre experience. 17th Congress of the European Hematology Association, Amsterdam, The Netherlands, June14-17, 2012.

Lo Studio è concluso.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altr enti coinvolti: //

Progetto n. 3

Titolo: Progetto per la creazione di una banca di tessuti inclusi in paraffina

Descrizione:

I tessuti neoplastici prelevati da pezzi operatori ed eccedenti rispetto al materiale necessario ai fini diagnostici verranno raccolti per costituire una banca di campioni di neoplasie, primitive e/o secondarie. I tessuti fissati in formalina e conservati in blocchetti di paraffina possono essere utilizzati per eseguire studi di genomica, proteomica ed epigenetica, previa approvazione ed autorizzazione del Comitato Etico Provinciale (CEP). Il progetto è rivolto a tutte le neoplasie umane, di ogni organo ed apparato, sia primitive che metastatiche.

La Banca dei Tessuti neoplastici inclusi in paraffina sarà pertanto costituita dai campioni donati dal paziente, alla struttura IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia. I campioni verranno conservati, sotto la responsabilità del Direttore del Servizio di Anatomia Patologica, senza limiti di tempo e potranno essere utilizzati sino ad esaurimento del materiale stesso.

I campioni verranno conservati in modo da essere ben distinguibili, all'interno dell'archivio diagnostico del SERVIZIO.

L'istituzione della Banca permetterà di garantire al paziente la disponibilità di tessuto a fini di ricerca clinica a cui il paziente stesso decidesse di partecipare, senza intaccare ed eventualmente esaurire, la riserva di materiale diagnostico.

I campioni verranno corredati dai dati clinici rilevanti, saranno utilizzati in forma anonima e potranno essere ceduti o trasferiti in altre strutture per essere utilizzati nell'ambito di progetti di ricerca sempre previa autorizzazione del Comitato Etico Provinciale (CEP). I dati biomolecolari potranno essere correlati coi dati clinici, che costituirà un valore aggiunto ai progetti di ricerca nazionali ed internazionali a cui il Servizio parteciperà.

Responsabile: Gardini Giorgio

Anno inizio: 2010

Durata: 120 mesi

Parole chiave: BANCA TESSUTI paraffinati

Area interesse: Organizzativa

Tipologia progetto: Metodologico

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Attualmente nella banca sono disponibili 909 campioni: 576 campioni sono stati raccolti e conservati nell'anno 2010, 266 campioni nell'anno 2011 e 310 campioni nell'anno 2012. Nel corso del 2012 è stato anche creato un archivio informatico integrato con l'archivio già esistente presso il Servizio di Anatomia Patologica che consentirà la tracciabilità dei campioni raccolti e favorirà la realizzazione di ricerche anche multicentriche.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

Le seguenti Strutture dell' IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia: Direzione Sanitaria; Servizio Anatomia Patologica; S.C. Ostetricia e Ginecologia; S.C. Dermatologia; S.C. Otorinolaringoiatria; S.C. Chirurgia 2°; Servizio Innovazione e Formazione; S.C. Urologia; S.C. Chirurgia Senologica; S.C. Chirurgia Oncologica; S.C. Chirurgia Toracica.

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 4

Titolo: Sottoprogetto allo studio clinico indipendente approvato nell'ambito dei Bandi AIFA "Prot. FARM6YNXAN - CYTO-PV": Valutazione del potenziale emostatico mediante test di generazione di trombina sull'outcome di emorragie e trombosi in pazienti con policitemia vera arruolati nello studio CYTO-PV

Descrizione:

Il decorso clinico dei pazienti affetti da Policitemia Vera (PV) è caratterizzato da un'aumentata frequenza di eventi trombotici, ma la causa di questa ipercoagulabilità non è nota. L'origine di questi eventi è stata attribuita finora a squilibri quantitativi (elevato numero di cellule del sangue corrispondente ad iperviscosità). Poco si sa della funzionalità dei fattori della coagulazione.

Recentemente è stato ottimizzato un metodo automatico che permette di seguire in vitro la formazione di trombina nel plasma di un paziente. Alcuni parametri che si evincono dalla curva di generazione della trombina (es. velocità di raggiungimento picco, area sottesa la curva) si sono dimostrati indici efficaci della tendenza trombotica/emorragica di un paziente. Attraverso questa curva è possibile valutare quindi l'efficacia di una terapia antitrombotica oppure identificare eventuali effetti collaterali pro-trombotici di altri farmaci.

Questo studio si propone di valutare l'efficienza con cui avviene la coagulazione del sangue nei pazienti malati di PV, monitorando l'andamento di uno dei prodotti finali della cascata coagulativa cioè la trombina. Sarà in questo modo possibile identificare quali sono i soggetti maggiormente esposti a rischio di eventi trombotici/emorragici. Essendo i pazienti ai quali è rivolto lo studio randomizzati in due diversi range di ematocrito, il test di generazione della trombina può valutare inoltre quale strategia è più efficace nel prevenire fenomeni trombotici.

Agli stessi pazienti vengono effettuati altri test dell'emostasi per caratterizzare complessivamente la funzionalità della coagulazione nei pazienti con PV.

Responsabile: Tieghi Alessia

Anno inizio: 2010

Durata: 24 mesi

Parole chiave: Policitemia Vera, coagulazione, trombosi, emorragia, trombina

Area interesse: Prevenzione

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Gli eventi trombotici sono la prima causa di morte nei pazienti con Policitemia Vera (PV) e Trombocitemia Essenziale e tuttavia le cause di questo fenomeno non sono del tutto comprese.

A giugno 2012 è terminata la raccolta di leucociti e piastrine in pazienti con Policitemia Vera e, tali cellule, sono state caratterizzate dal punto di vista dell'espressione di molecole di adesione e di agenti infiammatori pro-trombotici. Da un'accurata analisi del database di pazienti con PV, descritta nell'articolo in calce, è emerso che piastrine e leucociti sono presenti in uno stato "attivato" cioè in condizioni predisposte all'evento coagulativo. In particolare le piastrine sovra esprimono P-selectina, trombospondina e i recettori per le molecole di adesione GPIIb/IIIa, molecole che favoriscono il contatto tra le piastrine e l'endotelio e tra le piastrine stesse. Per quanto riguarda i leucociti questi esprimono markers di attivazione e markers infiammatori pro-trombotici in modo significativamente più alto rispetto ai pazienti sani.

In conclusione nei pazienti con PV l'aumentata viscosità del sangue così come l'attivazione di piastrine e leucociti induce l'endotelio a modificare la propria superficie creando un ambiente pro-trombotico. Da qui l'importanza di associare ad un farmaco citoreducente una corretta terapia anticoagulante per la profilassi antitrombotica.

Pubblicazione:

Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. Hematology, Dec 8, 2012 vol. 1 571-581.

Lo Studio si è concluso alla fine dell'anno 2012.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 5

Titolo: Analisi della componente proteica del siero di pazienti con linfoma mediante tecniche di biologia molecolare

Descrizione:

Sono ben note da diversi anni l'utilità e le applicazioni dei marcatori molecolari nella diagnosi e nel monitoraggio delle malattie neoplastiche. Tali marcatori vengono genericamente indicati come *'biomarcatori molecolari'*. Teoricamente sono molte le molecole che possono essere utilizzate nel monitoraggio di un tumore, ma la ricerca ha dimostrato che solo un limitato numero di queste possiedono quelle caratteristiche di sensibilità e specificità che le rendono adatte a tale scopo. Per citare alcuni esempi, è ben noto che il vascular endothelial growth factor (VEGF), è un fattore di crescita per le cellule endoteliali che promuove la neo vascolarizzazione. Altro esempio è rappresentato dalle metallo-proteinasi (MMPs), che svolgono un ruolo fondamentale nelle interazioni delle cellule tumorali con la matrice extracellulare.

Complessivamente è possibile affermare che il siero rappresenta un materiale estremamente utile ed informativo nello studio di nuovi biomarcatori.

Scopo del presente progetto è quello di individuare nuove molecole circolanti che possano essere correlate con informazioni clinico-strumentali già consolidate per la diagnosi e la prognosi dei linfomi, tramite analisi biomolecolari effettuate sui sieri di pazienti affetti da linfoma. Verranno quindi eseguiti sui campioni di siero saggi immunoenzimatici e di immunoblotting per studiare la presenza di specifiche proteine circolanti che, sulla base di determinati progetti di ricerca basati su dati già pubblicati o su idee originali, potranno essere identificati come biomarcatori.

Nello specifico il progetto riguarderà la proteina circolante clusterina e il suo possibile ruolo nei pazienti con Linfoma di Hodgkin (LH).

Clusterina (APOJ, SGP-2, XIP8) è una glicoproteina dimerica secretoria presente nella maggior parte dei fluidi biologici sino ad ora studiati. Svolge numerose funzioni connesse a condizioni fisiologiche e patologiche, quali ad esempio la spermatogenesi, l'inibizione della lisi mediata dal complemento, il metabolismo lipidico, l'adesione cellulare, il riparo del DNA e l'apoptosi. Negli anni passati è stato dimostrato il ruolo di clusterina nei carcinomi di prostata, mammella, colon-retto e polmone mentre sono limitate in letteratura i dati riguardanti l'espressione di clusterina nei linfomi.

Una delle domande cui i ricercatori cercano di dare risposta riguarda la funzione di clusterina nella cellula tumorale. Esistono numerose evidenze che dimostrano che una forma intracellulare è coinvolta nel processo di apoptosi e si accumula nel nucleo in risposta a stimoli pro-apoptotici. Altri autori hanno invece descritto che l'aumento dell'isoforma secretoria di clusterina si associa ad un aumento della sopravvivenza della cellula tumorale in risposta a differenti stimoli. Tale apparente paradosso è stato recentemente chiarito e può essere spiegato dal fatto che esistono, nella cellula, almeno tre diverse isoforme trascritte a partire da differenti siti di inizio. La forma che viene secreta sembra avere, appunto, un ruolo citoprotettivo e sono attualmente in fase di trial clinico nuove molecole antisense che diminuiscono specificamente i livelli di clusterina prodotti dalla cellula tumorale. Studi di immunistochemica eseguiti su una grande quantità di linfomi hanno dimostrato che sezioni

linfoma di Hodgkin sono negative per clusterina e che l'espressione di tale proteina correla con la diagnosi di linfoma anaplastico a grandi cellule.

Nel marzo 2008, presso il Laboratorio di Biologia Molecolare dell'Arcispedale S.Maria Nuova di Reggio Emilia, è stata intrapresa una linea di ricerca riguardante il ruolo di clusterina nelle neoplasie ematologiche, ed in particolare nel Linfoma di Hodgkin. La ricerca è stata condotta utilizzando linee cellulari derivate da linfoma di Hodgkin. E' stata quindi caratterizzata l'espressione di clusterina intracellulare nelle linee L-428, KM-H2 ed L-540, derivanti dagli istotipi sclerosi nodulare e cellularità mista e disponibili commercialmente. Mediante un ampio utilizzo delle tecniche di colture cellulari ed immunoblotting è stato dimostrato che clusterina intracellulare viene up-regolata in risposta ad una varietà di stimoli rilevanti nella fisiopatologia di questo linfoma. Il chemioterapico doxorubicina e la citochina IFN-gamma determinano un aumento marcato delle isoforme maggiori (80 e 55kDa) dopo una incubazione di 24 ore. Anche le radiazioni ionizzanti (raggi x) sono in grado di aumentare i livelli intracellulari di clusterina. In particolare, le cellule che sopravvivono ad una dose di 12 Gy, mostrano livelli molto più elevati rispetto ai controlli sino a 72 ore dall'irradiazione. L'aumento di clusterina intracellulare accompagna l'attivazione della via intrinseca di apoptosi. E' stata poi indagata l'espressione della forma secretoria di clusterina e la sua relazione rispetto al trattamento con doxorubicina; si è potuto osservare che concentrazioni scalari di questo chemoterapico sono in grado di provocare l'aumento dose-dipendente della secrezione di clusterina nel mezzo di coltura in tutte le linee esaminate, in accordo con quanto osservato precedentemente all'interno della cellula.

Le evidenze sperimentali pubblicate da altri gruppi sostengono che sia la forma intracellulare che quella secretoria siano coinvolte nel processo di carcinogenesi. In particolare, la progressione del tumore è associata all'attivazione trascrizionale ed alla sintesi *de novo* di clusterina secretoria nel cancro del colon. È significativo sottolineare come anche nei carcinomi di prostata e mammella l'aggressività e la malignità del tumore siano direttamente correlate con aumentati livelli di clusterina secretoria.

Tali evidenze sperimentali complessivamente costituiscono il razionale scientifico del programma di ricerca che consiste nel verificare la presenza ed i livelli della glicoproteina clusterina nel sangue periferico di pazienti affetti da linfoma di Hodgkin, al fine di valutarne il possibile ruolo di marcatore solubile. Obiettivo primario del presente programma è quello di verificare la presenza di clusterina nel siero di pazienti con diagnosi di LH e di determinarne quantitativamente i livelli circolanti. Secondariamente tali livelli verranno correlati con specifici parametri circolanti clinico/ematologici (quali LDH, VES, beta2microglobulina, etc.) i quali rivestono un ruolo specifico in questa patologia.

Responsabile: Frazzi Raffaele

Anno inizio: 2010

Durata: 24 mesi

Parole chiave: Linfoma di Hodgkin, biomarcatori molecolari, siero, clusterina

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Epidemiologica sperimentale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Sono stati dosati i livelli di CLU circolante nei pazienti che avevano fatto la PET al tempo 0 (PET0) e dopo 2 cicli di chemioterapia (PET2). Sono state utilizzate due tecniche complementari: i dosaggi immunoenzimatici e gli immunoblottings. Le informazioni ottenute hanno consentito di stabilire una correlazione tra i livelli di CLU circolanti e l'esito della PET2, la quale è un importante indice prognostico nel linfoma di Hodgkin. Nello specifico, i pazienti PET2⁻ (che hanno prognosi favorevole) hanno livelli di CLU circolante stabili o diminuiti rispetto al tempo 0. Al contrario, i pazienti PET2⁺ (che hanno prognosi sfavorevole) hanno livelli aumentati di CLU circolante rispetto al tempo 0. Tale aumento è statisticamente significativo.

Sono stati quindi reclutati successivamente alcuni ulteriori pazienti diagnosticati presso l'Arcispedale S.Maria Nuova di Reggio Emilia i quali avessero fatto sia PET0 che PET2. I nuovi dati hanno confermato la correlazione osservata inizialmente ed a questi è stata aggiunta una analisi dei dati biochimici e clinici significativi per il linfoma di Hodgkin. In particolare, è stato osservato un aumento dei livelli di CLU circolante nei pazienti di grado avanzato (III-IV) che non è ancora stato riportato dalla letteratura.

E' stato prodotto un articolo originale del tipo Letter/Brief Communication che si trova attualmente in fase di sottomissione.

- "PET-2 positivity and advanced stage Hodgkin Lymphoma correlate with circulating clusterin"

Coletta M, Frazzi R, Mammi C., Merli F.

Posters-comunicazioni

- Intracellular and circulating clusterin in Hodgkin lymphoma.
R. Frazzi, C. Mammi, E. Barbolini, D. Nicoli, M. Iori, F. Merli. Seminaire inter Canceropoles CGE et CLARA, Dijon, France, 29-30 aprile 2010.
- Circulating clusterin correlates with PET2 outcome in Hodgkin's lymphoma
R. Frazzi C. Mammi, E. Farnetti and F. Merli.. 6th CLU Workshop, 23-25 giugno 2011 Parma (PR)

Articoli

- Increase in clusterin forms part of the stress response in Hodgkin's lymphoma.
Frazzi R, Casali B, Iori M, Nicoli D, Mammi C, Merli F. Int J Oncol. 2011 Mar;38(3):677-84.

Lo Studio è concluso.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Laboratorio di Biologia Molecolare

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 6

Titolo: Diagnosi molecolare delle micrometastasi linfonodali nella neoplasia polmonare maligna

Descrizione:

Lo studio prevede l'analisi di specifici miRNA nel tessuto tumorale primitivo e la ricerca delle stesse alterazioni nei linfonodi regionali di pazienti operati per cancro polmonare. Il ritrovamento di una particolare signature tumorale nei linfonodi, potrebbe rivelarsi indice di micrometastasi e svelare il coinvolgimento linfonodale di pazienti risultati negativi ad una prima indagine microscopica routinaria.

La determinazione di specifici biomarcatori per la ricerca di micrometastasi linfonodali è oggi di notevole interesse, ma gli studi condotti si sono rivolti soprattutto al carcinoma della mammella ed inoltre non hanno identificato molecole con idonea sensibilità e specificità. L'esistenza dello stesso pattern di miRNA nel tumore primitivo e nel linfonodo potrebbe quindi rivelarsi un utile marcatore di micrometastasi di neoplasia polmonare ed essere utilizzato per incrementare l'accuratezza della stadiazione patologica e per migliorare il percorso clinico-terapeutico del paziente. Si tratta quindi di uno studio che offre notevoli opportunità per un eventuale futuro miglioramento del percorso prognostico e terapeutico del paziente con NSCLC. La corretta stadiazione patologica ed il monitoraggio del follow up del paziente potrebbero indirizzare nella scelta della migliore terapia e prevenire l'insorgenza di recidive.

Il progetto si articola in diverse fasi consecutive:

- 1) studio della fattibilità del progetto, messa a punto della metodologia tramite ricerca di mutazioni in K-Ras nel tessuto primario e nei rispettivi linfonodi.
- 2) a seconda dei risultati ottenuti dallo studio della fattibilità del progetto, definizione di specifiche signatures di miRNA su tessuto biologico (tessuto linfonodale o polmonare)
- 3) validazione delle specifiche signatures sulla casistica relativa nella provincia di Reggio Emilia e definizione del loro valore prognostico.
- 4) successivi studi clinici in soggetti umani con cancro polmonare non a piccole cellule per la validazione del valore prognostico e clinico delle signatures di micro-RNA (RCT con randomizzazione dei pazienti con discrepanza tra signatures miRNA e istologia convenzionale per determinare l'efficacia di un eventuale intervento terapeutico sulla sopravvivenza).

Responsabile: Maramotti Sally

Anno inizio: 2010

Durata: 36 mesi

Parole chiave: microRNA, tumore del polmone, micrometastasi linfonodali

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

1) Nel corso dell'anno 2011 si è determinata la fattibilità del progetto e si è sviluppata la messa a punto della metodologia.

In particolare, abbiamo confrontato i risultati, in termini di espressione di miRNA, ottenuti in tessuto tumorale polmonare fresco e nello stesso tessuto incluso in paraffina. Il pattern di miRNA rilevato in entrambe le tipologie di conservazione del materiale biologico è risultato identico e ci ha permesso di affermare che il materiale paraffinato può essere utilizzato come succedaneo del tessuto fresco in modo tale da procedere con l'utilizzo dei tessuti in archivio.

2) Nel corso dell'anno 2012 è stata effettuata la ricerca, nei linfonodi risultati negativi ad una prima indagine routinaria, delle alterazioni molecolari presenti nel tessuto tumorale primario. Abbiamo preso in considerazione le mutazioni nei geni K-Ras. Queste mutazioni sono presenti in circa il 30% dei pazienti con NSCLC e soprattutto nell'istotipo adenocarcinoma. Essendo mutazioni facilmente rilevabili tramite amplificazione genica (PCR) potrebbero mettere in evidenza la presenza di metastasi occulte.

Il progetto è stato concluso nel corso del 2012 e la tematica sarà sviluppata con nuovi obiettivi e confluirà nel progetto di ricerca dal titolo: "Caratterizzazione del ruolo dei microRNA nel tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC)", coordinato dalla Dr.ssa Sally Maramotti.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

S.C. Chirurgia Toracica

Ufficio Statistico-Methodologico

Altri enti coinvolti: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano (Dott. Massimo Broggin).

Progetto n. 7

Titolo: Ruolo predittivo dei polimorfismi genetici del recettore per il frammento costante delle Immunoglobuline sulla efficacia clinica di Trastuzumab in pazienti affette da neoplasia mammaria HER-2/neu+

Descrizione:

HER-2/neu è un protooncogene codificante per la proteina transmembrana HER-2, facente parte della famiglia dei recettori per l'Epidermal Growth Factor (EGFR). L'iperespressione di questa proteina è evidenziabile in circa il 20% dei carcinomi mammari ed è correlata alla amplificazione, all'interno del DNA tumorale, del corrispondente gene HER-2/neu. La iperespressione/amplificazione di questo oncogene nel carcinoma mammario è un fattore prognostico sfavorevole, quale indice di una maggiore aggressività biologica del tumore stesso.

Il farmaco Trastuzumab è un anticorpo monoclonale utilizzato nelle neoplasie mammarie che iperesprimono il recettore HER-2. In questa popolazione tale farmaco si è dimostrato in grado di prolungare, in fase metastatica, la sopravvivenza libera da progressione da malattia e quella globale, sia in monosomministrazione che in combinazione con chemioterapici. Un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia e globale è stato dimostrato anche in fase neoadiuvante e adiuvante, sia in combinazione con uno schema chemioterapico contenente taxani che in somministrazione sequenziale ad un trattamento chemioterapico standard.

Comunque, la percentuale di risposte cliniche a Trastuzumab nel carcinoma mammario metastatico con amplificazione/iperespressione di HER-2 è solo del 25-30% e non è conosciuto l'esatto meccanismo di azione in vivo del farmaco. Alcuni studi recenti, preclinici e clinici, dimostrano che uno dei principali meccanismi di azione del farmaco sia il meccanismo di citotossicità anticorpo-mediata (ADCC), tipico dell'attività citocida degli anticorpi naturali (di cui il Trastuzumab è un derivato). Il legame dell'anticorpo alla proteina HER-2 presente sulla cellula neoplastica attiverebbe il reclutamento di alcune cellule del sistema immunitario (principalmente una classe di linfociti denominati NK) che attuerebbero la loro funzione citocida ed antitumorale legandosi a Trastuzumab attraverso il "recettore per il frammento costante delle immunoglobuline" presente sulla loro superficie cellulare. Trastuzumab farebbe quindi da "ponte" fra la cellula tumorale ed i linfociti NK, orientando questi ultimi verso una attività immunitaria specifica per le cellule neoplastiche esprimenti il recettore HER-2.

Esistono differenti classi di geni codificanti per i recettori per il frammento costante delle immunoglobuline e ciascuno di questi geni ha delle varianti (polimorfismi), distribuiti uniformemente nella popolazione umana, che possono ridurre o aumentare l'affinità di legame di tali recettori alle immunoglobuline. Un nostro precedente studio clinico retrospettivo su pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER-2+ ha dimostrato che specifici polimorfismi di due classi di geni codificanti per i recettori per il frammento costante delle immunoglobuline (FcγRIIa, FcγRIIb e FcγRIIIa) sono fattori predittivi della risposta a Trastuzumab.

Scopo del nostro studio è quello di dimostrare che gli stessi polimorfismi sono in grado di predire la efficacia clinica di Trastuzumab somministrato in fase neoadiuvante/adiuvante.

Si tratta di uno studio prospettico su pazienti affette da carcinoma mammario HER-2+ in fase precoce, operabile o operato, per le quali vi è indicazione ad intraprendere un trattamento chemioterapico, neoadiuvante o adiuvante, contenente Trastuzumab.

Verrà effettuato un prelievo di sangue venoso per la ricerca sul DNA germinale dei suddetti polimorfismi. Non sarà necessario ripetere tale prelievo ed i risultati biologici ottenuti saranno correlati con la efficacia clinica del farmaco e con la relativa tossicità.

Responsabile: Corrado Boni

Anno inizio: 2009

Durata: 60 mesi

Parole chiave: polimorfismi , frammento costante delle Immunoglobuline , Trastuzumab , neoplasia mammaria HER-2/neu+.

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Durante il 2012 è continuata la raccolta dei campioni di sangue delle pazienti che hanno eseguito terapia neoadiuvante o adiuvante per carcinoma mammario HER2+ presso i centri partecipanti al progetto.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

Ospedale di Modena

Ospedale di Carpi

IRCCS Meldola (Forlì)

Ospedale di Piacenza

Ospedale di Cremona

Ospedale di Cuneo

Progetto n. 8

Titolo: Progetto di Ricerca: Approccio Multidisciplinare per la caratterizzazione di Marcatori Molecolari nel Tumore Stromale Gastrointestinale (GIST)

Descrizione:

I Tumori stromali del tratto gastro-intestinale (GIST) sono tumori rari del tessuto connettivo del tratto gastro-intestinale che hanno origine dalle cellule interstiziali di Cajal. Circa l'80% dei GIST presenta una mutazione nel gene c-KIT, i GIST che non presentano mutazioni del gene c-KIT mostrano mutazioni attivanti nel gene PDGFRA in circa il 35% dei casi. Il proto-oncogene c-KIT è localizzato sul cromosoma 4 e codifica per un recettore tirosin-chinasi che, in condizioni normali, è attivato dal fattore attivante le cellule staminali (SCF) e controlla i processi, quali la crescita cellulare, differenziamento e apoptosi. Le mutazioni di c-kit riscontrate nei pazienti con GIST determinano generalmente la attivazione costitutiva del recettore e la proliferazione illimitata delle cellule. Questa malattia risultava essere refrattaria a tutte le terapie sistemiche fino alla recente identificazione degli inibitori delle tirosin-chinasi. La risposta clinica a imatinib o altri inibitori tirosin-chinasi si osserva in circa l'80% dei pazienti. Tuttavia, la risposta a questo trattamento non è uniforme e dipende dalla posizione della mutazione del gene c-kit. Tra il 10-20% dei pazienti con GIST mostra resistenza primaria a questo trattamento, mentre nella maggior parte dei pazienti viene indotta una resistenza secondaria dopo somministrazione della terapia.

La caratterizzazione dei meccanismi molecolari o varianti genetiche che possono influenzare la resistenza al trattamento, è di primaria importanza per migliorare l'efficacia di una terapia che sta diventando di prima linea nei pazienti con GIST.

p53 è un oncosoppressore che preserva la stabilità del genoma in risposta ad una varietà di stimoli. Mutazione di p53 e alterazioni del pathway di p53 sono caratteristiche quasi universali dei tumori umani. Diversi polimorfismi nucleotidici (SNP) del gene p53 sono stati descritti, in particolare da circa un decennio è stato descritto un SNP al codone 72 di p53 importante per la funzione pro-apoptotica situato tra la N-terminale e il dominio di legame al DNA di p53. Un significato ancora maggiore di associazione alla tumorigenesi è stata osservato quando il polimorfismo al codone 72 di p53 viene associato al SNP in posizione 309 nel promotore / regione enhancer del gene MDM2.

A causa del ruolo centrale della via di p53 nella prevenzione della patogenesi del cancro e nella risposta apoptotica, proponiamo di indagare la sua funzione nello sviluppo, nella progressione e nella risposta al trattamento nei pazienti con GIST. In particolare, proponiamo di verificare se il polimorfismo al codone 72 di p53 da solo o in combinazione col polimorfismo 309 del gene MDM2 può essere un indicatore genetico di suscettibilità per lo sviluppo e la risposta ai farmaci nei GIST. Usando una combinazione di approcci in vitro, ci proponiamo di verificare se le due varianti alleliche di p53 codone 72 mostrano funzioni differenti nel controllare la biologia delle cellule di GIST. Infine, ci proponiamo di analizzare l'Aplotipo dei Tag-Single Nucleotide Polymorphism (TagSNP) del gene c-KIT, per identificare i modelli di variazione genetica di questo gene eventualmente correlate allo sviluppo o alla resistenza farmacologica dei GIST.

Responsabile: Nicoli Davide

Anno inizio: 2011

Durata: 24 mesi

Parole chiave: GIST, Marcatori molecolari, c-KIT, polimorfismi

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel corso dell'anno 2012 sono stati raccolti i campioni di circa 150 pazienti seguiti dai reparti di oncologia dell'ASMN-IRCCS di Reggio Emilia e del Policlinico di Modena e circa 300 campioni di controllo di soggetti sani simili per sesso ed età ai pazienti affetti da tumore gastro-intestinale stromale. E' stato allestito un database dove sono stati riportati tutti i dati clinici necessari per analizzare in modo completo la casistica in esame e per poter stratificare in gruppi omogenei i pazienti in studio. Da questi campioni, successivamente, è stato estratto il DNA che è stato analizzato attraverso metodica PCR per la valutazione dei polimorfismi di interesse situati sui geni p53 ed MDM2.

Sono state messe in coltura linee cellulari di GIST con differenti varianti alleliche di p53 ed MDM2 sulle quali verranno testate diverse tecniche per valutare eventuali differenze biologiche nella risposta a Imatinib e nello sviluppo di resistenze secondarie alla terapia.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

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

Altri enti coinvolti: Policlinico di Modena

Progetto n. 9

Titolo: Meccanismi molecolari che regolano l'aggressività dei tumori della tiroide

Descrizione:

I tumori della tiroide sono le neoplasie più frequenti del sistema endocrino e la loro incidenza è in progressivo aumento. La maggior parte dei tumori ben differenziati della tiroide sono lesioni indolenti, caratterizzate da un bassa velocità di crescita e da un basso potenziale metastatico. Tuttavia, una piccola ma significativa frazione di questi tumori, si comporta in maniera altamente aggressiva conducendo il paziente ad un esito infausto. Allo stato attuale, non è possibile distinguere in sede diagnostica le lesioni che progrediranno verso un comportamento aggressivo da quelle che non costituiscono un pericolo per la sopravvivenza del paziente. Il limite diagnostico è determinato principalmente dalla mancanza di marcatori molecolari associati ad aggressività. L'identificazione di determinanti genetici o molecolari in grado di predire in fasi precoci della diagnosi il comportamento aggressivo di un tumore tiroideo, sarebbe di estrema utilità alla pratica clinica in quanto aiuterebbe una selezione più precisa dei pazienti che debbono essere trattati con approcci più aggressivi e radicali. A tale scopo abbiamo analizzato il ruolo del regolatore della trascrizione Id1 nella progressione dei tumori della tiroide. Abbiamo dimostrato che elevati livelli del regolatore della trascrizione Id1 modificano profondamente la morfologia e le modalità di crescita delle cellule tumorali della tiroide inducendo l'acquisizione di un fenotipo mesenchimale. Le alterazioni morfologiche sono associate ad un aumento della motilità e della invasività cellulare e alla de-regolazione di oltre 400 geni bersaglio. Sulla base di questi risultati preliminari, ci proponiamo di caratterizzare nuovi meccanismi molecolari complessi, coinvolti nella invasione e metastatizzazione dei tumori ben-differenziati della tiroide e di identificare dei nuovi marcatori molecolari in grado di predire l'aggressività ed il potenziale metastatico di questi tumori. Questo obiettivo sarà perseguito attraverso l'utilizzo di due approcci complementari: 1) un approccio genetico per determinare le alterazioni geniche più frequentemente associate con lo sviluppo di metastasi a distanza dei tumori della tiroide; 2) approccio funzionale per determinare la relazione funzionale fra Id1 ed i suoi geni bersaglio nel determinare aumentata aggressività delle cellule di tumore tiroideo.

Responsabile: Ciarrocchi Alessia

Anno inizio: 2011

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Tumori della Tiroide, Aggressività, Metastasi, Interazione con il Microambiente

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC); Fondazione Guido Berlucci

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

1) Approccio Genetico: Caratterizzazione di determinanti genetici associati al fenotipo aggressivo dei tumori della tiroide:

La maggior parte dei tumori della tiroide sono lesioni indolenti. L'identificazione di determinanti genetici o molecolari in grado di predire in fasi precoci della diagnosi il comportamento aggressivo di un tumore tiroideo, sarebbe di estrema utilità alla pratica clinica in quanto aiuterebbe una selezione più precisa dei pazienti che debbono essere trattati con approcci più aggressivi e radicali. Circa il 90% dei tumori tiroidei è caratterizzato da mutazioni nella via delle MAP-kinase. In particolare, nell'ambito dei tumori papillari della tiroide (PTC) circa il 45% delle lesioni è caratterizzata dalla mutazione T1799A nel gene BRAF, che determina il cambio aminoacidico V600E della proteina. Esiste da anni un grosso dibattito sull'utilità diagnostica e prognostica di questa mutazione. In particolare esistono dati contrastanti sulla capacità di questa mutazione di predire l'aggressività dei tumori tiroidei. Per definire se la mutazione in BRAF sia associata al potenziale metastatico dei tumori tiroidei abbiamo analizzato la frequenza di mutazione del gene BRAF all'interno di una popolazione di 47 tumori papillari della tiroide altamente aggressivi che hanno sviluppato metastasi a distanza. Questa coorte rappresenta una delle più ampie casistiche di tumori metastatici della tiroide mai analizzata dal punto di vista molecolare. Attraverso questa analisi abbiamo dimostrato che la mutazione V600E del gene BRAF non è associata allo sviluppo di metastasi nei PTCs e non è predittiva né del comportamento metastatico della lesione né di un outcome negativo dei pazienti. Questi risultati dimostrano che è necessario analizzare più in dettaglio il genoma dei tumori metastatici della tiroide per identificare nuove alterazioni che conferiscano un vantaggio metastatico alle cellule tumorali e siano più efficaci nel predire l'aggressività delle lesioni.

2) Approccio Funzionale: Caratterizzazione di determinanti molecolari associati al fenotipo aggressivo dei tumori della tiroide

I nostri dati preliminari avevano evidenziato che l'iper-espressione del fattore di trascrizione Id1 induceva fenotipo altamente aggressivo nelle cellule di tumore tiroideo. Nel corso del 2012 abbiamo approfondito queste osservazioni e dimostrato che Id1 è l'attivatore di una cascata di eventi che attraverso il controllo dell'espressione genica determina l'alterazione delle interazioni delle cellule tumorali con l'ambiente circostante. In particolare abbiamo dimostrato che il fattore di trascrizione Runx2 è un mediatore essenziale del segnale pro-invasivo indotto da Id1. Abbiamo dimostrato che l'ablazione mediata da siRNA di Runx2 in cellule di tumore tiroideo con fenotipo invasivo (linee Id1A e Id1B) riduce in maniera significativa la migrazione e l'invasività delle cellule tumorali che esprimono elevati livelli di Id1. Viceversa l'iper-espressione costitutiva di Runx2 in cellule di tumore tiroideo induce l'acquisizione di un fenotipo aggressivo con aumento delle proprietà di migrazione ed invasione delle cellule tumorali. Abbiamo caratterizzato nel dettaglio il meccanismo attraverso il quale l'asse pro-invasivo Id1-Runx2 stimola l'invasività delle cellule di tumore tiroideo. In particolare abbiamo dimostrato che Id1 attraverso Runx2 controlla un pannello di geni targets conosciuti per la loro capacità di degradare la matrice extracellulare e facilitare migrazione ed invasività. Questi geni sono: MMP2, MMP13, MMP14, TIMP3 e OPN1. È importante notare che queste proteine sono conosciute come mediatori di aggressività in diversi tipi di tumori epiteliali rafforzando la validità del modello che abbiamo caratterizzato. Abbiamo dimostrato che Runx2 controlla

positivamente la proliferazione delle cellule di tumore tiroideo e che l'effetto pro-proliferativo di Runx2 è associato ad una riduzione dei livelli di espressione dell'inibitore del ciclo cellulare p21. Infine abbiamo inoculato sotto cute cellule di tumore tiroideo che iperesprimono Runx2 in topi immuno-compromessi (in collaborazione con Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano). Tutti gli animali hanno sviluppato tumori in un periodo di circa 8 settimane. Sono in corso valutazioni istologiche dei tumori cresciuti. I dati che abbiamo ottenuto in vitro sono stati validati in vivo. Abbiamo analizzato l'espressione di Runx2 e dei 5 geni bersaglio in pazienti con tumori metastatici della tiroide e rispettive metastasi. Mediante indagini di immunohistochimica abbiamo dimostrato che Runx2 è fortemente espresso nei tumori metastatici e nelle metastasi a riprova di un suo ruolo centrale nella progressione tumorale. Mediante qRT-PCR abbiamo quantificato l'espressione di Runx2 in tessuto normale e tumorale della tiroide e rispettive metastasi e dimostrato che l'espressione di Runx2 è estremamente arricchita nei tumori e mantenuta nelle metastasi. In parallelo, sugli stessi tessuti abbiamo quantificato mediante qRT-PCR l'espressione dei 5 geni bersaglio (MMP2, MMP13, MMP14, OPN1, TIMP3). Abbiamo dimostrato che esiste una forte correlazione in vivo fra i livelli di Runx2 e quelli dei 5 geni bersaglio, supportando la validità del nostro modello sperimentale, nei pazienti. Infine, abbiamo generato dati preliminari che suggeriscono che l'asse di regolazione Id1-Runx2 sia coinvolta nella regolazione del fenomeno della epithelial-mesenchymal transition (EMT) e che controlli l'espressione della Cadherina-6 già identificata come marcatore di aggressività nelle cellule di carcinoma renale.

Pubblicazioni 2012:

- 1) Piana S, Ragazzi M, Tallini G, de Biase D, Ciarrocchi A, Frasoldati A, Rosai J. (2012) Papillary thyroid microcarcinoma with fatal outcome: evidence of tumor progression in lymph node metastases: report of 3 cases, with morphological and molecular analysis. *Hum Pathol.* 44: 556-565.
- 2) Sancisi V, Borettini G, Maramotti S, Ragazzi M, Tamagnini I, Nicoli D, Piana S, and Ciarrocchi A. (2012) Runx2 isoform I controls a panel of proinvasive genes driving aggressiveness of papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 97:E2006-15. doi: 10.1210/jc.2012-1903.
- 3) Sancisi V, Nicoli D, Ragazzi M, Piana S, and Ciarrocchi A. (2012) BRAFV600E Mutation Does Not Mean Distant Metastasis in Thyroid Papillary Carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 97: E1745-9. doi.jc.2012-1526.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Struttura Complessa di Anatomia Patologica, Struttura Complessa di Endocrinologia

Altri enti coinvolti: Ospedale Bellaria di Bologna e Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano

Progetto n. 10

Titolo: Caratterizzazione Molecolari di Melanomi Multipli

Descrizione:

L'incidenza del melanoma nella popolazione caucasica è in continua crescita ed il rischio di sviluppare un secondo melanoma in pazienti con pregressa diagnosi di melanoma è considerevolmente aumentato (fino a 200 volte, a seconda degli studi). Esistono numerose evidenze in letteratura che la familiarità e un'anamnesi positiva per sindrome del nevo displasico siano strettamente associate con l'insorgenza di melanomi multipli. Queste osservazioni suggeriscono l'ipotesi che i pazienti con melanomi ricorrenti siano predisposti da particolari alterazioni genetico/molecolari allo sviluppo di questa patologia. Nonostante diversi fattori siano già stati descritti come potenziali regolatori nel percorso della melanoma-genesi, le informazioni ad oggi disponibili sulle alterazioni molecolari nei casi di melanomi multipli sono estremamente scarse. Sulla base di queste considerazioni abbiamo strutturato un progetto volto ad esplorare il profilo mutazionale associato ad una serie di melanomi multipli appartenenti alla casistica del S. Maria Nuova. La finalità che questo progetto si propone è duplice. Da un lato la realizzazione di questo progetto ci consentirà di determinare l'esistenza di un pattern di alterazioni molecolari specifiche che accomunano pazienti con melanomi multipli. In secondo luogo, ci consentirà di determinare se e come melanomi multipli negli stessi pazienti sono biologicamente correlati tra loro. La realizzazione di questo progetto servirà a determinare l'esistenza di un profilo mutazionale preferenzialmente associato alla formazione di melanomi. Inoltre, allo stato attuale è estremamente difficile da un punto di vista diagnostico distinguere una metastasi cutanea di un melanoma primario da un secondo melanoma. La nostra analisi potrebbe fornire nuovi strumenti diagnostici per discriminare una metastasi da una seconda lesione primaria, incidendo chiaramente sul percorso terapeutico a cui il paziente deve essere sottoposto.

Responsabile: Ciarrocchi Alessia

Anno inizio: 2011

Durata: 24 mesi

Parole chiave: Melanomi, Diagnosi Molecolare, Genetica

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Allo scopo di capire se lesioni multiple insorte nello stesso paziente condividono uno stesso background genetico o debbano essere considerate lesioni indipendenti dal punto di vista della genesi, abbiamo raccolto 26 pazienti di melanoma per cui almeno 2 melanomi indipendenti fossero disponibili per l'analisi molecolare, per un totale di 53 lesioni tumorali. Come controllo, abbiamo analizzato 4 pazienti in cui la lesione primaria aveva dato origine a diverse metastasi dermiche (per un totale di 14 lesioni fra primari e metastasi rispettive). Abbiamo utilizzato la tecnica del MassArray per analizzare mediante l'utilizzo della Mela Carta (Sequenom In.) la presenza di 72 mutazioni in 22 oncogeni associati a melanoma.

I dati ottenuti, dimostrano che la frequenza delle mutazioni analizzate è relativamente bassa e concentrata su un numero limitato di geni. Dei 22 analizzati, solo 4 geni sono risultati mutati nell'insieme dei melanomi multipli analizzati: BRAF, Ephb6, KRAS and NRAS. In tutti i pazienti in cui più di un melanoma, le lesioni analizzate mostravano un assetto genetico diversi, a supporto dell'ipotesi che melanomi multipli che si sviluppano in uno stesso paziente sono lesioni indipendenti. Al contrario, nei pazienti con melanoma metastatico le metastasi dermatropiche analizzate risultano avere un assetto genetico riconducibile alla lesione primaria e con le altre metastasi analizzate. Abbiamo inoltre analizzato le diverse lesioni per una serie di parametri isto-citologici inclusa la densità vascolare (linfatica e ematica), l'infiltrato linfocitario, marcatori di proliferazione e senescenza (Ki67, p16, Ciclina D1).

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Struttura Complessa di Anatomia Patologica; Struttura Complessa di Dermatologia

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 11

Titolo: Fattori predisponenti l'inserimento di un dispositivo venoso centrale nei pazienti in trattamento chemioterapico

Descrizione:

L'uso della terapia endovenosa, con particolare riferimento a quella chemioterapica, impatta pesantemente sull'assistenza erogata. Così come pesa sul processo assistenziale l'aspetto delle complicanze correlate all'utilizzo dei device vascolari. Uno studio (Food and Drug Administration, 1994) ha mostrato che l'uso del dispositivo ad accesso venoso è associato ad un elevato tasso di complicanze (dal 10% al 25% di tutti i pazienti con VAD) con una morbosità di almeno il 10%. Il 52% delle complicazioni riportate erano correlate ad informazioni insufficienti sulla cura del dispositivo, o all'utilizzo di tecnica inadeguata nel collocamento e/o inadeguata assistenza infermieristica. Da una ricerca osservazionale condotta all'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia sulla gestione degli accessi venosi (in attesa di pubblicazione) è emerso che nelle varie strutture non è in uso una procedura per la valutazione del dispositivo più adeguato al paziente, come indicato dalla letteratura. Inoltre sebbene l'infermiere partecipi alla decisione di quale dispositivo scegliere, sembra emergere una difficoltà nella presa di decisione collegiale tra i professionisti dell'equipe sanitaria; confronto che pare avvenire solo quando l'infermiere ha difficoltà a reperire l'accesso venoso e quindi non sistematicamente. Questa mancanza di confronto sistematico interprofessionale sugli accessi venosi, determina una scarsa presa in carico del problema determinando modalità di sfruttamento del letto venoso (a mio parere questa frase è poco chiara). Nella nostra struttura ospedaliera si riscontra poi l'assenza di utilizzo di "presidi intermedi" quali i cateteri periferici lunghi (Midline) ed i cateteri centrali impiantati per via periferica (PICC) collegabile ad un approccio culturale poco orientato alla salvaguardia del letto venoso. Da qui nasce la necessità di farsi carico della terapia infusiva in modo più globale passando da una visione del *hic et nunc* ad una visione basata sulla presa in carico dell'intero percorso assistenziale. Il gruppo ha valutato l'importanza di coinvolgere anche il paziente in questo studio, pertanto dopo il 4° accesso per il trattamento, verrà somministrato un questionario di gradimento/soddisfazione al paziente.

Obiettivi dello studio

Lo scopo di questo studio è quello di comprendere i fattori che influiscono sulla probabilità di inserimento di un dispositivo venoso centrale nei pazienti oncologici che devono eseguire cicli di chemioterapia. In particolare gli obiettivi sono quelli di: (i) conoscere le caratteristiche dei pazienti senza un dispositivo venoso centrale che sono correlabili con l'inserimento di un dispositivo venoso centrale durante il corso dei cicli chemioterapici; (ii) conoscere le caratteristiche pre-esistenti al trattamento chemioterapico dei pazienti senza un dispositivo venoso centrale che sono correlabili con l'inserimento di un dispositivo venoso centrale; (iii) conoscere le complicanze legate all'infusione della chemioterapia che sono correlabili con l'inserimento di un dispositivo venoso centrale

Campione Tutti i pazienti che accedono per la prima volta al Day-Hospital Oncologico dell'ASMN e che sono sottoposti a cicli di chemioterapia. Il campione è composto da n° 400 pazienti.

Criteria di inclusione:

- pazienti con diagnosi medica di tumore;
- pazienti che per la prima volta iniziano il trattamento chemioterapico;

- pazienti che non hanno un Dispositivo Venoso Centrale.

Lo studio è stato approvato in Comitato Etico il 12/09/2011 ed è ora in fase di realizzazione.

Responsabile: Guberti Monica

Anno inizio: 2011

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Dispositivi venosi, pazienti oncologici,

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Metodologico

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel corso del 2012 è stato condotto lo studio di fattibilità. Il progetto è partito con un sostanziale ritardo per l'acquisizione dei Computer portatili e degli adeguati carrelli. E' stata predisposta una scheda informatizzata che è stata valutata dal punto di vista organizzativo.

Si è proceduto alla formazione del personale infermieristico, mantenendo una costante interfaccia con il personale medico e di farmacia, coinvolto nella prescrizione e predisposizione delle sacche di chemioterapia.

In una prima fase si sono evidenziate notevoli difficoltà nella raccolta dei dati in modo sistematico e preciso.

Poiché la fattibilità dello studio dipende dalla messa a regime dell'utilizzo della scheda di raccolta dati, si è proceduto ad una rivalutazione dell'organizzazione e il gruppo ha elaborato una diversa modalità di raccolta dati che prevede una rilevazione in diverse fasi, al fine di ridurre il peso nei momenti di maggiore carico assistenziale, garantendo comunque la completezza e correttezza dei dati rilevati.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

DH Oncologico

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 12

Titolo: Analisi della metilazione di geni coinvolti nel riparo del DNA nel carcinoma del testicolo e correlazione con la risposta al trattamento con il Cisplatino

Descrizione:

Il cancro del testicolo è una forma rara di tumore maschile. A fronte di un'aumentata incidenza nella popolazione, gli enormi progressi raggiunti nella terapia hanno aumentato la sopravvivenza dei pazienti fino a superare il 90% dei casi. Uno dei trattamenti farmacologici più efficienti e più usati contro il tumore testicolare è il trattamento con agenti alchilanti il DNA come i derivati del platino (cisplatino carboplatino). Queste sostanze interagiscono con il DNA delle cellule tumorali inducendo la formazione di legami crociati fra i due filamenti. La formazione di questi legami modifica la struttura del doppio filamento creando delle lesioni nel DNA. La presenza di un elevato numero di lesioni induce l'innescò di un programma di suicidio che porta alla morte cellulare e quindi alla riduzione della lesione tumorale. Il malfunzionamento dei sistemi di riparo del DNA riduce la capacità della cellula di proteggersi da agenti mutageni. Di conseguenza si può ipotizzare che l'elevata sensibilità delle lesioni testicolari ai trattamenti con agenti alchilanti del DNA sia legata ad una ridotta funzionalità dei sistemi di riparo del DNA.

Lo studio si prefigge di valutare lo stato di metilazione di una serie di geni del riparo del DNA in una casistica di circa 150 carcinomi testicolari, provenienti da blocchetti in paraffina, appartenenti ad una collezione di casi raccolti dall'Anatomia Patologica nell'ultimo ventennio (1990-2010). Il DNA sarà estratto da fettine di tessuto in paraffina, mediante l'utilizzo di kit di estrazione già in uso e validati nel laboratorio di Biologia Molecolare del S. Maria Nuova. I geni che saranno valutati sono geni del NER quali XPA, XPG ed ERCC1 e della Fanconi Anemia quali FANCF. La metilazione del DNA nelle regioni di interesse per i geni citati verrà valutata mediante una "PCR specifica per siti metilati" usando dei primer specifici già disegnati e validati. Considerato il fatto che maggiore è la metilazione del gene minore è la sua espressione, successivamente all'analisi di metilazione, i tessuti che risulteranno positivi per la presenza di metilazione saranno analizzati per l'espressione dei geni del riparo, per verificare che la metilazione induca una riduzione dell'espressione di questi fattori. La quantificazione dell'espressione dei geni del riparo del DNA sarà fatta mediante quantitative Real time PCR a partire da RNA messaggero estratto dagli stessi campioni di tessuto paraffinato usati per l'analisi della metilazione. Completata l'analisi molecolare, soltanto i campioni che saranno risultati positivi alla analisi di metilazioni (attesi circa un 15-20% del totale dei campioni analizzati) saranno valutati per le caratteristiche istopatologiche dei tessuti tumorali e con l'outcome del paziente.

Responsabile: Ciarrocchi Alessia

Anno inizio: 2011

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Tumore Testicolo, Cisplatino, Metilazione, Riparo DNA

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Sono stati analizzati 101 casi di tumori del testicolo.

Dai blocchetti paraffinati è stato estratto DNA utilizzato per la determinazione dello stato di metilazione nei geni XPA, XPG, ERCC1, MGMT e FANCF, tutti coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA e quindi potenzialmente coinvolti nella riparazione dei danni indotti da cisplatino.

Per tutti i casi analizzati è stato possibile effettuare l'analisi di metilazione in almeno uno dei geni considerati. In 74 casi è stato possibile analizzare tutti e cinque i geni contemporaneamente.

Qui di seguito il numero di pazienti valutabili per la metilazione per ciascun gene:

Pazienti Valutati:

gene XPA: 85/101; gene XPG: 98/101; gene ERCC1: 100/101; gene MGMT: 93/101; gene FANCF: 93/101

L'analisi di metilazione è stata effettuata mediante la tecnica della "methylation specific PCR".

Per ogni gene analizzato si è proceduto ad una analisi bioinformatica dei potenziali siti nel DNA ricchi in GC e quindi potenzialmente suscettibili alla metilazione. Da questi dati sono stati generati dei primers specifici che permettono l'amplificazione dei frammenti di DNA intorno alla zona potenzialmente metilata.

Il DNA estratto dai blocchetti paraffinati è stato trattato chimicamente con sodio bisolfito che è in grado di convertire citosine in uracile. A livello delle isole CpG le citosine normalmente vengono convertite in uracile mentre le citosine metilate rimangono inalterate. Dal trattamento con bisolfito si generano perciò frammenti di DNA con sequenza diversa a seconda della presenza o meno di metilazione, che vengono successivamente amplificate con primers specifici. Si generano quindi frammenti di DNA dopo amplificazione che danno una idea della presenza di metilazione per ciascun gene.

Analizzando nel complesso per tutti i geni i 101 pazienti, 29 casi non presentavano metilazione in alcun caso.

Nella maggior parte dei casi in cui si è determinato un livello di metilazione, la PCR ha rilevato sia la presenza di DNA metilato che di DNA non metilato mentre in soli 5 casi il DNA analizzato risultava completamente metilato. I risultati per ciascun gene sono riportati di seguito:

gene XPA: 85/85 Non Metilato 0/85 Metilato; 0/85 Non Metilato/Metilato; 0% casi metilati

gene XPG: 54/98 Non Metilato 0/98 Metilato; 34/98 Non Metilato/Metilato; 34,7% casi metilati

gene ERCC1: 91/100 Non Metilato 0/100 Metilato; 9/100 Non Metilato/Metilato; 9% casi metilati

gene MGMT: 56/93 Non Metilato; 5/93 Metilato; 32/93 Non Metilato/Metilato; 39,8% casi metilati

gene FANCF: 88/93 Non Metilato; 0/93 Metilato; 5/93 Non Metilato/Metilato; 5,4% casi metilati

Dai dati risulta evidente come due geni, XPG e MGMT, presentano dei livelli elevati di metilazione nel tumore testicolare, mentre per ERCC1 e FANCF il livello di metilazione è modesto. Nessun caso di metilazione è stato evidenziato per il gene XPA.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

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

Altri enti coinvolti: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Progetto n. 13

Titolo: Allestimento di una banca di sangue periferico e acidi nucleici di pazienti neoplastici sottoposti al chemioterapico 5-Fluorouracile

Descrizione:

Una biobanca ha come scopo la conservazione di cellule, tessuti ed organi a fini di ricerca. Una sistematica archiviazione di tali materiali biologici e la loro integrazione con le informazioni cliniche ad essi correlate svolge un ruolo centrale nella ricerca traslazionale e negli studi di efficacia sui farmaci. Lo sviluppo delle nuove tecniche di biologia molecolare ha consentito studi su larga scala dei profili di espressione genica con importanti ricadute cliniche.

In particolare, tali tecniche hanno trovato un vasto campo di applicazione nell'ambito degli studi sui tumori.

Per questo motivo è nato un programma interdipartimentale ed interdisciplinare di raccolta e conservazione di sangue periferico, acidi nucleici (DNA o RNA) e proteine provenienti da pazienti neoplastici sottoposti al trattamento col chemioterapico 5-Fluorouracile nella S.C.di Oncologia Medica del S.Maria Nuova di Reggio Emilia

Nell'ambito di questo progetto verrà raccolto il sangue periferico e gli acidi nucleici eccedenti il necessario per la diagnosi, che non risulterà compromessa da tale raccolta. Tali campioni saranno conservati mediante congelamento a -20°C. I campioni raccolti, potranno essere utilizzati per scopi di ricerca riguardanti la caratterizzazione molecolare dei tumori. Nello specifico le attività di ricerca riguardanti i campioni raccolti in questa banca avranno lo scopo di identificare caratteristiche e parametri molecolari innovativi da utilizzare per potenziare la diagnosi, la prognosi e l'approccio terapeutico nella cura dei pazienti affetti da queste patologie e già sottoposti al trattamento chemioterapico con 5-FU. In particolare, potranno essere valutati aspetti molecolari legati: alla suscettibilità alla malattia, alla reazione avversa o alla differente risposta farmacologica anche ai nuovi farmaci prescritti ai pazienti e al tempo libero da recidiva o alla sopravvivenza. La caratterizzazione molecolare degli acidi nucleici della banca sarà effettuata utilizzando diverse tecniche incluse: amplificazione genica mediante PCR, sequenziamento, analisi dei profili di espressione mediante microarray e/o qRT-PCR etc. Le analisi molecolari saranno effettuate presso il Laboratorio di Biologia Molecolare o altri laboratori dell'ASMN di Reggio Emilia.

I dati molecolari ottenuti potranno essere correlati con i parametri clinici del paziente (tipo e stadiazione della lesione tumorale, eventuale risposta a specifici trattamenti e follow-up). In particolare, le analisi mutazionali somatiche e germinali (basate sulla metodologia PCR), la valutazione del controllo di espressione epigenetica (metilazione e acetilazione), la valutazione dei profili di espressione dell'RNA (tecniche PCR e array di espressione) e le indagini a livello proteico (Western Blotting, 2D-Elettroforesi, Spettrometria di massa) che potranno essere disegnate e sviluppate sul materiale raccolto grazie alla banca forniranno informazioni utili ai clinici per indirizzare la terapia in modo sempre più mirato.

Responsabile: Nicoli Davide

Anno inizio: 2011

Durata: 120 mesi

Parole chiave: 5-fluorouracile, citotossicità, polimorfismi, DPD

Area interesse: Organizzativa

Tipologia progetto: Metodologico

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel corso del 2012 abbiamo implementato il numero di campioni raccolti e catalogati nella banca, fino ad un totale di 420 campioni. Alla fine del 2012. Sui campioni raccolti nella biobanca abbiamo attivato e completato uno studio per analizzare l'effetto di un polimorfismo nel gene diidropirimidina-deidrogenasi (DPD) nella tossicità sviluppata in risposta a chemioterapia con 5-Fluorouracile e suoi derivati. Lo studio ha evidenziato che la presenza dell'allele raro A del polimorfismo IVS14+1G>A determina l'insorgenza di una grave tossicità ai chemioterapici sopra elencati, dovuta al mancato smaltimento del farmaco in circolo a causa di una scarsa attività dell'enzima, deputato al suo metabolismo.

Pubblicazione:

Magnani E, Farnetti E, Nicoli D, Casali B, Savoldi L, Focaccetti C, Boni C, Albini 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; doi:10.1007/s11739-013-0936-8.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: S.C. di Oncologia

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 14

Titolo: Sviluppo di modelli sperimentali animali basati sul trapianto di espianti chirurgici di carcinoma della mammella caratterizzati da co-amplificazione dei geni ERBB2 e RARA

Descrizione:

Lo scopo di questo progetto è riprodurre in modelli murini la crescita di carcinomi mammari caratterizzati dalla co-amplificazione dei geni ERBB2 e RARA per valutare l'efficacia di potenziali trattamenti innovativi. Presso la S.C. di Anatomia Patologica avverrà la selezione dei casi da utilizzare valutando campioni biotipici e/o citologici di pazienti con carcinoma mammario, che andranno incontro a resezione chirurgica del tumore, per la presenza di co-amplificazione di ERBB2 e RARA prima dell'intervento.

Studi preliminari da noi effettuati negli ultimi anni hanno dimostrato l'esistenza di una sotto-popolazione di pazienti affetti da carcinoma della mammella ERBB2+ caratterizzati da co-amplificazione dei geni ERBB2 e RARA (gene codificante per la proteina RAR α , il principale recettore nucleare per l'acido retinoico), attraverso lo sviluppo di due tecniche diagnostiche complementari basate sulla FISH (fluorescence in situ hybridization) e sulla PCR quantitativa. Tale sottogruppo di pazienti sembra rappresentare il 25% circa di tutti i pazienti ERBB2+, come riportato nella seguente pubblicazione: (Paroni, Fratelli, Gardini, Bassano, Flora, Zanetti, Guarnaccia, Centritto, Tera and Garattini. Synergistic antitumor activity of lapatinib and retinoids on a novel subtype of breast cancer with coamplification of ERBB2 and RARA. *Oncogene*(2011)1–13).

La procedura sperimentale seguirà i seguenti punti:

1. I campioni chirurgici freschi saranno valutati macroscopicamente per la dissezione dalla parte vegetante del tumore (almeno 10x10x15 mm³). Una parte del campione sarà conservata per la validazione in FISH dell'amplificazione di ERBB2 e RARA.
2. Il campione chirurgico sarà trasferito presso l'Istituto "Mario Negri" - Milano (IRFMN) dove verrà sezionato ed utilizzato per 1) inoculo in topi; 2) ottenimento di linee primarie; 3) isolamento di cellule staminali del tumore.
3. Il campione chirurgico verrà successivamente trapiantato in topi SCID in sede sottocutanea. La crescita del tumore in sede sottocutanea verrà valutata per un periodo di almeno 8 mesi. Ci si aspetta che almeno il 10% dei campioni chirurgici ottenuti possa dare luogo a crescita del tumore nell'animale in un periodo ancora da valutare.
4. Gli espianti chirurgici in grado di crescere nel topo verranno isolati e trapiantati nuovamente sottocute per un minimo di due passaggi successivi al fine di isolare una linea tumorale in grado di essere trapiantata serialmente nell'animale.

I nuovi modelli sviluppati saranno di primaria importanza per studi in vivo su combinazioni di farmaci specifici per il sottotipo tumorale oggetto di studio (RARA/ERBB2 amplificato) e per l'eventuale isolamento e stabilizzazione di nuove linee cellulari rappresentative del suddetto sottotipo tumorale in grado di crescere e di essere propagate in vitro.

Responsabile: Gardini Giorgio

Anno inizio: 2011

Durata: 24 mesi

Parole chiave: carcinoma mammario, amplificazione genica, ERBB2, RARA, modelli murini

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Sono stati raccolti 5 campioni di carcinoma mammario positivi per l'amplificazione genica di ERBB2 e RARA. I campioni sono stati successivamente trasferiti all' IRFMN dove sono stati utilizzati per:

- Inoculo sottocutaneo per l'ottenimento di *xenograft* in topi immunodeficienti (SCID);
- Disgregazione ed isolamento di cellule staminali del tumore cresciute come mammosfere *in vitro* e successivamente utilizzate per inoculi sottocutanei al fine di ottenere *xenograft* in topo;
- Disgregazione ed isolamento di cellule tumorali per lo sviluppo di linee cellulari primarie;
- Valutazione mediante q-RT-PCR del numero di copie dei geni RARA ed ERBB2

Presso il Laboratorio di anatomia patologica dell'IRCCS S.Maria Nuova è stata effettuata anche la tipizzazione citologica e biologica (FISH per ERBB2 e RARA, Immunoistochimica per recettori ormonali e cinetica cellulare) delle linee cellulari tumorali stabilizzate all'IRFMN dai tumori primari.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: S.C. Oncologia

Altri enti coinvolti: IRCCS Mario Negri, AUSL S.C. Oncologia

Progetto n. 15

Titolo: Caratterizzazione Immuno-Genetica della Piastrinopenia Immune dell'adulto. Studio UNIT

Descrizione:

La piastrinopenia Immune dell'adulto (PTI) è una malattia caratterizzata dalla riduzione della conta piastrinica e da un aumentato rischio emorragico. Le cause alla base di questo fenomeno sono autoimmuni ma il meccanismo dettagliato, così come le cellule coinvolte, non sono ancora conosciuti. I trattamenti convenzionali per la PTI - steroidi, immunosoppressori e Rituximab - danno risposte estremamente variabili nei pazienti, lasciando pensare ad una altrettanto elevata variabilità nella patogenesi della malattia.

Lo studio si propone di caratterizzare la Piastrinopenia Immune dell'adulto da un punto di vista immunologico-funzionale e genetico al fine di:

- 1) Identificare un'associazione tra l'espressione di profili immunologici e genetici e le caratteristiche cliniche della malattia;
- 2) Identificare un'associazione tra l'espressione di profili immunologici e genetici e la risposta alla terapia, in particolare con steroidi e Rituximab.

Lo studio analizzerà due insiemi di pazienti: pazienti con diagnosi di PTI avvenuta prima dell'arruolamento nel protocollo, cercando di mettere in relazione la risposta alla terapia precedentemente eseguita con il loro profilo genetico e immunologico

- pazienti con nuova diagnosi di PTI nei quali verrà indagato lo stato funzionale del sistema immunitario per poi relazionarlo con lo stato clinico di esordio della malattia (sintomatico \asintomatico) e con la risposta alla terapia che sarà intrapresa.

I meccanismi patologici immunitari sottesi all'insorgenza della PTI sono molteplici e ad oggi non conosciuti. Identificare tale varietà biologica può portare da un lato a giustificare la eterogenea presentazione clinica della malattia e, dall'altro, rappresentare il punto di partenza per cercare trattamenti o procedure terapeutiche più mirate.

Sui pazienti arruolati, stratificati in base alla risposta o meno alla terapia, vengono ricercate mutazioni o anomalie associate alla patogenesi di altre patologie autoimmuni:

- attivazione cascata di apoptosi tramite FAS nelle cellule T
- ricerca DN-T cells (linfociti T negativi sia per CD4 che CD8)
- mutazioni nei geni osteopontina (OPN) e perforina (PRF1)

Inoltre viene studiata la monoclonalità del TCR e quella del BCR.

Responsabile: Tieghi Alessia

Anno inizio: 2011

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Piastrinopenia Immune, Caratterizzazione Immunologica, Caratterizzazione Genetica

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Inattivazioni nella via apoptotica di FAS vengono riscontrate più frequentemente nei pazienti con PTI rispetto ai controlli (17/100 vs. 5/100; $p < 0.05$). Nei pazienti con alterata via di FAS il 12% dei linfociti T è DN-T mentre nei controlli è il 4%

PRF1 è mutato nel 4.7% dei pazienti con PTI, mentre nei controlli la mutazione è presente solo nello 0.8% dei casi ($p < 0.05$). Nessuna differenza è stata trovata nell'incidenza delle mutazioni del gene OPN.

Dall'analisi effettuata sulla casistica preliminare non risultano differenze significative tra i parametri raggruppando i pazienti per risposta o meno alla terapia. Tuttavia le cellule DN-T sono più frequenti nei pazienti resistenti al Rituximab rispetto ai pazienti sensibili.

ABSTRACT:

Zaja F, Boggio E, Rossi D, Toffoletti E, Cappellano G, Orilieri E, Puglisi S, Lunghi M, Vianelli N, Cantoni S, Tieghi A, Beggiato E, Gaidano G, Fanin R and Dianzani U. Immunogenetic characterization of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults: preliminary results of the UNIT study. 54th Congress of American Society of Hematology, Atlanta GA, December 8-11, 2012.

I dati preliminari, oggetto dell'abstract presentato all'ASH 2012 stimolano a procedere con l'ampliamento della casistica, per ottenere risultati statisticamente più solidi. Proseguiremo ad inviare campioni fino a giugno 2013. Tale dettaglio continuerà ad essere riportato nell'Anagrafe della Ricerca della Regione Emilia Romagna (AReR), strumento che la Regione ha disegnato per supportare le attività di governance della ricerca di Aziende sanitarie e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) del Servizio Sanitario Regionale.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 16

Titolo: Ruolo prognostico della PET in pazienti con Linfoma Follicolare trattati nello studio FOLL05. Studio ancillare allo studio clinico Prot. IIL-FOLL05 Codice EUDRACT: 2005-005406-24

Descrizione:

I Linfomi Follicolari (LF) sono approssimativamente il 10-20% di tutti i linfomi e rappresentano l'istotipo più frequente tra i linfomi indolenti. I pazienti con LF nella maggioranza dei casi rispondono alla terapia di prima linea ma la maggior parte di loro recidiva/progredisce con una sopravvivenza libera da progressione di 60 mesi in media ed un decorso clinico variabile.

La FDG-PET è una metodica di imaging funzionale introdotta recentemente nella pratica clinica ed in particolare utilizzata nella stadiazione e nella definizione della risposta dei pazienti con Linfoma diffuso a grandi Cellule B e Linfoma di Hodgkin.

Il LF è compreso tra i linfomi FDG-avid, ovvero sensibili alla PET ma, ad oggi, pochi studi hanno indagato il ruolo della PET nei linfomi indolenti. I dati pubblicati riguardano sostanzialmente l'utilizzo della PET nella stadiazione dei LF, con il 98% di positività, senza nessuna differenza tra sottotipi indolenti (WHO grado I-II) e aggressivi (WHO grado III). In uno studio retrospettivo riguardante 22 pazienti con LF è stato descritto che la PET è in grado di rilevare un numero maggiore di sedi nodali (51%) ed extranodali (89%) di malattia rispetto alla TAC con il conseguente cambiamento di stadio inizialmente conferito tramite la TAC nel 18-31% dei pazienti. L'accuratezza della PET nella valutazione della risposta al trattamento è maggiore rispetto alla TAC soprattutto per l'abilità della PET di identificare masse residue inattive non riconducibili a malattia. La PET negatività può essere raggiunta nella maggioranza dei casi con una terapia di prima linea nel 70-80% dei pazienti e nel 45% dei casi con una terapia di seconda linea. Rispetto alla TAC, la PET, a parità di sensibilità, mostra una migliore specificità (97% vs 51%) nella individuazione della malattia residua. Dai risultati di un importante studio sulla terapia di mantenimento del LF (studio PRIMA) è inoltre emerso che il raggiungimento della PET negatività dopo la chemio/immunoterapia di prima linea è un fattore prognostico positivo indipendente rispetto alla sopravvivenza libera da progressione di malattia.

Sulla base dei dati disponibili il presente studio intende quindi cercare di definire il ruolo della PET nella gestione dei pazienti con LF.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2011

Durata: 6 mesi + elaborazione dei dati finalizzata alla pubblicazione dei risultati

Parole chiave: Linfoma Follicolare, prognosi, FDG-PET

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: Fondazione Italiana Linfomi–Onlus (sponsor no profit dello studio)

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel corso del 2012 è stata effettuata l'analisi dei dati ed è stato sottomesso l'elaborato alla rivista *Annals of Oncology* per la pubblicazione dei risultati.

Sono stati analizzati i dati di 142 pazienti con LF, arruolati nello studio clinico randomizzato FOLL05 per il trattamento di prima linea del LF con i regimi RCHOP, RCVP, RFM. I dati confermano la maggiore capacità della PET di evidenziare un numero maggiore di aree nodali coinvolte rispetto alla TAC nel 32% dei pazienti considerati. L'utilizzo della PET ha inoltre un impatto sulla stadiazione con pazienti che passano ad uno stadio di malattia più avanzato rispetto a quello stabilito con la TAC (11%); in particolare 15 pazienti (62%) classificati con la TAC in stadio II con la PET passano ad uno stadio III-IV.

Inoltre in fase di diagnosi la PET è in grado di evidenziare una maggiore presenza di sedi extranodali di malattia, soprattutto a osso, milza e tratto gastrointestinale. In conclusione l'utilizzo della PET nella stadiazione dei pazienti con LF consente una definizione più accurata dello stadio di malattia e del programma terapeutico più appropriato per ogni paziente.

Pubblicazione:

The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi.

Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, Versari A, Rusconi C, Merli F, Spina M, Ferreri AJ, Zinzani PL, Gallamini A, Mastronardi S, Boccomini C, Gaidano G, D'Arco AM, Di Raimondo F, Carella AM, Santoro A, Musto P, Federico M. *Ann Oncol.* 2013 Apr 12. [Epub ahead of print].

Lo Studio si è concluso alla fine dell'anno 2012.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Medicina Nucleare

Altri enti coinvolti: Fondazione Italiana Linfomi – Onlus

Progetto n. 17

Titolo: Creazione di una banca di tessuti di tumori della regione testa-collo

Descrizione:

Una biobanca ha come scopo la conservazione di cellule, tessuti ed organi a fini di ricerca. Una sistematica archiviazione di tali materiali biologici e la loro integrazione con le informazioni cliniche ad essi correlate svolge un ruolo centrale nella ricerca traslazionale e negli studi di efficacia sui farmaci.

Nell'ambito di questo progetto saranno raccolti campioni di tessuti provenienti da tumori della regione testa collo (ed in particolare tumori della tiroide) eccedenti quelli necessari per la diagnosi. Tali tessuti saranno conservati a fresco mediante congelamento in azoto liquido e in blocchetti di paraffina dopo fissazione. I tessuti, una volta raccolti, saranno utilizzati per scopi di ricerca riguardanti la caratterizzazione molecolare e cellulare dei tumori della regione testa-collo. Nello specifico le attività di ricerca riguardanti i tessuti raccolti in questa banca avranno lo scopo di identificare caratteristiche e parametri molecolari, istologici, citologici e morfologici innovativi da utilizzare per potenziare la diagnosi, la prognosi e l'approccio terapeutico nella cura dei pazienti affetti da queste patologie. Inoltre, i tessuti saranno usati in parte per stabilire colture primarie. Queste colture cellulari saranno utilizzate sia per l'analisi dei meccanismi e dei fattori che controllano lo sviluppo e la progressione delle lesioni tumorali da cui sono state ottenute, sia per la validazione di approcci farmacologici innovativi. I dati così ottenuti saranno utilizzati per costruire una banca dati presso l'Anatomia Patologica che correli le caratteristiche morfologiche e molecolari del tessuto bioptico con i parametri clinici del paziente (tipo e stadi azione della lesione tumorale, eventuale risposta a specifici trattamenti e follow-up) .

Responsabile: Gardini Giorgio

Anno inizio: 2012

Durata: 120 mesi

Parole chiave: Biobanca, Tumori Testa collo

Area interesse: Organizzativa

Tipologia progetto: Metodologico

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel corso del 2012 abbiamo attivato il percorso formale per la raccolta dei campioni coordinando le unità operative che sono coinvolte. Abbiamo iniziato la raccolta e lo stoccaggio dei campioni e la loro catalogazione all'interno nella banca, fino ad un totale di 20 campioni di tumore testa collo, alla fine del 2012. Alcuni dei campioni sono stati utilizzati per lo svolgimento di analisi molecolari nell'ambito del progetto di ricerca "Titolo:

Meccanismi molecolari che regolano l'aggressività dei tumori della tiroide", (progetto n°9 afferente alla linea di ricerca n°2), coordinato dalla Dr.ssa Ciarrocchi.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Laboratorio di Biologia Molecolare, Chirurgia Otorinolaringoiatra, Endocrinologia

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 18

Titolo: Analisi dei polimorfismi genici e dell'isoforma solubile del CTLA-4 come fattori prognostici e predittivi nel melanoma

Descrizione:

E' noto che il recettore CTLA-4 (CD152) gioca un ruolo fondamentale nel controllo della risposta immune T-mediata in quanto è il principale recettore deputato alla regolazione negativa dell'attivazione e funzione effettrice dei linfociti T. CTLA-4 è una glicoproteina di membrana appartenente alla superfamiglia delle immunoglobuline, con un singolo dominio extracellulare, espressa principalmente sui linfociti T convenzionali attivati (sia CD4+ che CD8+) e costitutivamente su di un subset di cellule T regolatorie (Tregs, CD4+CD25+) coinvolte nel controllo dell'immunità antitumorale, così pure nell'autoimmunità e nella tolleranza ai trapianti. La funzione inibitoria di CTLA-4 si esplica dopo interazione con i suoi ligandi, le molecole B7 (CD80/CD86) espresse sulle cellule presentanti l'antigene (APC), che porta a inibizione della produzione di citochine (IL-2, IFN-, IL-4), dell'espressione del recettore per IL-2 e della progressione del ciclo cellulare. CTLA-4 può esercitare questi effetti fondamentalmente attraverso due meccanismi: uno è la competizione con la molecola costimolatoria T positiva CD28 per il legame agli stessi ligandi B7 attraverso il dominio extracellulare e l'altro è l'induzione di segnali inibitori attraverso l'associazione a molecole di "signaling" intracellulari mediante la coda citoplasmatica. Date le funzioni inibitorie di CTLA-4, alterazioni della sua espressione o attività possono avere un ruolo cruciale nel determinare il destino della risposta immune (downregolazione verso attivazione). Numerosi studi mostrano che specifici polimorfismi genici di CTLA-4 sono responsabili della sua ridotta funzionalità conferendo suscettibilità alle malattie autoimmuni. Alcuni di questi polimorfismi genici mostrano un ruolo significativo come fattori di suscettibilità anche a tumori ematologici, quali il linfoma non-Hodgkin e il mieloma multiplo e a tumori solidi quali il carcinoma mammario. Si intende quindi investigare il possibile ruolo dei polimorfismi genici di CTLA-4 come fattori di rischio costitutivo e il loro significato prognostico nel melanoma.

Poiché i polimorfismi genici di CTLA-4 sono direttamente implicati nel regolare la funzionalità dei linfociti T riveste particolare importanza identificarli in pazienti di melanoma cutaneo in quanto tale neoplasia è altamente immunogenica con prevalente coinvolgimento della risposta T-mediata.

Il melanoma cutaneo è infatti frequentemente associato alla presenza di infiltrato infiammatorio, composto prevalentemente da linfociti T CD4+ e classificato come "brisk", "non-brisk" o "absent" a seconda della distribuzione dei linfociti infiltranti il tumore (TILs) . Numerosi studi riportano che la presenza di tale infiltrato ha significato prognostico favorevole in quanto rappresenta l'espressione della risposta immunitaria da parte del paziente stesso nei confronti delle cellule di melanoma.

In particolare, lo studio di Clemente et al. mostra che la sopravvivenza a 5 e 10 anni è nettamente migliore nel sottogruppo di pazienti con infiltrato di tipo "brisk" (77% e 55%, rispettivamente) rispetto ai pazienti con infiltrato di tipo "non-brisk" (53% e 45%) e la differenza è ancora più marcata nel paragone tra sottogruppo "brisk" e sottogruppo "absent" (37% e 27%).

Poiché la presenza di infiltrato linfocitario T è conseguente all'attivazione linfocitaria, che può essere a sua volta influenzata dai polimorfismi genici di CTLA-4, lo scopo principale di questa indagine è la caratterizzazione delle varianti polimorfiche del gene CTLA-4 e del CTLA-4 solubile circolante, connessi con la regolazione della

risposta immune, in pazienti con melanoma all'esordio (studio IST) e in pazienti con melanoma in trattamento immunoterapico con l'Ipilimumab per uso nominale.

Lo studio consentirà di valutare il ruolo dei polimorfismi genici di CTLA-4 come possibili fattori di rischio individuale d'insorgenza del melanoma e il loro significato prognostico. Sarà inoltre possibile correlare i vari genotipi CTLA-4 con l'efficacia delle immunoterapie del melanoma e mettere a punto un metodo predittivo di risposta a tali terapie. Tale metodo potrebbe essere utile per discriminare i pazienti da trattare e/o scegliere il regime di trattamento più appropriato.

E' stato dimostrato in modelli sperimentali animali che il blocco delle funzioni inibitorie di CTLA-4 con anticorpi può aumentare la risposta immune T e portare al rigetto di tumori e che la combinazione con vaccini tumorali può ulteriormente aumentare l'immunità antitumorale.

Sulla base di queste osservazioni, sono stati sviluppati numerosi anticorpi monoclonali anti-CTLA-4 (chimerici, umanizzati o interamente umani) che sono attualmente impiegati in trials clinici in pazienti con tumori solidi la maggior parte dei quali con melanoma metastatico.

Tali anticorpi interferiscono con il legame di CTLA-4 ai suoi ligandi con l'obiettivo di bloccarne gli effetti inibitori sui linfociti T e potenziare la risposta immune contro il tumore attraverso: a) la deplezione o il blocco delle cellule Tregs o in alternativa b) l'attivazione di cellule T effettrici CD4+ e/o CD8+.

Poiché le risposte cliniche al trattamento con anticorpi anti-CTLA-4 sono variabili (non tutti i pazienti trattati rispondono o rispondono con la stessa efficacia) assume grande interesse sviluppare dei metodi per predire e migliorare l'efficacia dell'immunoterapia. Tra questi riveste particolare importanza la determinazione dei polimorfismi genici di CTLA-4 nei pazienti che devono essere trattati. In studi svolti su pazienti affetti da melanoma, è stata infatti riscontrata una correlazione tra i polimorfismi di CTLA-4 che sono associati alla suscettibilità alle malattie autoimmuni, e un'aumentata risposta a terapie con anticorpi anti-CTLA-4, come evidenziato dall'aumento delle reazioni autoimmuni e dalla ridotta progressione della malattia nei pazienti trattati. Al contrario, alleli polimorfici associati ad una ridotta suscettibilità a disordini autoimmuni (alleli quindi protettivi per le malattie autoimmuni), correlano con una ridotta risposta alle terapie bloccanti CTLA-4, come evidenziato dalla riduzione delle reazioni autoimmuni e progressione della malattia nei pazienti trattati. Inoltre, è stata recentemente osservata associazione della risposta alle terapie bloccanti CTLA-4 con specifici aplotipi e/o combinazioni alleliche dei polimorfismi del CTLA-4. Questi risultati focalizzano quindi l'attenzione su un meccanismo di regolazione delle funzioni dei linfociti T mediato dal recettore inibitorio CTLA-4 da tenere in considerazione nella ricerca di nuove strategie terapeutiche nel melanoma.

Dato l'importante ruolo immunoregolatorio svolto dall'isoforma solubile del CTLA-4, obiettivo del programma è anche la determinazione dei livelli sierici di tale isoforma negli stessi pazienti analizzati per i polimorfismi genici. Infatti, i livelli del CTLA-4 solubile circolante possono correlare con determinati genotipi del CTLA-4 e con la soppressione della risposta immune antitumorale.

Responsabile: Banzi Maria Chiara

Anno inizio: 2011

Durata: 48 mesi

Parole chiave: polimorfismi genici; fattori prognostici e predittivi, melanoma.

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Preclinica

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Sono stati raccolti presso il nostro centro 5 campioni biologici (sangue/siero) di pazienti in trattamento con Ipilimumab per melanoma metastatico secondo il programma di uso nominale.

I pazienti avevano eseguito 4 cicli di terapia di induzione; 3 dei 5 pazienti erano stati anche re-indotti con altri 4 cicli di Ipilimumab, come da programma terapeutico, dato che avevano avuto una risposta superiore ai tre mesi dopo la fine dell'induzione. Durante l'anno sono stati raccolti circa 200 campioni totali presso gli altri centri coinvolti.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, G. Pascale, Napoli; Istituto Nazionale dei Tumori, Fondazione IRCCS, Milano; Ospedale Oncologico di Bari, Istituto Tumori Giovanni Paolo II, Bari; Istituto Oncologico Veneto, Padova; Ospedale S. Chiara, Trento; IFO Roma Istituto Regina Elena; Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo; Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, Pordenone, ; IRCCS "Saverio de Bellis", Castellana Grotte (Bari); Ospedale Giovanni Paolo II, Agrigento; Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI-IRCCS), Roma,; Policlinico di Modena e Reggio Emilia; Divisione Universitaria di Dermatologia, San Lazzaro Molinette, Torino; Fondazione Maugeri, Pavia; Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI); Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine.

Progetto n. 19

Titolo: Interim PET con studio di acquisizione a due tempi (2P-PET) effettuato dopo 2 cicli di chemioterapia con ABVD nel Linfoma di Hodgkin in stadio limitato con lesioni linfonodali bulky e sottostudio ancillare Studio DW-MRI

Descrizione:

La valutazione precoce della risposta nei pazienti con Linfoma di Hodgkin (LH) e la sua correlazione con l'outcome dei pazienti è un argomento di notevole interesse. Più del 75% dei pazienti ottiene, dopo somministrazione del trattamento standard ABVD (Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina), una remissione duratura nel tempo mentre i pazienti che recidivano o refrattari alla terapia hanno una prognosi nettamente peggiore e meno della metà di questi rispondono ad un trattamento di salvataggio con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). Rimane quindi una quota di pazienti che non raggiunge la remissione nemmeno con una seconda linea terapeutica pertanto è fondamentale individuare precocemente questi pazienti in modo da impostare trattamenti intensificati personalizzati. E' stato infatti dimostrato che la risposta precoce al trattamento rappresenta il fattore prognostico più importante rispetto alla sopravvivenza libera da malattia, indipendentemente dal gruppo di rischio (IPS score) di appartenenza del paziente. Tale valutazione precoce della risposta viene effettuata tramite fluorodeossiglucosio (FDG)-PET, dal momento che le cellule di pazienti con LH sono altamente sensibili al marcatore FDG in virtù dell'elevato metabolismo glucidico. Circa l'80% dei pazienti con LH mostra una PET negativa dopo 2 cicli di terapia con ABVD e la sopravvivenza libera da malattia a 2 anni per questi pazienti è del 95%, contro il 12% dei pazienti con interim PET positiva.

E' stato recentemente evidenziato che, in presenza di malattia bulky (8-10% dei pazienti), alla interim PET permane una lieve captazione descritta come Minimal Residual Uptake (MRU) che corrisponderebbe ad un livello di captazione minima non correlabile con la presenza di malattia ma piuttosto con la presenza di tessuto infiammatorio conseguente alla reazione citolitica determinata dalla chemioterapia. La prognosi dei pazienti con MRU+ è simile a quella dei pazienti con interim-PET negativa. Successivamente, nel 2008, l'MRU è stato definito come una captazione residua di intensità minore o uguale a quella registrata in corrispondenza del fegato. Ciò ha consentito di incrementare la specificità della metodica PET e soprattutto di ridurre i falsi positivi e di omogeneizzare, sulla base di valori standard, i criteri di valutazione delle PET da parte dei medici nucleari.

La captazione rilevata alla interim PET pertanto non è solamente determinata da eventuale tessuto neoplastico residuo ma anche dalla presenza di tessuto infiammatorio. E' stato dimostrato, in colture cellulari, che un'acquisizione "dual point" è in grado di discriminare il tessuto neoplastico da quello infiammatorio, in virtù delle differenti tempistiche di acquisizione del radio glucosio da parte delle cellule infiammatorie e delle cellule neoplastiche (nell'arco di 120 minuti diminuisce la captazione del tessuto infiammatorio mentre aumenta quella del tessuto neoplastico). Inoltre la chemioterapia è in grado di provocare la massima reazione infiammatoria proprio in corrispondenza della tempistica di esecuzione della interim PET, pertanto è importante distinguere la captazione di derivazione infiammatoria da quella derivante dal tessuto tumorale. Nell'ottica di aumentare la specificità della interim-PET proponiamo di introdurre un nuovo protocollo di acquisizione delle immagini, basato sulla dinamicità delle cellule di acquisire l'FDG secondo il quale le immagini verranno acquisite dopo 60 minuti e dopo 120 minuti l'iniezione del tracciante.

Lo studio ha l'obiettivo di valutare la specificità e l'accuratezza di una nuova metodica di esecuzione della PET, con doppia acquisizione delle immagini (dual point PET) e di valutarne il poter predittivo rispetto all'outcome dei pazienti, in linea con quanto già noto sul valore prognostico della interim-PET eseguita

secondo la metodica consolidata ad oggi in uso. Considerando inoltre l'importante ruolo della componente infiammatoria nello sviluppo e progressione del LH, il progetto si propone di valutare alcuni parametri chimico clinici strettamente correlati allo stato infiammatorio come VES, PCR, Ferritina, Transferrina, fibrinogeno, alfa-2 globuline. Tali parametri verranno presi in esame alla diagnosi, alla valutazione intermedia e alla valutazione finale al fine di stabilire il valore prognostico dei marcatori dell'infiammazione nella stadiazione precoce della malattia e valutare l'associazione tra questi valori in relazione alla 2P-PET e alla risposta dei pazienti al trattamento.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2011

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Linfoma di Hodgkin, malattia bulky, valutazione precoce, PET

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Tecnologie abilitanti

Cofinanziatori: Fondazione Italiana Linfomi-Onlus (FIL-Onlus)

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel corso dell'anno 2012 si è proseguito con la fase arruolamento dei pazienti, pertanto non sono disponibili risultati ad eventuale conferma degli obiettivi dello studio.

Nel 2013 si prevede di continuare nella fase di arruolamento dei pazienti essendo lo studio ancora in corso; tale dettaglio verrà descritto nell'ambito della rendicontazione della Ricerca Corrente nella sezione Trial Clinici.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

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

Altri enti coinvolti: Fondazione Italiana Linfomi_Onlus (FIL-Onlus).

Progetto n. 20

Titolo: L'errore di set-up nei pazienti con neoplasia cervico-facciale trattati con tecnica IMRT

Descrizione:

L'IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) rappresenta una delle più avanzate e promettenti tecniche di radioterapia oncologica, che risulta particolarmente vantaggiosa perché è in grado di generare un'elevata conformazione dell'alta dose a volumi di forma complessa, risparmiando gli organi a rischio adiacenti di cui questa sede è particolarmente ricca. E' una tecnica di irradiazione ad elevata complessità, che richiede particolare precisione ed esige la massima sicurezza nella sua implementazione.

Le neoplasie del distretto cervico-cefalico costituiscono una delle più frequenti sedi di applicazione dell'IMRT, in quanto numerosi studi clinici hanno fornito dati incoraggianti sull'impiego in tale sede tumorale. L'accuratezza della dose erogata in IMRT è correlata al corretto posizionamento del paziente ed in ugual misura al movimento d'organo.

Gli errori di posizionamento legati alla mobilità dei volumi e alla accuratezza dei sistemi di immobilizzazione possono essere ridotti e quindi è necessario verificare nel tempo il posizionamento del paziente.

I TSRM in radioterapia svolgono un importante ruolo nella pianificazione del trattamento e sono direttamente responsabili delle metodiche di immobilizzazione del paziente e del suo riposizionamento nel corso delle procedure di centraggio.

La buona riproducibilità di un trattamento IMRT è fortemente influenzata dalla scelta del posizionamento del paziente e dalla scelta dei sistemi di immobilizzazione, pertanto le procedure dovrebbero essere standardizzate, distinguendo per patologia o sede irradiata. Per quanto riguarda il paziente, situazioni che egli vive come minacciose attivano complessi meccanismi di difesa, stati di ansia, che rendono più difficoltosa la preparazione di accurati sistemi di immobilizzazione personalizzati e possono influenzare successivamente la precisione dei trattamenti radioterapici.

Il posizionamento del paziente durante le indagini di centratura e durante la terapia, è inoltre condizionato dal livello di dolore avvertito dal paziente prima di sottoporsi alle varie procedure.

La scelta di sistemi di immobilizzazione personalizzabili, o semi-personalizzabili è motivata sulla base dei dati forniti dalla letteratura, ma anche in relazione alle caratteristiche fisiche e cliniche dei pazienti. In letteratura, al fine di ottenere ottimi esiti nei trattamenti sui pazienti, sono state sviluppate Linee Guida Pratiche e Standard Professionali per assicurare in IMRT margini di sicurezza per i trattamenti.

Nella loro pratica quotidiana il personale tecnico di Radiologia ha evidenziato frequenti spostamenti del target in questi pazienti, senza poter determinare in modo chiaro i fattori determinanti. Il rationale di questo studio è pertanto quello di identificare i fattori causali dello spostamento.

Obiettivo dello studio:

Scopo di questo studio è descrivere, nelle procedure di preparazione dei sistemi di immobilizzazione per i trattamenti IMRT, quali sono le variabili operative che hanno una correlazione con l'errore di set-up

- valutare quantitativamente l'errore di set-up nelle tre direzioni spaziali;
- verificare se le caratteristiche fisiche del paziente influenzano l'errore di set-up;
- descrivere che grado di correlazione esiste tra l'errore di set-up e il livello d'ansia e di dolore avvertito dal paziente;
- verificare se esiste una relazione tra Indice di Massa Corporea del paziente e errore di set-up;

- descrivere se il turn-over del personale tecnico durante l'intero periodo di cura del paziente influenzi l'errore di set-up.

Disegno dello studio: studio osservazionale prospettico

Materiali e Metodi

Verranno inclusi nello studio pazienti oncologici selezionati per essere trattati con IMRT (numerosità prevista pari a 100 pazienti). I pazienti verranno informati sugli obiettivi dello studio e verrà acquisito il consenso informato. Il percorso di studio inizierà al momento dell'effettuazione della TAC di centratura.

Verranno compilate dai TSRM in forma non anonima schede di raccolta dati relative alle fasi della Computed Tomography di centratura e durante l'intero periodo di trattamento radioterapico.

I TSRM somministreranno ai pazienti test sul dolore/ansia prima dell'inizio della procedura di centratura, eseguiranno in collaborazione con il Medico Radioterapista e l'Infermiere la CT di centratura e compileranno le schede di raccolta dati relative alla CT di centratura.

Il test di misurazione dell'ansia e la scala di misurazione del livello di dolore, verranno proposti in un'unica scheda in forma non anonima anche prima di ogni seduta radioterapica in cui sia stato programmato un controllo del set-up mediante tecniche di image-guide.

Lo studio è stato approvato in comitato etico il 12/04/2011 ed è ora in fase di realizzazione.

Campione

Si recluteranno circa 100 pazienti al fine di identificare il valore medio delle variabili principali.

Lo studio è stato approvato in comitato etico il 12/04/2011 ed è ora in fase di realizzazione.

Strumenti di raccolta dati

- Test validato nel campo diagnostico e clinico a livello mondiale per la misurazione dell'ansia di stato del paziente. "State-Trait Anxiety Inventory - Forma Y" C. D. Spielberger 1989. Il test è composto da 20 items, la cui compilazione richiede in media 5/7 minuti.
- Scala numerica (number rating scale) per la quantificazione del livello di dolore avvertito dal paziente.
- Scheda di registrazione dei dati costruita dal Gruppo di ricerca per analizzare le variabili operative che intervengono nella preparazione dei sistemi di immobilizzazione personalizzati. La scheda sarà compilata dai TSRM durante la CT di centratura.
- Scheda di registrazione dati costruita dal Gruppo di ricerca per rilevare gli errori di set-up e le variabili di interesse relative al paziente. La scheda sarà compilata dai TSRM durante il periodo di trattamento radioterapico, esclusivamente quando verrà valutata l'accuratezza dei sistemi di immobilizzazione attraverso tecniche *image-guide*.

Responsabile: Guberti Monica

Anno inizio: 2011

Durata: 36 mesi

Parole chiave: radioterapia ad intensita' modulata (IMRT), tumori cervico-facciali, errore di set-up

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Al momento attuale sono stati reclutati 50 pazienti, con CRF cartacea, i cui dati sono stati inseriti nel database elettronico.

Sono stati effettuati 4 incontri di monitoraggio, al fine di valutare la qualità del dato rilevato, uniformare le modalità di rilevazione ed evidenziare gli eventuali *missing data*.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 21

Titolo: Valutazione , con l'utilizzo di un Point of Care (PFA-100), della appropriatezza della terapia trasfusionale effettuata in pazienti sottoposti a interventi oncologici complessi

Descrizione:

Il sistema diagnostico PFA-100 permette la valutazione dell'emostasi primaria del sangue intero non coagulato in termini di "tempo di chiusura in secondi" di un analogo sintetico di un capillare; si tratta di un sistema che simula in vitro il processo di adesione e aggregazione delle piastrine permettendo una rapida valutazione della funzionalità piastrinica.

Scopo dello studio: valutare le caratteristiche del sistema analitico PFA-100 correlandole con la terapia trasfusionale effettuata in pazienti sottoposti a interventi oncologici complessi.

Descrizione del sistema analitico PFA-100 (Point of Care):

PFA-100 è un sistema composto da uno strumento e da apposite cartucce; le cartucce monouso comprendono un capillare, un alloggiamento per il campione e una membrana biochimicamente attiva dotata di un'apertura centrale.

I campioni di sangue intero trattati con anticoagulante sono aspirati dallo strumento ad alta velocità (5000-6000 s⁻¹) attraverso il capillare della cartuccia. Il sangue incontra una membrana ricoperta da collagene, proteina del sub-endotelio che innesca l'adesione delle piastrine.

Si ritiene che l'adesione delle piastrine al collagene costituisca lo stimolo fisiologico iniziale per la loro attivazione. In aggiunta la membrana è ricoperta con epinefrina o ADP, altri antagonisti fisiologici che, insieme al collagene, sono ampiamente utilizzati per attivare le piastrine nei test aggregometrici.

Durante il test le piastrine aderiscono alla membrana ricoperta di collagene poi, analogamente all'aggregometria (Born GVR, 1962), le piastrine si attivano e rilasciano il contenuto dei loro granuli in seguito al contatto con ADP o epinefrina.

Il rilascio del contenuto dei granuli è seguito dalla reciproca adesione delle piastrine a formare aggregati.

L'aggregazione delle piastrine forma un trombo piastrinico in corrispondenza dell'apertura centrale di 150µm della membrana, rallentando gradualmente e infine arrestando il flusso del sangue (Kundu SK et al, 1996).

Lo strumento è in grado di determinare la durata dell'intervallo di tempo che intercorre dall'inizio del test fino ad avvenuta occlusione dell'apertura da parte del tappo piastrinico, riportandolo in termini di Tempo di Chiusura (TC) espresso in secondi (s).

Tempi di chiusura con valori maggiori di 300 secondi sono riportati come non-chiusura.

La cartuccia collagene/epinefrina (Col/Epi) è la cartuccia di primo impiego utilizzata per rilevare disfunzioni piastriniche indotte da difetti intrinseci delle piastrine, dalla malattia di von Willebrand o dall'esposizione ad agenti inibenti le piastrine (ad esempio ASA).

La cartuccia collagene/ADP (Col/ADP) può essere utilizzata eventualmente per verificare se un risultato anormale ottenuto con la cartuccia Col/Epi possa essere causato dall'effetto di ASA o di farmaci contenenti ASA, quindi discrimina la disfunzione piastrinica indotta dall'ASA da alterazioni dovute a patologie di altro tipo.

Disegno dello studio:

Studio pilota osservazionale prospettico monocentrico in cieco

In seguito allo studio pilota, si potranno determinare 3 possibili scenari:

1) non si rilevano differenze significative nel comportamento trasfusionale tra i soggetti collocati oltre il cut-off del PFA-100 e quelli che stanno sotto tale valore. In questo caso, seguirà uno studio randomizzato e controllato a 2 bracci. Per i soggetti allocati nel primo braccio, il soggetto che decide la terapia trasfusionale (che d'ora in poi indicheremo come DM) sarà a conoscenza del valore restituito dal PFA-100, mentre per quelli del secondo braccio il DM non sarà a conoscenza di tale informazione. Tuttavia, il DM del primo gruppo agirà come riterrà più opportuno, nel senso che potrebbe anche non tenere conto del valore del PFA-100 nel prendere le sue decisioni. Lo studio sarà finalizzato a valutare la differenza nel comportamento trasfusionale tra i due gruppi eventualmente indotta dalla conoscenza del valore restituito dal PFA-100;

2) si rilevano differenze significative nel comportamento trasfusionale tra i soggetti collocati oltre il cut-off del PFA-100 e quelli che stanno sotto tale valore. In questo caso, se la differenza risulta "virtuosa", si determinerebbe lo scenario:

- 2.1 secondo il quale non si effettuano ulteriori studi ma ci si limita a descrivere il comportamento trasfusionale nei due gruppi.
- 2.2 nel caso invece la differenza ci fosse ma non risultasse "virtuosa", si potrebbe ipotizzare uno studio randomizzato e controllato analogo a quello già descritto per lo scenario 1.

3) il sistema analitico non risulta adeguato agli scopi descritti nel titolo dello studio.

Materiali e Metodi:

Per i pazienti sottoposti ai seguenti interventi chirurgici:

- gastrectomia totale
- nefrectomia
- resezione epatica per lesione primitiva o secondaria
- resezione colon sin
- " del retto
- duodenocefalopancreasectomia e pancreasectomia totale
- splenectomia

viene effettuato, nella logica di una routinaria valutazione preoperatoria, un test di screening con PFA – 100 (1° TC); un 2° test (2° TC) viene effettuato al momento della richiesta di trasfusione nell' intra – operatorio oppure, nel caso in cui non ci sia necessità di trasfusione, prima dell'uscita del paziente dalla sala operatoria.

Responsabile: Baricchi Roberto

Anno inizio: 2011

Durata: 36 mesi

Parole chiave:

1. Appropriatelyzza trasfusionale
2. PFA-100

3. Plasma fresco congelato
4. Piastrine
5. Emazie concentrate

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Abbiamo studiato in totale 40 casi di cui:

- 20 casi sono **valutabili** (TC 1 e TC 2)
- 20 casi **non sono valutabili** per:
 - mancanza di uno dei 2 campioni;
 - problemi pre - analitici come :
 - uso di provette errate
 - problemi tecnici nella venipuntura
 - arrivo del materiale in laboratorio oltre i tempi stabiliti come utili per potere effettuare i test

Dei 20 casi valutabili:

- 7 riportano tutti i risultati (TC1 e TC2) entro i range di riferimento
- 13 riportano almeno 1 risultato (TC1 oppure TC 2) al di fuori dei range di riferimento.

Dei 7 casi con risultati entro i range di riferimento:

- 2 casi sono stati trasfusi con 1 unità di emazie

Dei 13 casi con risultati al di fuori dei range di riferimento:

- 5 casi sono stati trasfusi con unità di emazie
 - 3 casi con 1 unità
 - 1 caso con 2 unità
 - 1 caso con 3 unità

Altri 4 casi, non considerati validi a causa della mancata campionatura del 2° TC ma con 1° TC alterato , sono stati trasfusi

- 3 casi con 1 unità
- 1 caso con 3 unità

Dei 40 casi studiati ne sono stati trasfusi 14, di cui 9 riportano almeno un risultato al di fuori dei range di riferimento.

Inverremo a breve i dati al servizio statistico di IRQS per una loro valutazione sulla significatività.

La numerosità dei campioni ritenuta adeguata per lo studio pilota è stata fortemente ridimensionata per problemi organizzativi come la mancanza di uno dei 2 campioni oppure altri problemi pre – analitici già esplicitati. Pertanto riteniamo, in attesa dei dati elaborati dall'Ufficio Metodologico-Statistico afferente al Dipartimento Infrastruttura Ricerca e Statistica (I-RS), che potrebbe essere necessario avere una maggiore quantità di campioni da analizzare

Il sistema analitico -di per sé – ha presentato dei limiti legati alla matrice analizzata. I campioni prelevati in sala operatoria rappresentano nei fatti la situazione “volemica” in quel momento con tutte le alterazioni determinate dall'intervento, dai farmaci e dalle soluzioni utilizzate per mantenere un adeguato volume di riempimento del paziente. Le specifiche tecniche del PFA -100 indicano criteri ben definiti ma limitati dei range operativi strumentali ottimali.

Sono necessari strumenti che diano una valutazione globale della emostasi con turnaround-time ridotto tali da potere guidare la terapia trasfusionale in modo meno empirico dell'attuale.

Linea di ricerca: Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare e Area Critica, Sezione di Anestesia e Rianimazione; Ufficio Metodologico-Statistico.

Altri enti coinvolti: //

LINEA DI RICERCA N. 3

Titolo: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Responsabile Scientifico: Dr.ssa Lucia Mangone

Descrizione:

La medicina sta attraversando una fase di profonda trasformazione, con la comparsa sempre più frequente di nuove tecnologie (diagnostiche e terapeutiche) e di nuovi interventi terapeutici (farmacologici e non) con alti contenuti di innovatività e complessità ma con frequenti debiti informativi sul rapporto rischio-beneficio e costo-efficacia. Inoltre, sempre più frequentemente il corretto approccio al paziente complesso (come quello oncologico) richiede un approccio multi-disciplinare e multi-professionale con l'utilizzo di modelli e percorsi integrati che sono spesso sviluppati con metodi discutibili (non scientifici) e applicati in modo esteso senza alcuna documentazione del loro livello di efficacia e sicurezza. Per quanto il fenomeno sia particolarmente rilevante per i nuovi farmaci, in questo contesto la presenza di un solido framework internazionale, nazionale e locale (EMA, AIFA e Commissioni regionali) garantisce una maggior governance del sistema e minimizza l'impatto di farmaci ad alto costo (e basso livello di evidenza) sulla salute dei pazienti e sull'assetto economico e finanziario dei sistemi sanitari. La mancanza di questi sistemi di ricerca, valutazione e governance nel caso di tecnologie diagnostiche e terapeutiche e di interventi non-farmacologici (come le procedure interventistiche, i device, i protocolli e le linee-guida, i percorsi assistenziali complessi ed integrati, ecc) rende necessaria la creazione di momenti formali di ricerca e sviluppo che utilizzino i metodi e gli strumenti della ricerca bio-medica. Questo è il dominio della Ricerca Sanitaria (qui definita come quel tipo di Ricerca Traslazionale condotta all'interno del SSN con l'obiettivo di identificare i debiti informativi di tipo bio-medico e assistenziale, attraverso ricerche scientifiche con il fine di colmare questi gap e di verificare quanto la loro applicazione ed implementazione si rifletta in termini di miglioramento economicamente sostenibili). La sua applicazione sistematica permetterebbe di produrre evidenze che documentino il valore e il potenziale impatto di questi interventi prima della loro effettiva implementazione a livello della pratica e della sanità.

Obiettivi:

Questo obiettivo generale viene declinato in due obiettivi specifici a cui corrispondono due diverse tipologie di attività, implementate in modo coordinato: 1. Metodi di valutazione standardizzata delle conoscenze disponibili (revisioni sistematiche, health technology assessment, appraisal) al fine di poter valutare l'effettivo livello conoscitivo di ciascun percorso/modello assistenziale in termini di efficacia, sicurezza e sostenibilità. 2. Programmi di ricerca clinica e sanitaria (RCT e studi di effectiveness) in modo da poter documentare il livello di reale applicazione e la resa nel contesto sanitario, utilizzando outcome ed end-point di tipo clinico, medical humanities" ed economico. Questi metodi sono attualmente applicati soprattutto in 4 specifici percorsi diagnostico-terapeutici: tumore della mammella, del polmone, del colon retto e nei linfomi.

PROGETTI DI RICERCA AFFERENTI ALLA LINEA 3

Progetto n. 1

Titolo: Registro Italiano Trombocitemia (RIT)

Descrizione:

La Trombocitemia Essenziale (TE) è una Malattia Mieloproliferativa Cronica dell'età adulta, con un'incidenza di circa 1 nuovo caso all'anno su 1.000.000 di abitanti, caratterizzata da una prognosi relativamente favorevole con probabilità di sopravvivenza a lungo termine molto elevata. Il suo decorso è tuttavia gravato dalla possibile insorgenza di eventi emorragici e trombotici talvolta letali, e dall'eventuale progressione in Mielofibrosi o in Leucemia Acuta.

Gli obiettivi principali del Registro Italiano Trombocitemie (RIT) sono:

- Registrare tutti i casi di Trombocitemia Essenziale in Italia (diagnosi precedenti alla registrazione con validità retrospettiva, nuove diagnosi con osservazione prospettica), al fine di avere precise informazioni epidemiologiche.
- Verificare la diffusione e l'aderenza delle varie impostazioni terapeutiche alle linee-guida SIE.
- Valutare i fattori prognostici alla diagnosi, al fine di ottimizzare l'indirizzo terapeutico (ad esempio per evitare di ipertrattare soggetti con buona prognosi).
- Registrare tutti gli eventi trombotici ed emorragici e le condizioni nelle quali si sono verificati, allo scopo di identificare le situazioni più a rischio e quindi trattarle.
- Registrare tutti i casi di evoluzione (Mielofibrosi, Policitemia Vera, Mielodisplasia e Leucemia Acuta) e le caratteristiche dei pazienti che le hanno presentate in modo da individuare un subset di pazienti ad alto rischio.

La raccolta dati viene eseguita mediante schede semplici ed uniformi per tutti i centri. La scheda di registrazione contiene una serie di dati a compilazione "obbligatoria", evidenziati in grassetto, grazie ai quali sarà possibile ottenere in modo automatico l'indicazione terapeutica per quel paziente in base alle linee-guida SIE.

Ogni 6 mesi è richiesto un aggiornamento (scheda di aggiornamento) dei principali dati clinici, della terapia in corso e delle eventuali complicanze verificatesi oltre che l'indicazione dello status del paziente.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2005

Durata: 120 mesi

Parole chiave: Trombocitemia Essenziale, epidemiologia, caratterizzazione, linee guida

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: ditta farmaceutica (Shire Pharmaceutical Development Ltd).

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Il registro è un campione rappresentativo della popolazione con TE in Italia. Da esso periodicamente gli sperimentatori che vi afferiscono possono analizzare i dati contenuti per produrre lavori di diversa natura (epidemiologici, sicurezza terapie, aderenza alle linee guida terapeutiche nazionali/europee).

Nel 2012 è stato presentato all'EHA (meeting annuale dell'European Hematology Association) il seguente contributo:

CYTOREDUCTIVE COMBINATION THERAPY IN ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA: PRELIMINARY REPORT OF THE REGISTRO ITALIANO TROMBOCITEMIA (RIT).

Gugliotta L, Scalzulli P, Tieghi A, Valvano R, Candoni A, Chiozzotto E, Liberati AM, Apolloni V, Specchia G, Cacciola E, Cacciola R, Mastrullo L, Villa M, Crugnola M, Martinelli V, Ciancia R, Mazzucconi M, Santoro C, Campana P, Randi M, De Biasi E, Maschio N, Lanza F, Antonioli E, Pierri I, Di Ianni M, Iurlo A, Piccin A, Cascavilla N. Haematologica 2012, vol. 97, e-supplement 1 June 14-17, 2012, 735.

I nuovi casi di Trombocitemia Essenziale verranno inseriti nel registro mentre per i pazienti già registrati sarà aggiornato il follow up dell'anno 2013. Tale dettaglio continuerà ad essere riportato nell'Anagrafe della Ricerca della Regione Emilia Romagna (AReR), strumento che la Regione ha disegnato per supportare le attività di governance della ricerca di Aziende sanitarie e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) del Servizio Sanitario Regionale.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 2

Titolo: Sorveglianza Endoscopica vs Chirurgia dopo polipectomia completa di un polipo maligno. Studio SEC-GISCoR

Descrizione:

In Italia gli screening per il cancro del colon retto sono attivi dal 2005. Prima dell'introduzione dello screening, gli adenomi cancerizzati maligni si riscontravano raramente, mentre ora la loro incidenza è certo notevolmente aumentata, come confermato dai primi contributi che stanno tentando di descrivere l'attuale epidemiologia di queste neoplasie.

Sfortunatamente, i criteri che dovrebbero guidare nella identificazione dei pazienti che più richiederebbero un intervento chirurgico dopo asportazione endoscopica di un adenoma cancerizzato sono ancora dibattuti. Nuovi fattori di rischio (ad esempio: microstadiazione, budding tumorale) sono stati proposti all'attenzione della comunità scientifica, ma aspettano ancora una definitiva validazione. Nella pratica è presente un rischio di overtreatment (intervento di radicalizzazione consigliato per lesione considerabile a basso rischio) e di undertreatment (mancata radicalizzazione chirurgica dopo rimozione endoscopica di lesione ad alto rischio). Anche nel caso che siano poi applicati correttamente i criteri di rischio più condivisi dalla società scientifiche, questi non posseggono un adeguato valore predittivo positivo per selezionare i soli pazienti in cui sia alta la possibilità di riscontrare malattia residua sul pezzo operatorio. Infine le società di anatomia patologica, gastroenterologia e chirurgia stanno profondendo un grande impegno – ancora non giunto a pieno compimento – per ottenere una reale standardizzazione delle metodiche e dei percorsi diagnostici e terapeutici delle neoplasie del colon retto.

Il GISCoR è una società scientifica multidisciplinare fondata nel 2004, con il fine di promuovere lo screening per il cancro del colon-retto, costituendosi come luogo privilegiato per l'analisi dei dati scientifici inerenti. All'interno del gruppo di studio "Trattamento e follow up", il prof. Bruno Andreoni (IEO – Milano) si fece generoso promotore di uno studio prospettico multicentrico sugli adenomi cancerizzati, a cui fu dato il nome di studio SEC-GISCoR. Lo studio era finalizzato a definire l'outcome, inteso come recidiva di malattia o presenza di malattia residua all'intervento chirurgico, di pazienti con asportazione endoscopica completa di adenoma cancerizzato, stratificati nelle categorie "alto" e "basso" rischio. Un ulteriore endpoint dello studio era il controllo della qualità delle diagnosi anatomopatologiche e l'appropriatezza dei percorsi terapeutici, valutata sulla base della categoria di rischio.

Materiali e metodi

Studio: multicentrico, prospettico, osservazionale, non-randomizzato.

Criterio di inclusione e di esclusione: pazienti sottoposti a colonscopia per ogni indicazione, con diagnosi di adenoma cancerizzato colo rettale, con rimozione endoscopica completa (la rimozione non completa era criterio di esclusione). Lo studio comporta una stratificazione dei pazienti sulla base di criteri di rischio clinici ed endoscopici, dettagliati nel protocollo.

I pazienti che soddisfano i criteri di inclusione furono divisi in 2 bracci:

- follow-up clinico intensivo
- resezione chirurgica con linfadenectomia

L'arruolamento del paziente in una dei due bracci origina da una decisione condivisa tra paziente e medico, dopo approfondita valutazione e discussione. L'indicazione è formulata sulla base della categoria di rischio, sulle condizioni generali del paziente, sulla sua preferenza.

Il follow-up è previsto a 60 mesi dal momento dell'arruolamento e si differenziava a seconda della categoria di rischio e dell'eventuale trattamento chirurgico di radicalizzazione. Comprende visita clinica, dosaggio CEA, tecniche di diagnostica per immagini ed endoscopiche.

E' prevista la revisione centralizzata dei preparati anatomopatologici presso il Dipartimento di Patologia dell'Istituto Tumori di Candiolo (To) o presso l'Unità di Anatomia Patologica dell'IEO.

I dati sono raccolti usando una CRF elettronica online.

Responsabile: Dr. Camellini Lorenzo (Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva)

Anno inizio: Novembre 2005

Durata: 60 mesi e completamento del Follow Up clinico

Parole chiave: Adenoma maligno coloretale, Screening per il cancro coloretale, Polipectomia endoscopica, Radicazione chirurgica, Adenoma maligno, Follow-up.

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2011:

Da Novembre 2005 a settembre 2009 nei 3 centri partecipanti (Istituto Europeo Oncologico di Milano, ASMN e Ospedale di Seriate) sono stati arruolati 120 pazienti (66% Maschi;età media 63 anni, range di età 36–85) con adenomi cancerizzati. Il 61% dei pazienti ha eseguito la colonscopia all'interno di un percorso di screening.

Da notare che l'ASMN-IRCCS ha arruolato 86/120 pazienti totali (69%).

I polipi asportati erano a basso rischio nel 30.8% dei casi, ad alto rischio nel 69.2% (83/120 pazienti). Il 65% dei pazienti sono stati arruolati nel braccio chirurgico, i restanti in quello che prevedeva il semplice follow up. Non sempre la scelta di trattamento è stata congruente con la categoria di rischio: 5/37(13.5%) pazienti con diagnosi di polipi maligni a basso rischio sono stati sottoposti a trattamento chirurgico, mentre 10/83 (12%) ad alto rischio non sono stati sottoposti ad intervento di radicalizzazione, per lo più per la presenza di comorbidità. Sono state osservate differenze statisticamente significative nella propensione a chirurgia tra i tre centri di arruolamento.

Analizzando i pezzi operatori è stata riscontrata malattia residua in nessuno dei 5 pazienti a basso rischio e nel 12.3% dei 73 ad alto rischio ($p = NS$). In un caso è stata osservata una malattia localmente invasiva (pT1) e in 5 una positività linfonodale (pN1); inoltre 3 presentavano un residuo di displasia severa/adenocarcinoma in situ nel sito della pregressa polipectomia. Il follow-up medio dei pazienti arruolati è stato di circa 3 anni. Nessun evento clinico è stato riportato in entrambi i gruppi (follow-up endoscopico o chirurgico). L'incidenza di recidiva di neoplasia maligna è stata dello 0% e non si verificò mortalità.

La concordanza nella diagnosi patologica di adenoma cancerizzato è stata valutata in 64 casi. Le diagnosi sono state confermate nell'88.46% dei casi (46/52); la principale causa di disaccordo è stata nella diagnosi stessa di adenoma cancerizzato vs.displasia di alto grado/adenocarcinoma intramucoso.

Lo studio SEC-GISCoR ha mostrato una non trascurabile mancanza di concordanza nelle diagnosi anatomo-patologiche e nei comportamenti terapeutici, supportando il ricorso routinario alla rivalutazione delle diagnosi anatomopatologiche e alla discussione multidisciplinare dei casi. Ha fornito elementi utili, ma non conclusivi, alla definizione della categoria di rischio degli adenomi cancerizzati.

Il 14 Maggio 2011 questo studio si è concluso ed è stato pubblicato sulla rivista Updates in Surgery:
Andreoni B, Camellini L, Sonzogni A, Crosta C, Pirola ME, Corbellini C. Multicentric GLISCoR Study "intensive clinical follow-up versus surgical radicalization after complete endoscopic polypectomy of a malignant adenoma (SEC-GISCoR).Updates Surg. 2011;63:171-7.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Struttura Complessa di Anatomia Patologica.

Altri enti coinvolti:

- Istituto Europeo Oncologico (IEO), Milano
- Ospedale 'Bolognini' di Seriate, Bergamo

Progetto n. 3

Titolo: Raccolta prospettica di dati di rilevanza prognostica in pazienti con Leucemia Linfatica Cronica a cellule B.

Descrizione:

La leucemia linfatica cronica (LLC) è una malattia dall'andamento clinico eterogeneo; in alcuni pazienti l'andamento clinico è indolente e la sopravvivenza è di molti anni senza senza nessun sintomo che si manifesti nessun sintomo, mentre altri pazienti vanno incontro ad una rapida progressione e decedono per la malattia, nonostante i trattamenti. La procedura clinica standard di stadiazione della malattia si basa sui criteri di Ray et al. oppure di Binet. Entrambi questi sistemi di stadiazione però non sono in grado di distinguere, tra i pazienti in stadio precoce (più dell'80% dei pazienti di nuova diagnosi), quelli candidati ad una rapida evoluzione della malattia da quelli in cui la malattia rimane indolente per molti anni. L'esigenza clinica è quindi quella di poter identificare dei markers prognostici in grado di predire l'outcome di questi pazienti. Recentemente sono stati individuati markers cellulari e molecolari in grado di predire, già dalla diagnosi, decorso clinico della malattia. Tra questi markers ci sono il gene della regione variabile delle immunoglobuline (Ig VH), la proteina ZAP-70 e il CD38. I pazienti che esprimono il gene Ig VH non mutato ZAP-70 e il CD38 hanno un decorso clinico più aggressivo di quelli che hanno il gene Ig VH mutato, che non esprimono ZAP-70 e/o CD38. Rispetto all'utilizzo clinico di questi marker esistono diverse problematiche ancora da chiarire, compreso il fatto che un singolo marker possa rappresentare un valido surrogato degli altri sopra descritti. Recentemente è stato condotto uno studio su 500 pazienti le cui cellule neoplastiche sono state caratterizzate per ZAP-70, CD38 e stato del gene IGVH ed è stato osservato che né CD38 né ZAP-70 da soli o in combinazione sono in grado di rappresentare un surrogato di IgVH. E' stato quindi possibile recuperare le informazioni cliniche per 150 pazienti e dopo un follow up mediano di 38 mesi, 83 casi non risultavano trattati mentre 67 avevano ricevuto un trattamento per la LLC. E' stato dimostrato che questi markers sono in grado di predire l'andamento clinico utilizzando il tempo al primo trattamento come misura della progressione di malattia. Ognuno dei 3 markers considerati è in grado di discriminare due distinti gruppi di pazienti con andamento clinico nettamente differente e, considerando la totalità dei pazienti, questi potevano esprimere tutti i markers nella combinazione sfavorevole, sfavorevole o varie combinazioni di entrambi. E' stato quindi elaborato uno scoring system basato sull'assenza di markers (score 0), presenza di 1 marker sfavorevole (score 1), presenza di 2 markers sfavorevoli (score 2) oppure 3 markers sfavorevoli (score 3). Utilizzando lo scoring system proposto è stato quindi possibile identificare 3 gruppi a prognosi differente: basso rischio (score 0), rischio intermedio (score 1) e rischio elevato (score 2-3). Lo score elaborato può essere potenzialmente utilizzato per stratificare i pazienti all'interno di trial clinici.

Sempre rispetto alla prognosi di questi pazienti molti dati sono presenti in letteratura sul significato prognostico dell'analisi cromosomica eseguita con la metodica FISH ed è ormai assodato che aberrazioni cromosomiche ad alto rischio come 17p- o 11q- sono significativamente meno presenti nei pazienti del sottogruppo con VH mutato-ZAP-70 negativo. Inoltre un recente trial clinico conferma in maniera prospettica che le anomalie citogenetiche rilevate alla FISH sono predittive della sopravvivenza globale dei pazienti con LLC alla diagnosi ma che tali anomalie possono anche essere acquisite successivamente lungo il decorso della malattia.

Il progetto proposto consiste pertanto nella raccolta di informazioni cliniche e biologiche in pazienti con Leucemia Linfatica Cronica (LLC) in stadio A di Binet che non necessitano di un trattamento immediato, in

accordo alle linee guida NCI. Le informazioni raccolte saranno utili a migliorare la definizione della prognosi di pazienti con LLC in stadio A di Binet, a validare l'applicazione dello score system proposto basato sulla presenza/assenza di tre fattori di rischio biologici (Zap 70, IgVH,CD38) in grado di suddividere i pazienti in differenti gruppi di rischio con differente andamento clinico della malattia in termini di sopravvivenza libera da malattia, e di definire il profilo biologico delle cellule neoplastiche all'esordio di malattia e alla progressione di malattia.

I dati verranno raccolti all'esordio di malattia ed ogni 6 mesi per 3 anni oppure fino a progressione di malattia mentre i campioni biologici per la valutazione dei markers e dello score verranno raccolti alla diagnosi, alla progressione di malattia o al termine del periodo di osservazione. Obiettivo Primario è la validazione prospettica del potenziale prognostico dello score system proposto basato sulla presenza/assenza di 3 fattori di rischio biologici (IgVH, Zap 70, CD38) in termini di Sopravvivenza Libera da Progressione (PFS) nei 3 gruppi di rischio individuati, mentre quelli secondari sono la verifica del potenziale prognostico di altri parametri biologici come la presenza di alterazioni citogenetiche, il profilo di espressione genica (gene expression profiling, GEP), il profilo di espressione proteica (protein expression profile, PEP) in termini di

Sopravvivenza Libera da Progressione (PFS), la qualità della vita, il tempo al trattamento, la sopravvivenza globale e la valutazione delle variazioni dei diversi parametri biologici nelle cellule neoplastiche alla diagnosi e alla progressione di malattia.

Responsabile: Ilariucci Fiorella

Anno inizio: 2007

Durata: 60

Parole chiave: Leucemia Linfatica Cronica, markers prognostici, IgVH, ZAP-70, CD38

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: Gruppo Italiano Linfomi (GISL)

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

A dicembre 2011 è stato presentato un contributo al meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH Annual Meeting) dal titolo:

"Inclusion of total body Computed Tomography (TB-CT) scans in the initial work-up of Binet stage A Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) patients on clinical grounds: preliminary results of the prospective, multicentre O-CLL1 GISL study".

Massimo Gentile, Giovanna Cutrona, Sonia Fabris, Emanuela Anna Pesce, Francesco Maura, Francesco Di Raimondo, Caterina Musolino, Paolo Di Tonno, Nicola Di Renzo, Luciano Levato, Maura Brugiattelli, Francesco Merli, Simonetta Zupo, Serena Matis, Fiorella Ilariucci, Francesco Angrilli, Giovanni Quarta, Emilio Iannitto, Alberto Fragasso, Stefano Molica, Pellegrino Musto, Mauro Spriano, Iolanda Vincelli, Daniele

Vallisa, Agostino Cortelezzi, Robin Foà, Massimo Federico, Antonino Neri, Manlio Ferrarini, and Fortunato Morabito. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 2837.

Nel presente lavoro, è stato valutato l'utilizzo della TAC nella procedura di stadiazione dei pazienti con LLC. Le linee guida ad oggi in uso sulla stadiazione della LLC (sistemi di Ray e di Binet) non comprendono la valutazione, attraverso esami strumentali, di adenopatie toraciche e/o addominali ed è quindi stato valutato se la TAC eseguita alla diagnosi era in grado di cambiare lo stadio A di Binet dei pazienti ed eventualmente osservare se in questo sottogruppo di pazienti erano presenti differenze nei markers prognostici e nella sopravvivenza libera da malattia. Per 54 dei 238 pazienti con TAC all'esordio disponibile (23%), lo stadio, tenendo conto della TAC, è passato da Binet A a Binet B. Il 63% di questi pazienti era di sesso maschile e la beta2microglobulina è risultata elevata nel 50%; il 43% era IgVH non mutato, il 48% ZAP-70 positivo e il 28% CD38%. Il 18% aveva inoltre un profilo FISH ad alto rischio ed un profilo di rischio citogenetico più elevato rispetto a quelli in stadio A (17,6 vs 4,6 $p=0.032$). Dopo un follow up mediano di 24 mesi il 22% dei casi valutabili è progredito ed i pazienti in stadio B hanno una sopravvivenza libera da malattia minore rispetto ai pazienti con TAC all'esordio negativa (85,6% vs 68,5%; $p>0.0001$). I dati preliminari indicano quindi che l'esecuzione della TAC all'esordio nella procedura di staging consente di evidenziare una quota di pazienti (23%) in stadio B di Binet, con un decorso clinico peggiore; un follow up maggiore è comunque necessario per dimostrare che l'inclusione della TAC nella procedura di staging dei pazienti con LLC in stadio precoce fornisce importanti informazioni prognostiche.

Tali risultati sono stati inoltre sottomessi (anno 2012) ed accettati per pubblicazione (anno 2013) sulla rivista *American Journal of Hematology*.

“Total body computed tomography scan in the initial work-up of binet stage a chronic lymphocytic leukemia patients: Results of the prospective, multicenter o-cll1-gisl study”.

Gentile M, Cutrona G, Fabris S, Pesce EA, Baldini L, Di Raimondo F, Musolino C, Di Tonno P, Di Renzo N, Molica S, Brugiattelli M, Ilariucci F, Zupo S, Matis S, Maura F, Vigna E, Angrilli F, Recchia AG, Quarta G, Iannitto E, Fragasso A, Musto P, Spriano M, Vincelli I, Vallisa D, Cortelezzi A, Mauro FR, Foà R, Federico M, Neri A, Ferrarini M, Morabito F. *Am J Hematol*. 2013 Apr 4. doi: 10.1002/ajh.23448. [Epub ahead of print]

All'ASH Annual Meeting del 2012 è stato presentato il seguente: “The Pro-Inflammatory IL23/IL23R/IL17 Axis Is Active in IL23R-Expressing Circulating CLL Cells in Patients with Poor Prognosis”

Fortunato Morabito, Giovanna Cutrona, Anna Grazia Recchia, Sonia Fabris, Serena Matis, Monica Colombo, Sabrina Bossio, Massimo Gentile, Carlotta Massucco, Laura De Stefano, Stefano Molica, Caterina Musolino, Fiorella Ilariucci, Gianluca Festini, Francesco Di Raimondo, Pierfrancesco Tassone, Antonino Neri, Claudio Tripodo, and Manlio Ferrarini. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2012; 120: 3889.

Il presente report riguarda le citochine infiammatorie e il loro ruolo nella LLC: un'elevata espressione del recettore di IL23 è un fattore prognostico predittivo negativo della sopravvivenza libera da malattia dei pazienti con LLC in stadio A di Binet.

Altre pubblicazioni:

–“The utility of two prognostic models for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia patients: Results of a comparative analysis”.

Stefano Molica, Diana Giannarelli, Massimo Gentile, Giovanna Cutrona, Nicola Di Renzo, Francesco Di Raimondo, Antonino Neri, Massimo Federico, Manlio Ferrarini, Fortunato Morabito. *Am J Hematol.* 2013 Apr 4. doi: 10.1002/ajh.23448. [Epub ahead of print]

-“External validation on a prospective basis of a nomogram for predicting the time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia”.

Molica S, Giannarelli D, Gentile M, Cutrona G, Di Renzo N, Di Raimondo F, Neri A, Federico M, Ferrarini M, Morabito F. *Cancer.* 2013 Mar 15;119(6):1177-85. doi: 10.1002/cncr.27900. Epub 2012 Dec 7.

-“Chromosome 2p gain in monoclonal B-cell lymphocytosis and in early stage chronic lymphocytic leukemia”.

Fabris S, Mosca L, Cutrona G, Lionetti M, Agnelli L, Ciceri G, Barbieri M, Maura F, Matis S, Colombo M, Gentile M, Recchia AG, Anna Pesce E, Di Raimondo F, Musolino C, Gobbi M, Di Renzo N, Mauro FR, Brugiattelli M, Ilariucci F, Lipari MG, Angrilli F, Consoli U, Fragasso A, Molica S, Festini G, Vincelli I, Cortelezzi A, Federico M, Morabito F, Ferrarini M, Neri A. *Am J Hematol.* 2013 Jan;88(1):24-31. doi: 10.1002/ajh.23340. Epub 2012 Oct 9.

-“An increased number of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis characterizes a recent database of chronic lymphocytic leukemia Rai stage 0”.

Molica S, Gentile M, Mauro FR, Brugiattelli M, Federico M, Sperduti I, Neri A, Ferrarini M, Foà R, Morabito F.

Acta Haematol. 2012;127(3):149-51. doi: 10.1159/000333621. Epub 2012 Jan 19.

-“The cumulative amount of serum-free light chain is a strong prognosticator in chronic lymphocytic leukemia”.

Morabito F, De Filippi R, Laurenti L, Zirlik K, Recchia AG, Gentile M, Morelli E, Vigna E, Gigliotti V, Calemma R, Amoroso B, Neri A, Cutrona G, Ferrarini M, Molica S, Del Poeta G, Tripodo C, Pinto A.

Blood. 2011 Dec 8;118(24):6353-61. doi: 10.1182/blood-2011-04-345587. Epub 2011 Oct 13.

-“Relevance of Stereotyped B-Cell Receptors in the Context of the Molecular, Cytogenetic and Clinical Features of Chronic Lymphocytic Leukemia”

Francesca Mauro, Giovanna Cutrona, Sonia Fabris, Monica Colombo, Giacomo Tuana, Luca Agnelli, Serena Matis, Marta Lionetti, Massimo Gentile, Anna Grazia Recchia, Francesco Di Raimondo, Caterina Musolino, Fiorella Ilariucci, Nicola Di Renzo, Emanuela Pesce, Stefano Molica, Massimo Federico, Agostino Cortelezzi, Fortunato Morabito, Manlio Ferrarini, Antonino Neri. *PLoS ONE* 6(8): e24313. doi:10.1371/journal.pone.0024313.

Articoli sottomessi nel corso del 2012

“Clinical Monoclonal B lymphocytosis versus Rai 0 Chronic Lymphocytic Leukemia: a Comparison of Cellular, Cytogenetic, Molecular, and Clinical Features”

Fortunato Morabito, Laura Mosca, Giovanna Cutrona, Giacomo Tuana, Manuela Ferracin, Barbara Zagatti, Marta Lionetti, Sonia Fabris, Francesco Maura, Serena Matis, Massimo Gentile, Ernesto Vigna, Monica Colombo, Carlotta Massucco, Dr. Anna G. Recchia, Sabrina Bossio, Laura De Stefano, Fiorella Ilariucci,

Caterina Musolino, Stefano Molica, Francesco Di Raimondo, Agostino Cortelezzi, Pierfrancesco Tassone, Massimo Negrini, Sara Monti, Davide Rossi, Gianluca Gaidano, Manlio Ferrarini
Clinical Cancer Research.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

- Gruppo Italiano Linfomi (GISL) quale promotore no profit dello studio;
- Oncologia Medica C, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova
- Centro di Ricerca per lo Studio delle Leucemie, Fondazione IRCCS, Università di Milano, Milano per l'esecuzione delle analisi di biologia molecolare.

Progetto n. 4

Titolo: Campagna per la Facilitazione dell'Uso degli Oppioidi nel Dolore Oncologico.

Descrizione:

E' noto che in Italia l'uso degli oppioidi nel trattamento del dolore cronico da cancro è ancora quantitativamente e qualitativamente modesto ed insufficiente rispetto alle reali esigenze dei malati oncologici che anche per i successi della terapia specifica, hanno oggi una maggiore sopravvivenza cui deve corrispondere anche una buona qualità di vita.

È importante dunque migliorare il corretto uso dei farmaci oppioidi specie nel malato oncologico.

Questo progetto sul dolore da cancro si focalizzerà soprattutto sugli oppioidi del III gradino OMS (oppioidi forti) che vengono abitualmente utilizzati nella terapia ordinaria per valutare se alcune condizioni di persistenza del dolore siano imputabili ad uso improprio dei farmaci, a scarso utilizzo o frequenti variazioni di protocolli di cura.

Lo scopo del progetto è quello di promuovere l'uso appropriato degli oppioidi forti, ovvero favorirne un utilizzo più ampio e corretto per migliorare il controllo del dolore cronico oncologico, monitorando i pazienti a livello ambulatoriale/DH/degenza presso centri oncologici e di terapia del dolore. Ai pazienti verranno forniti supporti per monitorare il grado di efficacia e tollerabilità della terapia analgesica con oppioidi forti. Nel corso della prima visita verranno annotati i dati anamnestici relativi alla malattia oncologica ed al trattamento antalgico in base ai quali verrà decisa la nuova terapia analgesica. Nel corso delle visite di controllo verranno valutati: terapia oncologica (se modificata) e analgesica (efficacia e tollerabilità); valutazione del dolore; eventuali variazioni della terapia analgesica. In occasione della visita di fine indagine, verrà annotata anche la causa della sospensione. Il campione complessivo necessario per un'adeguata analisi statistica dei dati è di 1500 pazienti.

Per la valutazione dell'efficacia analgesica verranno utilizzati i seguenti parametri: gravità del dolore valutato mediante scala numerica (0-10), verbale (da assente a molto grave); Pain Relief valutato mediante scala numerica (0-10); numero dei pazienti responders alla terapia analgesica cioè soggetti con una riduzione del dolore > 2 punti rispetto al basale e con minimo consumo di rescue medication (< 2 prese/die); giudizio complessivo di efficacia da parte del clinico mediante scala a 4 punti (da inefficace a molto efficace).

Per la valutazione della qualità della vita verranno valutati i seguenti parametri tramite questionari: grado di soddisfazione del paziente mediante scala numerica (0-10); qualità del sonno (0= molto disturbato, 1= con risvegli frequenti, 2= buono, 3= profondo).

Per la valutazione della tollerabilità verranno utilizzati i seguenti parametri: eventi avversi sistemici e locali. Il clinico preciserà il tipo di evento e la sua gravità, il momento di comparsa e la durata, gli eventuali provvedimenti terapeutici adottati e la correlazione al trattamento.

Responsabile: Boni Corrado

Anno inizio: 2007

Durata: 60 mesi

Parole chiave: Dolore oncologico, oppioidi forti.

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Tecnologie Abilitanti

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Il presente Studio è confluito in uno studio analogo, più ampio, sempre sulla tematica del dolore, sviluppato nell'ambito della stessa Linea di Ricerca nel progetto dal titolo: "Approccio metodologico al dolore: Studio osservazionale prospettico multicentrico".

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 5

Titolo: Studio osservazionale, retrospettivo e prospettico per valutare la gestione di una terapia di supporto con CHOP-14 o CHOP-21 (con o senza Rituximab). Studio IMPACT-NHL.

Descrizione:

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo sponsorizzato da Amgen il cui obiettivo primario è quello di descrivere la proporzione dei soggetti con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule (DLCL) che fanno chemioterapia con CHOP o CHOP-like con un rischio di Neutropenia Febbrile $\geq 20\%$ (secondo lo Sperimentatore) e che riceve profilassi primaria con G-CSF.

Gli obiettivi secondari riguardano

- la descrizione della pratica corrente in merito ai pazienti che ricevono chemioterapia CHOP o CHOP-like con G-CSF, ESA, antibiotici, antivirali, antifungini, trasfusioni ed ospedalizzazioni;
- la descrizione delle tossicità quali neutropenia febbrile ed anemia.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2007

Durata: 60 mesi

Parole chiave: Linfoma Diffuso A Grandi Cellule, regime CHOP, neutropenia febbrile, fattori di crescita

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: Amgen GmbH

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel 2012 sono stati analizzati e pubblicati i dati dello studio IMPACT. L'analisi è stata condotta su 1113 pazienti che presentavano una diagnosi di Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B trattato con almeno 1 ciclo di (R)-CHOP ripetuti ogni 14 (n=409) o 21 giorni (n=704). Dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento ogni 14 giorni, gli Sperimentatori hanno individuato il 78% di pazienti giovani (di età inferiore ai 65 anni) e l'80% di pazienti anziani con un rischio di sviluppare Neutropenia Febbrile $\geq 20\%$; ma il 14% dei pazienti giovani ed il 19% di quelli anziani non ha ricevuto la profilassi con G-CSF. Dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento ogni 21 giorni, gli Sperimentatori hanno individuato il 52% di pazienti giovani ed il 71% di pazienti anziani con un rischio di sviluppare Neutropenia Febbrile $\geq 20\%$; nonostante ciò il 61% dei pazienti giovani ed il 47% di quelli anziani non ha ricevuto la profilassi con G-CSF. Nonostante il regime chemoterapeutico ricevuto, i tassi di eventi di Neutropenia Febbrile e di ricoveri non programmati sono risultati più elevati nella popolazione di pazienti anziani. In conclusione, una migliore aderenza alle linee guida in merito alla profilassi con G-CSF per i pazienti con rischio di sviluppare Neutropenia Febbrile $\geq 20\%$ potrebbe ridurre gli eventi di Neutropenia Febbrile e migliorare l'outcome della terapia. Infatti un'analisi multivariata condotta sull'intera popolazione di pazienti esaminata ha dimostrato una fortissima associazione tra mancanza di profilassi con G-CSF e sviluppo di Neutropenia Febbrile ($p < 0.0001$).

Pubblicazioni 2012:

“Impact of Age Group on Febrile Neutropenia Risk Assessment and Management in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP Regimens”.

Lugtenburg P., Salar Silvestre A., Rossi F. G., Noens L., Krall W., Bendall K., Szabo Z., Jaeger U.
Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2012.

Il progetto si è concluso nel corso del 2012.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 6

Titolo: Farmacoprevenzione del tumore mammario con fenretinide: follow-up a lungo termine di uno studio randomizzato di fase III.

Descrizione:

Studio per valutare l'efficacia di fenretinide nella prevenzione del ca mammario controlaterale in pazienti già trattate per un ca mammario.

La fenretinide, un derivato della vitamina A testato per la prima volta negli animali più di un quarto di secolo fa, aveva dimostrato di essere in grado di inibire la carcinogenesi. Il trial originale di prevenzione secondaria sudonne già operate per cancro della mammella era stato pubblicato nel 1999 : la somministrazione di fenretinide (200mg/die per 5 anni) non aveva prodotto alcuna riduzione, rispetto al placebo, della comparsa di una recidiva di cancro mammario sia a livello del seno ipsilaterale che controlaterale dopo un follow-up medio di 97 mesi. Tuttavia l'analisi per sottogruppi aveva mostrato che per le donne in pre-menopausa vi poteva essere una riduzione del rischio, non significativa per il cancro nella mammella controlaterale (HR 0,66; IC95% 0,41-1,07), significativa per il cancro ipsilaterale (HR 0,65; IC95% 0,46-0,92); al contrario per le donne in post-menopausa vi poteva essere un aumento del rischio, comunque statisticamente non significativo (cancro controlaterale: HR 1.32; IC95% 0,82-2,15 – cancro ipsilaterale HR 1,19; IC95% 0,75-1,89). Correttamente a suo tempo gli autori concludevano che questi risultati dovevano essere considerati solo "exploratory" e necessitavano di essere confermati da RCT futuri.

Le pazienti del braccio con fenretinide assumeranno 200mg/die per os per 5 anni ed effettueranno una sospensione del trattamento per 3 giorni alla fine di ciascun mese, alla fine di consentire un aumento dei livelli di retinolo plasmatico. Le pazienti del gruppo di controllo sono sottoposte per 5 anni allo stesso regime di follow up di quelle trattate. Il rischio del carcinoma mammario contro laterale è pari allo 0.8% per anno nei 10 anni successivi al trattamento della prima neoplasia mammaria.

La dimensione prevista è di 3500 casi (1750 per braccio).

Responsabile: Boni Corrado

Anno inizio: 2006

Durata: 84 mesi

Parole chiave: prevenzione, cancro mammario, fenretinide

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologico Sperimentale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

L'analisi dei dati ha dimostrato che il fenretinide, derivato della vitamina A, riduce rischio di recidiva di cancro mammario solo nelle donne in pre-menopausa, ma non riduce la comparsa di metastasi o la mortalità.

Un derivato sintetico della vitamina A, il fenretinide (200 mg/die), somministrato per 5 anni in donne curate per cancro mammario, non ha mostrato differenze dopo una media di otto anni di follow-up, anche se i dati preliminari suggerivano una possibile riduzione nel sottogruppo di donne in pre-menopausa. E' stata allora condotta una analisi a lungo termine in un sottogruppo di donne che venivano regolarmente seguite da un singolo centro oncologico. Si tratta di 1739 donne (età 30-70 anni) che rappresentano il 60% della coorte originale, composta da 2867 donne. Delle 1739 donne , 872 erano state arruolate nel braccio fenretinide e 867 nel braccio placebo. L'end-point valutato era la comparsa di un nuovo cancro mammario (sia ipsilaterale che controlaterale). Questo end-point si verificò in 168 casi del gruppo fenretinide e in 190 del gruppo di controllo, differenza statisticamente non significativa (HR 0,83; IC95% 0,67-1,03). L'analisi per sottogruppi ha permesso di evidenziare però che la differenza era significativa nelle donne in pre-menopausa (83 vs 126; HR 0,62; IC95% 0,46-0,83) mentre non lo era in quelle in post-menopausa (85 vs 64; HR 1,23; IC95% 0,63-2,40). Più la donna è giovane e maggiore appare la riduzione del rischio di recidiva di un secondo cancro mammario; questa riduzione del rischio arriva al 50% nelle donne di 40 anni o più giovani e scompare dopo i 55 anni. Non ci furono differenze per quanto riguarda cancri in altri organi, metastasi a distanza o sopravvivenza.

Fenretinide riduce il rischio di recidiva di secondo cancro mammario nelle donne in pre-menopausa e che l'effetto persiste anche dopo anni dalla sospensione del trattamento. Siccome gli eventi avversi sono risultati limitati gli autori auspicano la realizzazione di un trial in giovani donne ad alto rischio.

Lo Studio si è concluso nel corso del 2012.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

- ISTITUTO NAZIONALE TUMORI DI MILANO
- CENTRO PER LA PREVENZIONE ONCOLOGICA DI FIRENZE
- ISTITUTO ONCOLOGICO F.ADDARII DI BOLOGNA
- ISTITUTO NAZIONALE PER LA RICERCA SUL CANCRO DI GENOVA
- OSPEDALE MAGGIORE DI PARMA
- OSPEDALE BUZZI DI MILANO
- OSPEDALE NIGUARDA DI MILANO

Progetto n. 7

Titolo: Approccio metodologico al dolore - Studio Osservazionale prospettico multicentrico.

Descrizione:

Il paziente oncologico affronta talvolta situazioni dolorose gravi per le quali le strutture oncologiche devono attivarsi per rispondere a bisogni talvolta molto complessi.

L'approccio multidisciplinare e l'organizzazione della struttura oncologica possono giocare un ruolo importante nel gestire il dolore nel paziente oncologico. Ad oggi pochi dati sono disponibili in Italia sulle relazioni tra organizzazione e metodologia di approccio al paziente e se queste possono influire ed in che misura con le cure e l'assistenza al paziente con dolore. I tempi, la diagnosi, il follow up, il consumo di risorse e la loro ottimizzazione dipendono da molte variabili che necessitano una revisione sistematica ed una standardizzazione. Una rilevazione multicentrica si rende indispensabile per individuare, tra i vari modelli organizzativi ora esistenti, quale risponde meglio all'esigenze del paziente. L'analisi osservazionale nasce dall'esigenza di più reparti, quindi, allo scopo di verificare il flusso diagnostico terapeutico e gestionale del paziente con dolore.

La finalità del progetto è quella di valutare le modalità di approccio clinico del paziente con dolore (flusso diagnostico iniziale e follow up); misurare il grado di scostamento con le attuali linee guida al trattamento e valutare eventuali aree di miglioramento. Inoltre, altre finalità sono quelle di valutare le relazioni tra diversi misuratori del dolore (scale) e tra diversi operatori che ne fanno uso; valutare le eventuali relazioni nei vari follow up in termini di tempi, modi di erogare il servizio ed il consumo delle risorse.

Responsabile: Rondini Ermanno

Anno inizio: 2008

Durata: 36 mesi

Parole chiave: valutazione del dolore, setting oncologico.

Area interesse: Terapeutica

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Sono state effettuate diverse valutazioni di pazienti con dolore, usando una scala numerica VAS da 0 – 10. L'osservazione prospettica non prevede modifiche delle normali attività cliniche o terapeutiche del reparto. I dati sono in corso di analisi e valutazione al fine di produrre un'articolo scientifico sull'argomento.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

Az Ospedaliera Careggi- Firenze, Presidio Ospedaliero- Treviglio, IRCCS Giovanni Paolo II- Bari,INT- Roma, Fondazione S. Maugeri Pavia, Presidio Ospedaliero Palermo, Presidio Ospedaliero La Spezia.

Progetto n. 8

Titolo: Studio di sorveglianza epidemiologica, prospettica, multicentrica sulle infezioni fungine in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche

Descrizione:

Il paziente trapiantato è un soggetto particolarmente predisposto alle infezioni: tra i fattori di rischio riconosciamo in primis la neutropenia e il danno alla barriera mucosa indotto dalla chemioterapia di condizionamento. A questi vanno aggiunti l'impiego del catetere venoso centrale, della nutrizione parenterale e anche le alterazioni dell'integrità della cute dovute ai ripetuti prelievi di sangue e di midollo. Il paziente che subisce trapianto di midollo allogenico è molto più esposto, rispetto al paziente indirizzato al trapianto autologo, alle infezioni microbiologiche, in gran parte probabilmente a causa dell'uso di farmaci immunosoppressivi in corso di procedure trapiantologiche. Tra queste le infezioni fungine costituiscono una categoria particolarmente complessa, sia per le difficoltà legate alla corretta diagnosi, e quindi alla difficile elaborazione di una terapia germe-mirata, sia perchè tuttora hanno una mortalità correlata piuttosto elevata (circa 30%).

Questo studio si propone di effettuare una valutazione prospettica dell'incidenza delle infezioni fungine in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche con una valutazione di ogni singolo paziente per almeno 12 mesi dal trapianto. Attraverso questo studio ci proponiamo di:

- Raccogliere dati a livello nazionale sull'incidenza delle infezioni fungine nel paziente sottoposto a trapianto allogenico di cellule staminali;
- avere una visione del comportamento diagnostico e terapeutico nella gestione dei pazienti che sviluppano questo tipo di infezioni;
- valutare il tipo di infezione fungina nei pazienti che subiscono allotrapianto e rapportarle al tipo di trattamento e alla fase di malattia.

Responsabile: Bonini Alessandro

Anno inizio: 2008

Durata: 36 mesi

Parole chiave: trapianto allogenico, fattori di rischio, infezioni fungine

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Lo studio si è concluso nel 2011. Nel corso del 2012 si è proceduto nella raccolta e validazione dei dati ed è stato redatto il manoscritto finale, al momento in corso di revisione da parte dei singoli autori. L'elaborato definitivo verrà quindi sottomesso nel 2013 ad una rivista per pubblicazione.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: studio promosso da GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo).

Progetto n. 9

Titolo: Progetto Interdipartimentale e Interdisciplinare per la creazione di una "Tissue Bank", nell'ambito del progetto aziendale "LINFOCARE".

Descrizione:

Una biobanca (Tissue bank) ha come scopo la conservazione di cellule, tessuti ed organi ai fini di ricerca. La sistematica archiviazione di tali materiali biologici e la loro integrazione con le informazioni cliniche ad essi correlate svolge un ruolo centrale a diversi livelli:

- studi molecolari
- ricerca traslazionale
- studi collaborativi e network internazionali

È stato approvato, per l'anno di budget 2008-2009, un progetto interdipartimentale per la creazione di una banca dei tessuti (**Tissue Bank**) sui linfomi. Tale progetto, nato in seno al gruppo Linfocare della S.C. di Ematologia, prevede una attività interdipartimentale ed interdisciplinare di raccolta e conservazione di tessuto, acidi nucleici (DNA o RNA) e proteine provenienti dal linfoma e dai linfonodi.

La gestione del materiale bioptico verrà svolta in collaborazione con l'Anatomia Patologica e prevede che una parte del tessuto venga criopreservata in modo opportuno al fine di consentire studi retrospettivi che implicano la preparazione di sospensioni cellulari, DNA o proteine in tempi successivi a quelli del prelievo.

Tale Tissue Bank verrà utilizzata sia per fini di ricerca biomedica che per migliorare l'approccio terapeutico. I tessuti, una volta raccolti presso l'Anatomia Patologica vengono criopreservati in azoto liquido all'interno di provette cryovial presso il Laboratorio di Biologia Molecolare. Le provette vengono numerate e poste all'interno di apposite scatole; i campioni anonimizzati vengono quindi registrati sia su un registro cartaceo che informatico. In parallelo a tale registro è stato istituito un database che contiene le diagnosi associate a ciascuna biopsia.

La caratterizzazione cellulare e molecolare delle popolazioni cellulari ottenute dai linfonodi mediante immunistochemica, citofluorimetria, western blot ed approcci di amplificazione genica mediante PCR, consentirà di correlare le caratteristiche molecolari con quelle clinico-patologiche dei tessuti in esame.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2009

Durata: il materiale verrà conservato per un periodo di tempo minimo di 15 anni

Parole chiave:

- linfonodi
- medicina molecolare
- linfoma

Area interesse: Organizzativa

Tipologia progetto: Metodologico

Cofinanziatori: Gr.A.D.E. onlus

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Il progetto ha consentito la criopreservazione ad oggi (maggio 2013) di **157** frammenti bioptici.

Il progetto Tissue Bank è stato utilizzato come piattaforma per scrivere la richiesta di finanziamento al Ministero della Salute nell'ambito del Bando "Ricerca Finalizzata – Giovani ricercatori 2010".

Il progetto dal titolo "Characterization of the histone-deacetylase SIRT1 in human Non-Hodgkin Lymphomas and lymph nodes" GR-2010-2320280 nell'ambito del suddetto bando del Ministero della Salute è risultato vincitore di un Grant.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici**Altre strutture dell'istituto coinvolte:**

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

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 10

Titolo: Studio Osservazionale non interventistico post-autorizzazione per la valutazione della sicurezza in soggetti in trattamento con Lenalidomide

Descrizione:

Lo studio si propone di arruolare una coorte di soggetti affetti da Mieloma Multiplo recidivo/refrattario, in trattamento con lenalidomide per la prima volta. Obiettivo primario dello studio è la caratterizzazione e determinazione dell'incidenza di eventi avversi di particolare interesse (nello specifico neutropenia, trombocitopenia, infezioni acute e opportunistiche, eventi di sanguinamento, tromboembolismo venoso, disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca, aritmia, prolungamento del QT), neuropatia, rash, ipersensibilità, ipotiroidismo e insufficienza renale) e la correlazione con l'incidenza pregressa di tali eventi avversi in una coorte di soggetti con mieloma multiplo, non trattati con lenalidomide e che ricevono per la prima volta un trattamento di seconda o ulteriore linea per tale patologia. Al fine di considerare gli eventi avversi nel contesto di questa popolazione, sarà determinata l'incidenza pregressa degli eventi di particolare interesse di cui sopra in una coorte di riferimento composta da un massimo di 1.500 soggetti affetti da mieloma multiplo non trattati con lenalidomide. Alla conclusione del periodo di trattamento osservazionale, qualora possibile, tutti i soggetti arruolati saranno monitorati nell'ambito di un follow-up prospettico della durata massima di 36 mesi. Il periodo di osservazione di 36 mesi inizierà dalla data di fine trattamento (lenalidomide o trattamento di riferimento) e terminerà anticipatamente in caso di decesso, ritiro del consenso o perdita al follow-up.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2009

Durata: 54 mesi

Parole chiave: Mieloma Multiplo recidivo/refrattario, lenalidomide, eventi avversi

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: ditta farmaceutica CELGENE

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel 2012 sono stati prodotti diversi contributi:

"Post-Approval Safety Study (PASS) of Lenalidomide Compared with Other Treatments in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma".

Michele Cavo, Luciano Masini, Igor W. Blau, Miguel T. Hernandez, Renato Zambello, Paolo de Fabritiis, Christian Berthou, Argiris Symeonidis, Jennifer Bird, Javier De La Rubia, Pamela Bacon, Barbara Rosettani, Elisabeth Kueenburg, Neil Minton. Abstract #1867. 53rd ASH, Dec 10-13, 2011, San Diego, California.

"Overall Safety and Treatment Duration in Lenalidomide (LEN)-, Thalidomide (THAL)-, and Bortezomib (BORT)-Treated Patients (Pts) within the European Post-Approval Safety Study (EU PASS) of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)".

Barbara Gamberi, Charalampia Kyriakou, John Ashcroft, Miguel T. Hernandez, Jo Caers, Gerard Bos, Maria Asunción Echeveste, Christian Berthou, Renato Zambello, Elisabeth Küenburg, Barbara Rosettani, Brooke Ryder-Smith, Igor W. Blau. "Abstract #4068. 54th ASH, Dec 08-11, 2012, Atlanta, Georgia.

"AN UPDATE ON THE OVERALL SAFETY AND INCIDENCE OF SPM IN LENALIDOMIDE-, THALIDOMIDE-, AND BORTEZOMIB-TREATED PATIENTS WITHIN THE EUROPEAN POST-APPROVAL SAFETY STUDY (EU PASS) OF RELAPSED/REFRACTORY". Masini Luciano, Hernandez Miguel, Hajek Roman, Leleu Xavier, Lokhorst Henk M., Dimopoulos Meletios A., Tholouli Eleni, Caers Jo, Andersen Niels Frost, Rodriguez Marina Ramos, Rosettani Barbara, Summit NJ, Kueenburg Elisabeth, Minton Neil, Summit NJ, Igor Charité. Abstract #0831. European Hematology Association. 17th Congress, Amsterdam RAI, The Netherlands - June 14-17, 2012.

"EUROPEAN POST-APPROVAL SAFETY STUDY (EU PASS) OF LENALIDOMIDE COMPARED WITH OTHER TREATMENTS IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: THE ITALIAN "REAL-WORLD" EXPERIENCE".- Cavo Michele, Tognazzi Lucia, Zambello Renato, Siniscalchi Agostina, La Verde Giacinto, Pascarella Anna, Grammatico Sara, Zamagni Elena, Marcatti Magda, Offidani Massimo, Donnini Irene, Cuneo Antonio, Mastrullo Lucia, La Nasa Giorgio, Rosettani Barbara, Minton Neil, Gherlinzoni Filippo Abstract #0859. European Hematology Association. 17th Congress, Amsterdam RAI, The Netherlands - June 14-17, 2012.

"EUROPEAN POST APPROVAL SAFETY STUDY (EU PASS) COMPARING LENALIDOMIDE WITH OTHER TREATMENTS IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: THE SPANISH EXPERIENCE". Hernández Miguel T., Etxebeste Asunción, Aguado Beatriz, Oriol Albert, Poderós Concepción, Méndez José A, Bermudez Arancha, Ribas Paz, Bonanad Santiago, López de la Guía Ana, López Martínez Aurelio, García Frade Javier, Lahuerta Juan José, Rosettani Barbara, Minton Neil, Lopez Silvia, De la Rubia Javier. Abstract #0866. European Hematology Association. 17th Congress, Amsterdam RAI, The Netherlands - June 14-17, 2012.

Si continuerà nell'arruolamento dei pazienti nello studio fino al raggiungimento del numero previsto dello studio; tale dettaglio verrà descritto nella sezione Trials Clinici, nell'ambito della rendicontazione della Ricerca Corrente.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 11

Titolo: Il Tumore Ovarico: studio sulla situazione pre e post diagnosi.

Descrizione:

L'obiettivo primario dello studio è quello di approfondire le problematiche ed i vissuti legati ad una patologia oncologica grave come il tumore ovarico, adottando il punto di vista delle donne ammalate. Si sono pertanto arruolate le pazienti con diagnosi di tumore ovarico sottoposte ad intervento chirurgico con intento radicale presso l'ospedale di Reggio Emilia negli anni che vanno dal 2005 al 2010. Scegliere questo tipo di approccio ha reso possibile esplorare in maniera dettagliata l'esperienza di malattia, le problematiche, i vissuti, le paure, i cambiamenti intervenuti nella quotidianità, nelle relazioni, nella qualità della vita e tanti altri aspetti che difficilmente avrebbero potuto emergere attraverso una ricerca di tipo esclusivamente quantitativo.

Responsabile: Abrate Martino

Anno inizio: 2011

Durata: 24 mesi

Parole chiave: tumore ovarico, sintomi, qualità di vita

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel corso della ricerca si è cercato di analizzare ogni caso in maniera approfondita, accogliendo e registrando l'unicità di ogni storia. Successivamente è stato comunque utile ricavare anche alcuni dati di tipo numerico per cercare di raggruppare gli elementi raccolti nel corso della ricerca, ma tali dati sono da considerarsi indicativi unicamente dell'andamento del campione preso in esame e non generalizzabili. Il campione di soggetti è stato estratto in maniera casuale dall'archivio del Registro Tumori della Provincia di Reggio Emilia per un totale di 77 casi con età alla diagnosi compresa tra i 25 e i 79 anni, che si sono ammalate di tumore dell'ovaio nel periodo 2005-2010. Sono state escluse dallo studio le pazienti in stadio avanzato. Per facilitare il reclutamento delle donne da parte dei sanitari, si è deciso di inserire nello studio solo le pazienti sottoposte a trattamento chirurgico presso l'Unità Operativa di Ginecologia Chirurgica Oncologica dell'Ospedale ASMN di Reggio Emilia. Il campione di 77 donne è stato quindi inviato al Direttore dell'Unità Operativa di Ginecologia Chirurgica Oncologica che ha contattato le donne per illustrare i dettagli dello studio e richiederne la disponibilità a venire contattate direttamente dalla psicologa ricercatrice. Di queste 77 donne, 20 donne hanno rifiutato di partecipare allo studio, 10 hanno avuto una recidiva di malattia e 1 donna è deceduta. La psicologa ha quindi contattato 46 donne: 39 hanno accettato di essere intervistate e hanno completato il questionario, 7 donne hanno rifiutato l'intervista. Le donne che hanno partecipato alla ricerca oltre all'intervista hanno compilato il questionario PGWBI (Psychological General Well-Being Index) composto da 22 domande.

Si prevede nel corso del 2013 la pubblicazione dei risultati.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Struttura Complessa Statistica, Qualità e Studi Clinici Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS Reggio Emilia.

Altri enti coinvolti: Associazione Onlus "La Melagrana".

Progetto n. 12

Titolo: Network Ematologico Regione Emilia-Romagna. Studio NERER.

Descrizione:

Per progredire nella ricerca e nel trattamento delle neoplasie ematologiche, occorre disporre di una base dati consistente e omogenea, su cui fondare la ricerca traslazionale e la ricerca clinica. Da qui l'urgenza di inserire le informazioni relative ai pazienti affetti da neoplasie ematologiche in un unico data base. L'analisi dei dati raccolti all'interno del network regionale consente di individuare linee guida e raccomandazioni, condivise da tutte le ematologie della regione, per quanto riguarda l'identificazione di riferimenti clinici per la cura del paziente, e dell'iter diagnostico per la patologia. Il network, inoltre, offre alla Sanità Regionale importanti dati epidemiologici su incidenza e prevalenza delle neoplasie ematologiche e tipologia e costi del trattamento di cura seguito. Queste informazioni consentiranno alla regione Emilia Romagna, di valutare e prevedere con accuratezza la spesa per la cura delle patologie osservate.

Il progetto procede elaborando 2 registri distinti: il primo è un registro clinico che raccoglie i dati demografici e clinici dei pazienti affetti dalle seguenti patologie:

- Disordini Mieloproliferative Cronici (CMD)
 - Leucemia Mieloide Cronica (CML)
 - Policitemia Vera (PV)
 - Trombocitemia Essenziale (TE)
 - Mielofibrosi Idiopatica (IF)
- Leucemia Linfatica Cronica (CLL)
- Leucemie Acute (AML)
- Mieloma Multiplo (MM)
- Mielodisplasia
- Emoglobinuria Parossistica Notturna

I dati raccolti comprendono descrizione della diagnosi, del trattamento ricevuto e gli esiti delle terapie. L'altro progetto in elaborazione è il registro di laboratorio, che contiene un elenco aggiornato di avanzate metodiche laboratoristiche e dei centri in cui vengono eseguite.

Il nucleo del network è costituito da otto Unità Operative, ciascuna con responsabilità scientifiche, cliniche e amministrative:

Istituto di Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna

U.O. Ematologia e CTMO - Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

U.O. Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

U.O. Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

U.O. Ematologia - Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

U.O. Ematologia - AUSL di Ravenna

U. O .S. Ematologia - Dpt . di Medicina - Azienda Ospedaliera di Piacenza

U. O .S. Ematologia - Dpt . di Oncologia - Azienda Ospedaliera di Rimini

La raccolta dati viene eseguita elettronicamente da un data center dotato delle opportune tecnologie informatiche e competenze biostatistiche. I registri, clinico e di laboratorio, vengono aggiornati

periodicamente e sono collegati, oltre che con il servizio sanitario nazionale, con i registri nazionali e internazionali; i dati in essi presenti sono accessibili ai membri del registro.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Epidemiologia ematologica, Diagnostica ematologica, Terapia ematologica.

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: Regione Emilia Romagna (Programma di Ricerca Regione- Università 2007-2009)

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel registro sono stati inseriti 2505 pazienti dei quali 2242 residenti in regione. La maggior parte dei pazienti extra regione proviene dalla Lombardia (65 pazienti), dal Veneto (46 pazienti), dalla Toscana (23 pazienti), dalla Puglia (23 pazienti) e dalla Sicilia (21 pazienti). Tutti i pazienti possiedono una scheda anagrafica, una scheda diagnosi e una scheda di follow up annuale delle loro condizioni cliniche. Si è visto che le percentuali di incidenza provinciali della patologie rispecchiano quelle diffuse dal Registro Tumori Regionale. Sono in corso studi per valutare l'impatto delle terapie utilizzate sulla spesa farmacologica regionale.

È stato elaborato uno schema delle competenze di laboratorio che verrà diffuso ai centri allo scopo di evidenziare quali tecnologie diagnostiche /terapeutiche sono diffuse in regione e dove trovarle in caso di necessità.

Abstract presentato alla SIES 2012:

AGE-SPECIFIC DISTRIBUTION AND SURVIVAL OF CYTOGENETIC SUBGROUPS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN ROMAGNA haematologica 2012; 97(s2) pag 104.

Lo Studio si è concluso nel corso del 2012.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

Istituto di Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna

U.O. Ematologia e CTMO - Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

U.O. Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

U.O. Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

U.O. Ematologia - Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

U.O. Ematologia - AUSL di Ravenna

U. O .S. Ematologia - Dpt . di Medicina - Azienda Ospedaliera di Piacenza

U. O .S. Ematologia - Dpt . di Oncologia - AziendaOspedaliera di Rimini

Progetto n. 13

Titolo: L'uso della FDG-PET nella gestione del paziente con Linfoma di Hodgkin: studio di popolazione.

Descrizione:

Il Linfoma di Hodgkin (LH) rappresenta approssimativamente il 30% della totalità dei linfomi. Più del 90% dei casi si manifesta in età adulta, con un'età media alla diagnosi di 35 anni. Il LH è altamente sensibile alla chemioterapia ed alla radioterapia con percentuali di guarigione intorno all'80%, compresi i pazienti con malattia in stadio avanzato. Ciononostante un gruppo di pazienti risulta refrattario alla terapia di prima linea e necessita di nuovi ulteriori trattamenti. La prognosi alla diagnosi può essere valutata attraverso indici prognostici validati che tengono conto sia delle caratteristiche del paziente (età, sesso) che di parametri clinici rilevati al momento dell'esordio della malattia (stadio, VES, conta linfocitaria, albuminemia); la risposta al trattamento sembra comunque essere il fattore prognostico più importante rispetto all'outcome di ogni paziente. A questo proposito, sarebbe importante identificare precocemente i pazienti non responsivi in modo da modulare individualmente il trattamento, riducendo quindi il rischio di fallimento della terapia (esempio intensificando il trattamento). Parimenti è necessario tenere conto delle tossicità, soprattutto quelle a lungo termine, per i pazienti a basso rischio (lungo sopravvivenenti). L'introduzione della PET, attraverso una rivalutazione della malattia dopo il II ciclo di chemioterapia di prima linea, ha consentito di identificare precocemente i pazienti non responsivi/refrattari alla terapia e quindi candidabili ad un trattamento intensificato.

La PET è una metodica utilizzata per la stadiazione del LH all'esordio, durante il trattamento e alla fine del trattamento per la definizione della risposta ed anche in follow up, per la valutazione delle recidive. Utilizzando glucosio marcato con un tracciante radioattivo, consente di individuare le cellule con un elevato metabolismo glucidico, come sono quelle del LH. Le metodiche radiologiche convenzionali, come la TAC, risultano essere meno efficaci nel valutare la risposta alla terapia in quanto rilevano la riduzione delle masse linfonodali ma non l'attività delle cellule. Alla fine della terapia, soprattutto in presenza di masse bulky all'esordio di malattia, potrebbe permanere una massa di tessuto necrotico non captante alla PET; l'utilizzo delle 2 metodiche nella rivalutazione di malattia consente quindi di valutare più efficacemente la risposta al trattamento.

Recentemente, diversi studi (1-4) hanno dimostrato la correlazione della risposta precoce al trattamento con l'outcome dei pazienti con una sopravvivenza libera da progressione statisticamente inferiore nei pazienti con interim PET positiva rispetto a quelli con PET negativa dopo 2 cicli di terapia standard. Pertanto la valutazione precoce della risposta al trattamento è il fattore prognostico predittivo più importante rispetto alla progressione di malattia nei pazienti con LH.

I promettenti risultati si ottenuti con la valutazione precoce della risposta coinvolgono pazienti con LH arruolati in trials clinici, che sono una percentuale minima rispetto alla totalità dei pazienti con diagnosi di LH candidabili ad un trattamento chemioterapico. Nonostante le linee guida raccomandino l'utilizzo di questa metodica solamente all'interno di clinical trials, la valutazione della risposta precoce tramite PET intermedia (dopo il secondo ciclo ABVD) è comunemente utilizzata anche nella pratica clinica. A questo riguardo non sono disponibili dati, soprattutto in merito all'utilizzo del risultato della PET rispetto alle decisioni cliniche sul

proseguo del trattamento (paziente prosegue con lo stesso trattamento? Il trattamento viene intensificato se PET intermedia positiva?).

Obiettivo del presente studio è quindi quello di esaminare l'utilizzo della PET intermedia nella pratica clinica per la gestione dei pazienti con LH e di determinare se l'utilizzo di tale metodica influenza o meno la definizione del piano di trattamento dei pazienti.

(1) Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDGPET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005 Jul;16(7):1160-8.

(2) Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006 Jan 1;107(1):52-9.

(3) Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica.* 2006;91(4):475-81.

(4) Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F. Early interim [18F]fluoro-2-deoxy-Dglucose positron emission tomography prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3746-5.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: Linfoma di Hodgkin, risposta precoce, PET

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel 2012 è stata predisposta la valutazione finale dei dati dello studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo, su pazienti con diagnosi confermata istologicamente di LH classico in stadio I-IV effettuata nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2006 e il 31 dicembre 2008, segnalati ai Registri Tumori delle province di Modena, Reggio Emilia, Parma e Ferrara. La popolazione che fa riferimento ai quattro Registri Tumori è di 1825000 abitanti. Nel periodo compreso tra lo 01/01/2006 ed il 31/12/2008 sono stati segnalati 185 pazienti con diagnosi istologica di LH ai Registri Tumori delle province di Modena (55 casi, 30%), Parma (46 casi, 25%), Reggio Emilia (52 casi, 28%) e Ferrara (32 casi, 17%). In accordo con i criteri di inclusione dello studio 32 pazienti sono stati esclusi per violazione degli stessi (2 pazienti HIV+; 29 per età fuori range 18-75; 1 per data diagnosi antecedente al 2006) mentre 17 sono stati eliminati dall'analisi finale per impossibilità a recuperare i dati clinici. L'analisi è stata quindi effettuata sui rimanenti 136 pazienti. L'età mediana alla diagnosi è di 38 anni, il 52% è di sesso maschile, il 57% in stadio avanzato (IIB-IV) e la malattia bulky è

presente nel 305 dei casi. L'85% dei pazienti è stato trattato con terapia standard (ABVD/ABVD like), l'8% con chemioterapia intensificata (BEACOPP/COPP-EBV-CAD9, il 4% con chemioterapia senza adriamicina e il 3% con radioterapia o palliazione. Alla fine del trattamento 133 pazienti (83%) erano in risposta completa, 9 (7%) in remissione parziale e 14 (10%) in progressione di malattia/malattia stabile.

Dopo un follow up mediano di 30 mesi (range 3-55) 11 pazienti sono deceduti, di cui 7 per linfoma). La sopravvivenza globale a 3 anni è del 92% e la sopravvivenza libera da fallimento del 73%. Globalmente sono state effettuate 324 PET, con una media di 2.38 esami per paziente. La PET basale è stata effettuata in 112 pazienti (82%), quella intermedia in 89 (65%) (in 80 pazienti dopo ciclo 2, in 9 dopo ciclo 3) e quella finale in 100 pazienti (73%). Tra i 72 pazienti che hanno fatto radioterapia, 41 hanno effettuato una PET finale successiva alla radioterapia. Numero 3 PET (basale, intermedia e finale) sono state effettuate in 72 pazienti, numero 2 PET (basale + intermedia; basale + finale; intermedia + finale) in 43 pazienti (32%) e una sola PET in 13 pazienti (10%). Solo 8 pazienti non hanno eseguito nessuna PET.

Rispetto ai risultati della PET quella basale è risultata positiva in tutti i pazienti, quella intermedia è risultata chiaramente negativa in 67 pazienti (75%), francamente positiva in 15 (13%) e dubbia nel 9%. Quella finale è risultata negativa in 100 pazienti (87%), positiva nel 13% e in un solo caso dubbia.

In analisi univariata nessun fattore considerato è risultato predittivo rispetto alla positività alla interim PET mentre la malattia in stadio avanzato e la presenza di sintomi sistemici risultano essere predittivi della positività della PET finale. Inoltre il risultato della PET finale è stato utilizzato in 37 pazienti per definire la risposta alla terapia, in presenza di masse residue rilevate alla TAC.

Rispetto alla stadiazione della malattia è stato possibile fare il confronto tra l'utilizzo della TAC e della PET in 106 pazienti e nel 78 si è riscontrata concordanza. Globalmente la PET consente di identificare un maggior numero di siti nodali ($p < 0.001$) mentre è stata rilevata discordanza nella valutazione della milza nell'11% dei casi. In 23 casi la PET ha determinato un cambiamento dello stadio assegnato con la TAC e in 20 casi, conseguentemente alla variazione dello stadio, è stato modificato il programma terapeutico. Alla fine del programma terapeutico la concordanza tra TAC finale e PET finale è stata del 58% (slight agreement).

Rispetto al trattamento, globalmente, in 4 pazienti il trattamento pianificato è stato modificato dal risultato della interim PET. Rispetto alla analisi univariata la interim PET è risultata predittiva della sopravvivenza libera da malattia mentre quella finale della sopravvivenza globale.

Dallo studio condotto la PET è risultata essere una metodica ampiamente utilizzata nella pratica clinica in quanto fornisce utili informazioni aggiuntive rispetto all'utilizzo della sola TAC, sia nella fase iniziale di stadiazione della malattia che in quella di valutazione della risposta. L'utilizzo della PET nel LH rappresenta un tema aperto e di notevole interesse nell'ambito della ricerca clinica. Nonostante non sia ancora definito il ruolo della interim PET al di fuori degli studi clinici lo studio di popolazione effettuato mostra che i pazienti con interim PET negativa hanno una sopravvivenza libera da malattia migliore rispetto a quelli con interim PET positiva, confermando quanto descritto in letteratura da altri studi clinici.

Pubblicazioni:

Use of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma in daily practice: a population-based study from Northern Italy.

Luminari S, Cesaretti M, Tomasello C, Guida A, Bagni B, Merli F, Postiglione R, Mangone L, Versari A, Re F, De Lisi V, Ruffini L, Ferretti S, Cuneo A, Federico M.

Leuk Lymphoma. 2011 Sep;52(9):1689-96. doi: 10.3109/10428194.2011.580475.

Lo Studio è concluso.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Struttura Complessa di Medicina Nucleare

Altri enti coinvolti: Registri tumori delle provincie di Reggio Emilia, Modena, Parma e Ferrara

Progetto n. 14

Titolo: Studio sulla prognosi dei linfomi aggressivi a cellule B trattati con combinazioni contenenti Rituximab + Antraciclina.

Descrizione:

Il Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL) è l'istotipo più frequente di Linfoma Non Hodgkin (30-40% dei linfomi totali dell'adulto). L'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti CD20 (rituximab) alla chemioterapia standard per questo tipo di Linfoma (CHOP: ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) ha determinato un miglioramento dell'outcome di questi pazienti, sia in termini di percentuali di risposta, che di sopravvivenza libera da malattia, da eventi, da progressione e globale. Nonostante l'importante successo conseguito con l'introduzione del rituximab l'andamento clinico dei pazienti con DLBCL continua ad essere altamente variabile per cui si è reso necessario cercare di identificare fattori prognostici in grado di predire l'outcome dei pazienti, con particolare riguardo a quelli con minori possibilità di successo terapeutico. A questo proposito è stato validato, in epoca pre rituximab, l'International Prognostic Index (IPI), basato su caratteristiche cliniche (età, stadio, LDH, performance status, numero di sedi extranodali), in grado di suddividere i pazienti in differenti gruppi di rischio.

Il presente studio si prefigge di valutare, in una casistica omogenea di pazienti con DLBCL trattati nello stesso modo con il regime RCHOP o RCHOP like, se, nell'era del rituximab, l'IPI risulta essere ancora il miglior indice prognostico o se possono essere identificati ulteriori nuovi parametri in grado di distinguere accuratamente sottogruppi prognostici cui riservare trattamenti terapeutici individualizzati sulla base delle categorie di rischio prognostiche. L'obiettivo principale dello studio è quindi quello di valutare retrospettivamente una casistica di pazienti con DLBCL trattati nel periodo 2001-2007 con RCHOP o RCHOP like al fine di confermare la predittività dell'indice prognostico nell'era post rituximab ed eventualmente evidenziare altri nuovi parametri con significato prognostico sulla sopravvivenza globale.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2009

Durata: 84 mesi

Parole chiave: Linfomi aggressivi a cellule B, rituximab, antraciclina, prognosi

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: Fondazione Italiana Linfomi –Onlus (sponsor no profit dello studio)

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel corso del 2012 si è conclusa la fase di raccolta dei dati e si è proceduto con l'analisi statistica. Il numero di pazienti risultati eleggibili per lo studio era di 1793, provenienti da 43 istituzioni sia nazionali che extranazionali. L'obiettivo del presente studio retrospettivo era quello di valutare la prognosi dei pazienti con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL) trattati, nell'era post rituximab, con lo schema R-CHOP o R-

CHOP like, al fine di individuare eventuali sottogruppi prognostici di possibile rilevanza clinica e/o terapeutica. Secondo i più recenti dati di letteratura (1)(2) il genere maschile è stato identificato come un fattore prognostico negativo nei pazienti con DLBCL trattati con R-CHOP pertanto, in linea con l'obiettivo dello studio, tale ruolo è stato analizzato nella casistica del presente studio. In analisi univariata il genere maschile mostra un effetto negativo sulla Sopravvivenza Globale (OS) con un HR di 1.52 (95%IC 1.24-1.87) e si conferma il valore predittivo dell'International Prognostic Index (IPI). Il genere maschile è stato quindi aggiunto all'IPI in analisi multivariata che ne ha confermato il valore prognostico. Il modello è stato quindi internamente validato tramite bootstrapping e i risultati hanno confermato una buona performance del modello stesso (98,6%). Quindi se confrontato con il solo IPI, l'aggiunta del genere maschio come fattore negativo all'indice prognostico IPI consente di aumentare l'abilità di discriminare le diverse categorie prognostiche ovvero di aumentare il potere predittivo dell'IPI. I risultati consentono quindi di confermare l'effetto negativo del genere maschio rispetto all'outcome dei pazienti con DLBCL. Sulla base di questi risultati, dovuti probabilmente alle differenze di genere rispetto alla clearance del rituximab tra maschi e femmine, dovrà essere valutato in studi futuri il beneficio di dosi supplementari di rituximab nei pazienti maschi.

(1) The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. Müller C, Murawski N, Wiesen MH, Held G, Poeschel V, Zeynalova S, Wenger M, Nickenig C, Peter N, Lengfelder E, Metzner B, Rixecker T, Zwick C, Pfreundschuh M, Reiser M.

Blood. 2012 Apr 5;119(14):3276-84. doi: 10.1182/blood-2011-09-380949. Epub 2012 Feb 15.

(2) Maintenance with rituximab after autologous stem cell transplantation in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): CORAL final analysis. C. Gisselbrecht, B. Glass, G. Laurent, D. S. Gill, M. D. Linch, M. Trneny, D. Bron, O. Shpilberg, H. Hagberg, M. Bargetzi, D. Ma, J. Briere, C. Moskowitz, N. Schmitz.

J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 8004).

Pubblicazioni anno 2012:

Prognostic role of gender in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab containing regimens: a Fondazione Italiana Linfomi/Grupo de Estudios em Moléstias Onco-Hematológicas retrospective study.

Carella AM, de Souza CA, Luminari S, Marcheselli L, Chiappella A, di Rocco A, Cesaretti M, Rossi A, Rigacci L, Gaidano G, Merli F, Spina M, Stelitano C, Hohaus S, Barbui A, Puccini B, Miranda EC, Guida A, Federico M.

Leukemia and Lymphoma. 2013 Jan;54(1):53-7. doi: 10.3109/10428194.2012.691482. Epub 2012 Sep 28.

Lo Studio si è concluso con la pubblicazione dei dati nel corso del 2012.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: Fondazione Italiana Linfomi – Onlus

Progetto n. 15

Titolo: Sottostudio sulle componenti epidemiologiche del linfoma a cellule T relativo allo studio osservazionale: Raccolta prospettica dati in pazienti con linfoma T periferico (Peripheral T-cell lymphoma unspecified; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; Extranodal NK/T-cell lymphoma; Enteropathy-type T-cell lymphoma; Hepatosplenic gamma-delta T-cell Lymphoma; Subcutaneous panniculitis-like Tcell lymphoma

Descrizione:

Il sottostudio sulle componenti epidemiologiche del T-Cell Project attualmente in corso è stato disegnato per verificare se una raccolta di informazioni epidemiologiche alla diagnosi, in aggiunta a quelle cliniche e biologiche, possa permettere di identificare eventuali fattori di rischio correlati e di definire meglio l'eziologia e la prognosi dei PTCLs.

Lo studio prevede la raccolta di informazioni sui principali fattori di rischio noti o potenziali per le neoplasie ematologiche, ascrivibili alle seguenti categorie:

- Informazioni demografiche
- Stile di vita (abitudine all'alcool o al fumo)
- Storia medica personale (precedenti tumori, trapianti, trasfusioni) e dei parenti di primo grado
- Terapie farmacologiche precedenti e/o concomitanti
- Occupazione e tipologia abitativa
- Contatto con sostanze tossiche (pesticidi)

Le informazioni vengono raccolte attraverso un questionario rivolto ai pazienti.

Lo studio si propone di valutare le associazioni tra i fattori di rischio (ad es. storia familiare, abitudine al fumo, caratteristiche antropometriche, ecc) e sottotipo istologico, stadio e grado della malattia, Ulteriori analisi più approfondite potranno essere effettuate su una possibile associazione dei fattori di rischio con marker molecolari o caratteristiche immunoistochimiche specifiche dei singoli sottotipi.

Responsabile: Merli Francesco

Anno inizio: 2009

Durata: 84 mesi

Parole chiave: epidemiologia, raccolta prospettica, Linfoma T periferico

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: International T-cell Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel corso dell'anno 2012 si è proseguito con la fase arruolamento dei pazienti, non sono stati pubblicati e/o presentati risultati parziali sul sottostudio epidemiologico del T-Cell Project.

Lo studio non è ancora concluso (accrual previsto non ancora raggiunto in virtù della bassa incidenza della patologia considerata e del ritardo nelle procedure di attivazione dei centri, soprattutto a livello internazionale) per cui nel 2013 si prevede di continuare nella fase di arruolamento dei pazienti; tale dettaglio continuerà ad essere riportato nell'Anagrafe della Ricerca della Regione Emilia Romagna (AReR), strumento che la Regione ha disegnato per supportare le attività di governance della ricerca di Aziende sanitarie e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) del Servizio Sanitario Regionale.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: International T-cell Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group

Progetto n. 16

Titolo: Studio osservazionale retrospettivo per la valutazione dell'incidenza di tossicità gonadica in donne in età fertile affette da Linfoma di Hodgkin.

Descrizione:

La maggior parte delle pazienti con Linfoma di Hodgkin (HL), ad oggi, può essere curata dalla malattia già con una chemioterapia di prima linea. Le pazienti che sopravvivono al Linfoma possono però sviluppare effetti tossici tardivi correlati al trattamento ricevuto, tra i quali il fallimento ovarico. Il Fallimento Ovarico Prematuro (POF) è considerato una tossicità a lungo termine da chemioterapia o irradiazione pelvica in donne in età fertile con patologie neoplastiche.

Il Gruppo Italiano Studio Linfomi (GISL) ha raccolto dati inerenti pazienti con Linfoma di Hodgkin fin dal 1988. Questo archivio rappresenta una serie omogenea di pazienti consecutivi con Linfoma di Hodgkin. Il lungo follow-up e la disponibilità di dati clinici e di trattamento lo ha reso un contenitore ideale da cui attingere per effettuare uno studio sulla tossicità gonadica correlata al trattamento in pazienti con Linfoma di Hodgkin in età fertile. L'obiettivo di questo studio è la valutazione retrospettiva dell'incidenza di tossicità gonadica in termini di amenorrea irreversibile ed infertilità in questo subset di pazienti che hanno subito chemioterapia per il Linfoma di Hodgkin. Inoltre lo studio si prefigge di valutare il ruolo della profilassi con contraccettivi orali ed analoghi del GnRH allo scopo di prevenire il danno ovarico. Sono state considerate eleggibili per lo studio tutte le pazienti con Linfoma di Hodgkin in età fertile dal 2007 inserite negli archivi del GISL.

Responsabile: Francesco Merli

Anno inizio: 2009

Durata: 12

Parole chiave: Linfoma di Hodgkin, fallimento ovarico, tossicità tardiva, prevenzione danno ovarico

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: GISL (sponsor no profit dello studio)

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel 2012 sono stati analizzati e pubblicati i dati inerenti lo studio, unendo i casi forniti dagli archivi del GISL a quelli forniti dagli archivi di 3 cliniche universitarie brasiliani, per un totale di 238 pazienti. L'età mediana alla diagnosi è 25 anni ed il follow-up mediano è di 7 anni. Complessivamente il 25% delle pazienti ha sviluppato delle alterazioni della funzionalità gonadica, in termini di infertilità e menopausa prematura. Sono stati individuati fattori di rischio indipendenti, quali l'età più avanzata alla diagnosi, terapie di prima linea contenenti agenti alchilanti e più di una linea di trattamento; l'impiego di contraccettivi orali o di analoghi del GnRH hanno ridotto in maniera indipendente il rischio di sviluppare alterazioni della funzionalità gonadica.

Sono necessari ulteriori studi in merito per poter meglio comprendere quali sono le reali barriere alla riproduzione di giovani donne che si ammalano di Linfoma di Hodgkin.

Pubblicazioni 2012:

“Risk factors for impaired gonadal function in female Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from Italian and Brazilian Institutions”.

Falorio S., Biasioli I., Luminari S., Quintana G., Musso M., Dell’Olio M., Specchia M. R., di Renzo N., Cesaretti M., Buda G., Vallisa D., Mannina D., Andriani A., Chiattoni C. S., Torresan Delamain M., de Souza C., Spector N., Angrilli F., Federico M.

Hematol Oncol 2012.

Il progetto si è concluso nel corso del 2012 con la pubblicazione dei risultati ottenuti.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: GISL (Gruppo Italiano Studio Linfomi), Federal University of Rio de Janeiro, University of Campinas, Santa Casa de sao Paulo.

Progetto n. 17

Titolo: Studio osservazionale, su pazienti con linfoma linfoblastico a cellule T dell'adulto trattati con chemio/radioterapia intensiva o chemioterapia intensiva seguita da trapianto. Valutazione di parametri clinici, anatomo-patologici e biologici.

Descrizione:

Il linfoma linfoblastico (LBL) dell'adulto è una entità clinico-patologica distinta inclusa nella categoria dei linfomi ad alto grado di malignità dalla Working Formulation e nel gruppo leucemia linfoblastica/linfoma linfoblastico dalla WHO. Il fenotipo T è il più comune, rappresentando oltre lo 80%-90% di tutte le forme di LBL. E' relativamente raro (con un'incidenza minore del 2% dei linfomi non-Hodgkin), è caratterizzato da una predominanza negli adolescenti e nei giovani adulti di sesso maschile, e da un frequente coinvolgimento mediastinico alla diagnosi. Il coinvolgimento midollare è comune durante il corso della malattia (fino al 50% dei casi), spesso con rapida progressione sino alla fase leucemica che può costituire l' evento finale. Il coinvolgimento del SNC è anche frequente. La malattia si presenta in oltre il 50% in IV stadio, ed ha aspetti morfologici e fenotipici simili alla Leucemia Acuta Linfoblastica T (T-ALL), anche e il profilo fenotipico è di tipo prevalentemente pre-timico nella ALL e revalentemente di tipo corticale o midollare timico, quindi più maturo, nel LBL.

La rarità del LBL ha comportato che sono stati sviluppati, a tutt'oggi pochi studi ed in genere riferiti a pochi pazienti. I giovani e gli adulti trattati negli anni '60 e fino agli anni '70 hanno ricevuto trattamenti inadeguati. La chemioterapia (CT) cosiddetta ciclica, non intensiva e non sequenziale, simile a quella utilizzata nei linfomi non-Hodgkin, ha mostrato risultati deludenti anche nei bambini con LBL, con sopravvivenza di circa il 10% a 5 anni. Tra il 1970 ed il 1980, furono utilizzati trattamenti più intensivi nei bambini con un miglioramento drammatico dell'outcome. Questi includevano regimi induttivi di tipo intensivo, profilassi del SNC, terapia di consolidamento e terapia di mantenimento. Risultati interessanti sono stati riportati da Wollner et al in giovani trattati con una CT sequenziale intensificata, il regime LSA2L2. Questo ottenne in un gruppo di pazienti con linfoma aggressivo in stadio avanzato (40% erano LBL) una probabilità di sopravvivenza (OS) del 76%, con 25 mesi di mediana di osservazione. In considerazione di ciò furono adottati schemi simili, sequenziali e/o più aggressivi, negli adulti.

Poiché non sono disponibili a tutto oggi modelli prognostici clinici e/o biologici molecolari efficaci e validati per valutare l'outcome del LBL e stabilire quali pazienti possano o debbano accedere alle terapie intensificate di tipo trapiantologico, appare necessario:

- 1) uno studio su una casistica sufficientemente ampia per stabilire se e quali fattori prognostici "clinici" possano definire "l'alto rischio";
- 2) rivedere la diagnosi ed effettuare uno studio approfondito del profilo fenotipico del LBL per valutare se una eventuale differenza fenotipica (pre-timica, corticale o midollare timica) possa pregiudicare la prognosi;
- 3) studiare il profilo genico con la tecnica del microarray, come pubblicato per la T-ALL. Questo potrebbe aiutare ad identificare nuovi markers prognostici nel T-LBL. Nel 2006 e 2007 sono stati pubblicati dati di particolare interesse che differenzierebbero la T-ALL dal T-LBL ed il gene profile identificherebbe possibili e potenziali targets terapeutici differenziati;
- 4) monitorare la malattia minima residua (MRD) (riarrangiamento del TCR) poiché un parametro di remissione molecolare è completamente assente nel T-LBL. Questo approccio che è molto predittivo nella ALL del bambino, deve ancora essere determinato nel T-LBL dell'adulto. La MRD dovrebbe essere valutata individuando il riarrangiamento monoclonale dei geni del TCR sul materiale diagnostico disponibile, nel PB e nel BM, e seguendo il marker molecolare nel follow up del paziente;

5) la PET potrebbe essere un elemento prognostico aggiuntivo per la definizione di rischio, fermo restando il valore reale della TAC nella fase di staging e restaging.

Responsabile: Ilariucci Fiorella

Anno inizio: 2010

Durata: 120 mesi

Parole chiave: Linfoma Linfoblastico, alte dosi, autotrapianto, parametri biologici

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: Fondazione Italiana Linfomi (ex IIL) – Onlus (sponsor no profit)

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel corso dell'anno 2012 si è dato seguito all'arruolamento dei pazienti secondo i criteri di inclusione previsti dallo studio.

Nel 2013 continuerà nella fase di arruolamento dei pazienti essendo lo studio ancora in corso; tale dettaglio continuerà ad essere riportato nell'Anagrafe della Ricerca della Regione Emilia Romagna (AReR), strumento che la Regione ha disegnato per supportare le attività di governance della ricerca di Aziende sanitarie e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) del Servizio Sanitario Regionale.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: Fondazione Italiana Linfomi (ex IIL) – Onlus (sponsor no profit)

Progetto n. 18

Titolo: Studio multicentrico sulle modalità di trattamento delle recidive del carcinoma epiteliale dell'ovaio occorse tra 6 e 12 mesi dal termine di una chemioterapia di prima linea contenente platino.

Descrizione:

Il carcinoma dell'ovaio è la seconda neoplasia ginecologica in ordine di frequenza, dopo il carcinoma della cervice, ma la prima in ordine di mortalità. Cause di tale elevata mortalità sono innanzitutto gli scarsi sintomi che accompagnano la malattia, per cui la maggior parte delle pazienti si presenta in stadio avanzato, nonché i risultati limitati ottenuti dalle terapie. Infatti, il trattamento chemioterapico, pur in grado di ottenere elevate percentuali di risposte obiettive anche nelle pazienti con stadio di malattia avanzato, non garantisce risultati altrettanto soddisfacenti in termini di controllo della malattia a lungo termine, in quanto la grande maggioranza delle pazienti va incontro a progressione di malattia dopo un certo intervallo di tempo. Al momento, il trattamento chemioterapico standard è rappresentato dalla combinazione di carboplatino + paclitaxel. Il primo studio randomizzato che ha dimostrato la superiorità dello schema cisplatino/paclitaxel rispetto allo schema precedentemente considerato standard (cisplatino/ciclofosfamide) è lo studio 111 del Gynecologic Oncology Group (GOG 111), pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 1996. Lo studio è stato condotto su complessive 410 pazienti, randomizzate a ricevere cisplatino (75 mg/mq) associato a ciclofosfamide (750 mg/mq) oppure a paclitaxel (135 mg/mq in infusione di 24 ore). Il tasso di risposte obiettive, valutato nelle 216 donne con malattia misurabile, era più elevato con il trattamento sperimentale (73% vs 60%, $p=0.01$). L'associazione cisplatino/ paclitaxel si rivelava migliore anche in termini di *progression-free survival* (18 mesi vs 13 mesi, $p<0.001$) e di sopravvivenza globale (38 mesi vs 24 mesi, $p<0.001$).

I risultati dello studio GOG111 sono stati successivamente confermati da uno studio randomizzato dell'EORTC, pubblicato nel maggio 2000 sul *Journal of National Cancer Institute*. Questo studio, il cui obiettivo primario era il *progression-free survival*, è stato condotto su 680 pazienti, randomizzate a ricevere cisplatino/ciclofosfamide oppure cisplatino/paclitaxel (quest'ultimo somministrato in 3 ore invece che in 24 ore come nel protocollo GOG111). Il tasso di risposte obiettive è risultato del 59% nel braccio sperimentale vs il 45% nel braccio cisplatino/ciclofosfamide, con un tasso di risposte complete rispettivamente del 41% e 27%; entrambe le differenze risultavano statisticamente significative ($p = 0.01$). Ad un follow-up mediano di 38.5 mesi, il trattamento sperimentale si è rivelato superiore all'associazione cisplatino/ ciclofosfamide non solo in termini di *progression-free survival* (log-rank $p = 0.0005$; mediana di 15.5 mesi verso 11.5 mesi) ma anche superiore in termini di sopravvivenza globale (log-rank $p = 0.0016$; mediana di 35.6 mesi verso 25.8 mesi), nonostante un'elevata percentuale di *cross-over* (48%) per le pazienti assegnate al braccio standard, che ricevevano poi il paclitaxel alla progressione di malattia.

L'associazione cisplatino/paclitaxel comporta per le pazienti una tossicità non trascurabile: in particolare, si registra un tasso significativo di neuropatie, specialmente quando il paclitaxel viene somministrato nella più comoda infusione di 3 ore rispetto a quella di 24 ore. Nell'intento di ottenere uno schema di trattamento altrettanto efficace ma più maneggevole, tre diversi studi randomizzati hanno valutato la sostituzione del cisplatino con il carboplatino, già dimostratosi efficace e sicuro quando impiegato in monochemioterapia.

I risultati finali dello studio sono stati pubblicati su *Journal of Clinical Oncology* nel 2000. Lo studio, condotto su un totale di 208 pazienti, dimostra una buona tollerabilità della combinazione carboplatino/paclitaxel, con una minor percentuale di nausea, vomito e di neuropatia rispetto allo schema contenente cisplatino, e tossicità maggiore solo in termini di neutropenia e piastrinopenia.

Altri due studi con lo stesso disegno sperimentale, condotti su un maggior numero di pazienti, sono stati oggetto di pubblicazione: lo studio AGO e lo studio GOG 158. In entrambi, la combinazione carboplatino/paclitaxel risulta meglio tollerata rispetto allo schema contenente cisplatino, senza apparenti differenze in termini di efficacia. In tutti questi tre studi non si sono dimostrate differenze significative in termini di efficacia. Si è evidenziato altresì un vantaggio in termini di qualità di vita per la combinazione contenente carboplatino.

La possibilità di ridurre la tossicità del paclitaxel con somministrazioni settimanali del farmaco nasce da alcune osservazioni in monochemioterapia riportate con dosaggi variabili dagli 80 ai 100 mg/m² sino a dosaggi più elevati di 175 mg/m². Questa modalità di somministrazione sembra produrre una ridotta tossicità ematologica, senza rilevante diminuzione dell'attività. In particolare è stata riportata anche una sensibile riduzione dell'incidenza di effetti neurotossici.

Numerosi dati, pubblicati sia nella patologia ovarica che in patologie non correlate, hanno dimostrato che la limitazione della tossicità del farmaco può essere ottenuta mantenendo inalterate le dosi somministrate. Si è anche ipotizzato che la somministrazione settimanale del farmaco possa essere in grado di migliorare l'efficacia del trattamento utilizzando il paclitaxel, farmaco fase specifico, in modalità più efficiente per consentire lo svolgimento del meccanismo d'azione. In un recente studio è stato confrontato nel carcinoma del polmone tre schemi di chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel: lo schema standard vs uno schema con solo paclitaxel settimanale vs lo schema con carboplatino e paclitaxel settimanali. Le tre combinazioni sono risultate parimenti efficaci ma con tossicità significativamente minore per le combinazioni settimanali. Al contrario, sono stati recentemente presentati all'ASCO i dati di uno studio di confronto tra paclitaxel settimanale e trisettimanale nel carcinoma della mammella che hanno mostrato un vantaggio in termini di risposte obiettive a favore della somministrazione settimanale.

Nel carcinoma dell'ovaio l'efficacia del paclitaxel settimanale è stata ampiamente documentata da diversi studi. Per primo sono stati mostrati tassi di risposta fino al 20.9% in una popolazione di pazienti pretrattate con platino e taxolo.

Tra i potenziali vantaggi della somministrazione settimanale del paclitaxel, oltre al miglior profilo di tollerabilità, appare interessante l'ipotesi che la ripetizione ogni 7 giorni del paclitaxel possa esercitare oltre all'effetto di inibizione della crescita cellulare anche un effetto di tipo anti-angiogenetico. Anche in questo ambito i dati sono contrastanti e l'ipotesi non è stata mai dimostrata in modo definitivo. La somministrazione settimanale di paclitaxel è stata testata in combinazione sia

con carboplatino somministrato ogni 3 settimane che con carboplatino settimanale. Il GOG ha pubblicato la sua esperienza di fase II in pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico mostrando che la somministrazione di Carboplatino AUC 5 ogni 3 settimane e di paclitaxel settimanale alla dose di 60 mg/mq è ben tollerata e notevolmente attiva.

La combinazione settimanale di entrambi i farmaci in pazienti con carcinoma ovarico è risultata ben tollerata in un recente studio. L'approccio settimanale per entrambi i farmaci ha il vantaggio di consentire di ridurre il picco di concentrazione del farmaco, spesso correlato alla tossicità, e determina un incremento della "densità" di dose del trattamento, sostenuta dalla riduzione dell'intervallo di tempo tra due dosi successive del farmaco (*dose-density*). Inoltre la somministrazione settimanale del paclitaxel, farmaco fase-specifico, ha anche il teorico vantaggio di ridurre la possibilità di ricrescita delle cellule tumorali tra un ciclo e l'altro, a causa dell'esposizione prolungata all'agente citotossico.

Gli scarsi risultati a lungo termine del trattamento standard oggi praticato per la chemioterapia di prima linea del carcinoma dell'ovaio impongono la ricerca di nuove e più vantaggiose strategie terapeutiche. I vantaggi della somministrazione settimanale di paclitaxel osservati in altre patologie, la dimostrata efficacia della

somministrazione settimanale di paclitaxel nel trattamento di seconda linea, e la possibilità di combinarla agevolmente con dosi piene e di normale impiego di carboplatino, inducono a saggiare l'efficacia della combinazione tra carboplatino e paclitaxel settimanale nel trattamento di prima linea delle pazienti con tumore dell'ovaio in uno studio multicentrico di fase III di confronto con la chemioterapia standard (carboplatino + paclitaxel ogni 3 settimane).

L'obiettivo primario dello studio è quello di confrontare la combinazione sperimentale (carboplatino + paclitaxel settimanale) con la combinazione standard carboplatino + paclitaxel ogni 3 settimane in termini di effetto sulla qualità di vita, nel trattamento di prima linea di pazienti affette da carcinoma dell'ovaio, della tuba o primitivo del peritoneo.

L'obiettivo secondario è quello di confrontare, nelle suddette pazienti, la combinazione carboplatino + paclitaxel settimanale, nei confronti della combinazione standard carboplatino + paclitaxel ogni 3 settimane, in termini di: end-point secondari di Qualità di vita (QoL), sopravvivenza libera da progressione (PFS), rischio di progressione a 18 mesi, sopravvivenza globale (OAS), tasso di risposte obiettive, tossicità.

Responsabile: Boni Corrado

Anno inizio: 2010

Durata: 24 mesi

Parole chiave:

carcinoma epiteliale dell'ovaio, carboplatino/paclitaxel trisettimanale vs carboplatino/paclitaxel settimanale, questionario per la valutazione della qualità della vita.

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

L'analisi ad interim dell'efficacia è stata effettuata in febbraio del 2012 con 197 eventi che non ha portato l'interruzione dello studio. L'arruolamento si è concluso nel mese di marzo 2012 con un *accrual* pari a 822 pazienti. A gennaio del 2013, sono stati registrati 376 eventi per l'analisi della PFS, dopo un follow-up mediano di 17,5 mesi.

Lo Studio è concluso. I Dati sono in corso di pubblicazione e saranno oggetto di relazioni a Congressi internazionali.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: Gruppo MITO-MANGO.

Progetto n. 19

Titolo: Indagine epidemiologica su eventuali fattori di rischio, favorenti l'insorgenza di una infezione fungina, pre-ospedalizzazione nei soggetti affetti da leucemia mieloide acuta.

Descrizione:

La leucemia mieloide acuta (LAM) costituisce la categoria più esposta al rischio di sviluppo di infezioni fungine a causa della profonda neutropenia che segue la chemioterapia ad alte dosi. *Aspergillus* è il patogeno più comune seguito da *Candida*. Il tasso di mortalità attribuibile ad aspergillosi è circa il 40%, quello associato a candidosi è attorno al 30-40%.

Lo scopo dello studio è di identificare, mediante indagini di tipo epidemiologico e clinico- laboratoristiche, tutti i fattori di rischio cui possono andare incontro i pazienti affetti da LAM. In particolare indagheremo, per quanto riguarda il periodo antecedente all'insorgenza della LAM, tutte le possibili fonti di infezione da agenti fungini con cui i soggetti in esame possono essere entrati a contatto nella vita quotidiana (tipo di professione e tipo di lavoro, sede di abitazione specificando se in campagna o in città, abitudini voluttuarie come abuso di fumo o di sostanze stupefacenti inalatorie ed altro). Tali informazioni vengono raccolte tramite un questionario da sottoporre ai pazienti e che verrà compilato da loro stessi. Per quanto riguarda la fase di ricovero saranno indagate con particolare attenzione tutte le possibili fonti di contagio intraospedaliere e le cause predisponenti già note (neutropenia, trattamento con steroidi, isolamento o meno in area a bassa carica microbica).

In definitiva lo studio si propone di identificare nuovi fattori predisponenti le infezioni fungine nei pazienti con LAM e contribuire a migliorare la gestione della profilassi farmacologica antifungina.

Responsabile: Bonini Alessandro

Anno inizio: 2009

Durata: 12 mesi per arruolamento casistica, cui segue periodo per raccolta, analisi dei dati e pubblicazione dati

Parole chiave: Leucemia Mieloide Acuta, Infezione Fungina, epidemiologia

Area interesse: Prevenzione

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Durante il periodo di arruolamento tutti i nuovi casi di Leucemia Acuta Mieloide afferenti a 31 centri di Ematologia in Italia sono stati arruolati nello studio per un totale di 1192 pazienti. Di questi solo 887 hanno ricevuto chemioterapia intensiva e sono stati oggetto della presente analisi: il 24 % di questi pazienti ha sviluppato un'infezione fungina. Tra questi solo il 73 pazienti ha avuto un'infezione "provata" per la quale è stato possibile identificare 53 casi di infezione da muffa e 20 casi da lieviti. Da un'analisi univariata è emerso che l'infezione ha una correlazione significativa con la presenza di comorbidità del paziente (diabete $p = 0.016$, insufficienza renale cronica 0.03, patologie respiratorie croniche 0.036), con il fumo di sigaretta

(0.023), e con il tipo di lavoro (0.01). Altre variabili che paiono favorire l'insorgenza dell'infezione fungina sono invece correlate con la terapia e il ricovero: presenza di catetere urinario (<0.0001), neutropenia profonda (0.04), diarrea (0.016), esofagiti (0.007) e utilizzo di posaconazolo come profilassi antifungina (0.001). E' stata trovata anche una correlazione tra la ristrutturazione recente della casa e infezione da muffe. In definitiva approfondire questi aspetti al momento del ricovero del paziente con LAM può essere di aiuto nel definire quali pazienti sono più a rischio per poter intraprendere una corretta profilassi antifungina.

Pubblicazioni

“Pre-hospital risk factors for invasive fungal disease in newly diagnosed acute myeloid leukaemia: final results from SEIFEM 2010.”

M. Caira*, A. Candoni, A. Busca, L. Verga, M. Delia, C. Caramatti, N. Vianelli, R. Fanci, C. Cattaneo, M. Offidani, A. Manna, A. Vacca, M. De Paolis, M. Picardi, M. Mitra, C. Castagnola, C. Gasbarrino, R. Invernizzi, P. Salutari, B. Martino, A. Bonini, A. Spadea, M. Garzia, A. Chierichini, R. Di Blasi, A. Cuccaro, L. Di Caprio, L. Melillo, V. Pavone, G. Nadali, D. Caselli, E. Castagnola, F. Carraro, S. Cesaro, A. Ferrari, F. Lessi, L. Potenza, F. Aversa, A. Nosari, G. Caperna, E. Treçarichi, M. Tumbarello, L. Pagano on behalf of the SEIFEM (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne) group.

**Abstract presentato all'European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Berlino Apr 2013.**

“Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry”

Pagano L, Caira M, Candoni A, Aversa F, Castagnola C, Caramatti C, Cattaneo C, Delia M, De Paolis MR, Di Blasi R, Di Caprio L, Fanci R, Garzia M, Martino B, Melillo L, Mitra ME, Nadali G, Nosari A, Picardi M, Potenza L, Salutari P, Treçarichi EM, Tumbarello M, Verga L, Vianelli N, Busca A; SEIFEM Group. Clin Infect Dis. 2012 Dec;55(11):1515-21.

Lo Studio si è concluso con la pubblicazione dei risultati nel corso del 2012.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 20

Titolo: GHEA - Gruppo HErceptin in Adiuvente.

Descrizione:

Gli studi di Piccard-Gebhar, Romond and Joensuu pubblicati tra l'ottobre 2005 e il febbraio 2006 hanno comprovato l'efficacia di trastuzumab nel trattamento adiuvente del carcinoma della mammella, migliorando sensibilmente sia l'intervallo di tempo libero da malattia sia la sopravvivenza globale delle pazienti. Questi dati hanno spinto all'approvazione del farmaco anche per il trattamento in fase adiuvente della malattia. L'efficacia di trastuzumab in adiuvente sembra essere indipendente sia dal tipo di chemioterapia ad esso abbinata, che dalla schedula di somministrazione usata. Presumibilmente il diverso grado di efficacia del trattamento osservato negli studi è imputabile ai diversi regimi terapeutici applicati e alla sequenza di somministrazione dei farmaci. E' da considerare che alcuni gruppi di pazienti, quali quelle con tumori invasivi inferiori a 1 cm di diametro, sono rimasti esclusi dagli studi clinici a causa dei criteri di selezione applicati per l'arruolamento delle pazienti. Tali pazienti, a cui appartengono anche casi di carcinomi mammari multifocali, quindi ad elevata aggressività, potrebbero invece beneficiare del trattamento con trastuzumab. La molteplicità delle schedule di trattamento contenenti trastuzumab nel trattamento adiuvente del carcinoma mammario richiederà, quindi, una verifica del rispetto delle linee guida da parte dei medici oncologi e un costante follow-up di un ampio numero di pazienti per poter verificare la schedula ottimale di trattamento (tipo di combinazione e timing), l'efficacia del trattamento sulla sopravvivenza globale e la tossicità cardiaca. Malgrado l'efficacia dell'uso di trastuzumab nella terapia adiuvente, alcune donne vanno incontro a ripresa di malattia. Data la recente approvazione dell'uso di trastuzumab in adiuvente, non sono ancora disponibili linee guida che indichino come trattare la malattia metastatica di queste pazienti. Di particolare interesse è il concetto di resistenza a trastuzumab sia primaria che acquisita fino ad oggi promossa, che suggeriva di smettere trastuzumab alla progressione della malattia metastatica. I risultati di studi randomizzati nella malattia metastatica presentati all'ASCO 2008 sembrano dimostrare la "non validità" di questo concetto. La continuazione della somministrazione di trastuzumab in combinazione con capecitabina o lapatinib nelle pazienti che hanno progredito sotto trattamento con l'anticorpo in studio, ha portato ad un miglioramento della sopravvivenza rispetto al trattamento con solo capecitabina o lapatinib (O'Shaughnessy et al., abstract n°1015 and Von Minckwitz et al., abstract n°1025, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings). Sempre all'ASCO sono stati presentati i primi risultati del Studio osservazionale multicentrico Demetra (cioè pazienti con carcinoma mammario trattate con trastuzumab solo nella malattia metastatica), condotto dallo stesso gruppo che ora si propone di sviluppare lo Studio Ghea, nel quale si dimostra che la continuazione della somministrazione di trastuzumab anche in pazienti che sono definite non responsive al farmaco secondo i criteri Recist determina un vantaggio significativo di sopravvivenza rispetto alle pazienti che sospendono l'assunzione di trastuzumab (Ménard S. Et al. abstract n° 1062 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings). Questi dati inficiano, quindi, il concetto di resistenza sia primaria che acquisita a trastuzumab, suggerendo quindi che tale farmaco svolga anche un' azione citostatica oltre alla comprovata azione citotossica. Il proseguimento della somministrazione di trastuzumab nella fase metastatica di pazienti già trattate con trastuzumab in adiuvente sembrerebbe, quindi, il trattamento da proporre. A tal fine è opportuno osservare e seguire nella pratica clinica le pazienti trattate in adiuvente con trastuzumab che vanno incontro a ripresa di malattia osservare e raccogliere i dati che ci permettano di registrare il tipo di terapia che l'oncologo medico sceglie per trattare la paziente alla ripresa di malattia. I risultati di un tale studio osservazionale permetteranno di meglio definire il disegno di studi di fase III indirizzati a verificare l'ipotesi di miglioramento

della sopravvivenza con la continuazione del trattamento con herpctin. Infatti, solo successivi trials randomizzati potranno dare risultati definitivi per la definizione delle linee guida. Lo studio GHEA consentirà di ricavare preziose conoscenze da utilizzarsi per il disegno dei futuri trials.

Responsabile: Bologna Alessandra

Anno inizio: 2010

Durata: 24 mesi

Parole chiave: carcinoma mammario , Herceptin in adiuvante, studio retrospettivo osservazionale

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nello studio GHEA sono stati raccolti i dati di 500 pazienti di età media di 52 anni. I tumori mammari primari erano soprattutto di tipo duttale (93%), di alto grado (93% GIII) e di piccole dimensioni (58% T1, 35% T2, 4% T3, 3% T4). Il 12% dei campioni inclusi nello studio GHEA erano classificati come T1micro, T1a e T1b. I tumori ER e PgR positivi erano pari al 58% e al 51% rispettivamente e più del 53% presentava una componente *in situ*. Linfonodi positivi erano presenti nel 53% dei casi. Il 15% delle pazienti riceveva terapia neoadiuvante in fase prechirurgica e terapia adiuvante. Come terapia neoadiuvante, il 95% delle pazienti riceveva terapia a base di antracicline e il 72% veniva trattato con taxani. Nel *setting* adiuvante l'89% dei pazienti riceveva regimi a base di antracicline e solo il 43% riceveva taxani. L'89% delle pazienti ha completato una terapia della durata di 1 anno di trastuzumab. Il tempo di esposizione mediano nella serie di pazienti era di 26 mesi. Ad oggi, il 6% dei pazienti presenta metastasi a distanza (ossee, epatiche, polmonari, SNC) e la metà è progredita durante terapia con trastuzumab.

Lo Studio si è concluso nel corso del 2012.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: Istituto Nazionale Tumori, Milano; Humanitas Centro Oncologico Catanese; Catania; Presidio Ospedaliero San Giovanni Antica Sede, Torino; Osp. Civile di Sondrio - Az. Osp. Valtellina e Valchiavenna, Sondrio; AORN Cardarelli, Napoli; Istituto Tumori "G. Paolo II" – IRCCS, Bari Azienda Ospedaliera C. Poma, Mantova; Humanitas Gavazzeni, Bergamo; Ospedale Misericordia e Dolce - Azienda USL 4 , Prato; Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma; Ospedale Infermi, Rimini; Istituto Oncologico Veneto, Padova; Az. Osp. San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno; Istituto Oncologico del Mediterraneo, Viagrande; Ospedale San Giovanni Addolorata; Roma; Centro Sociale Oncologico+Ospedale Maggiore - S.C. Citodiagnostica e Istopatologia,Trieste; Istituto Fondazione S.

Maugeri, Pavia; Istituto CRO,Aviano;Policlinico Umberto I, Roma;Ospedale Maggiore Verona Ospedale Santa Chiara Trento Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli Napoli; Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna Ferrara ;Ospedali Riuniti di Bergamo Bergamo; Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, Candiolo; Istituto Europeo di Oncologia Milano Ospedale Mater Salutis - ASL 21 del Veneto Legnago ; Azienda Ospedaliera Ospedale di Lecco Lecco Fondazione IRCCS "Ospedale Maggiore, Policlinico, Mangiagalli, R.Elena" Milano; Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico Milano; Azienda Ospedaliera Luigi Sacco Milano Piazza Elena; Azienda Ospedaliera Niguarda CA' Granda Milano Siena ; Azienda Ospedaliera di Legnano Legnano Azienda Ospedaliera S. Carlo Borromeo Milano; Ospedale S. Gerardo Monza; Fondazione Poliambulanza Brescia; Ospedale S. Camillo De Lellis di Rieti Rieti; Ospedale Civile San Giovanni di Dio Olbia; Ospedale Boldrini Thiene (VI) ; O.C. Vittorio Veneto - USLL 7 del Veneto, Treviso; Istituto Nazionale per la ricerca sul cancro Genova; Ospedale di Pozzuoli Pozzuoli (NA) Pisano; Humanitas Rozzano Rozzano (MI) ; Ospedale di Aosta Aosta ; Ospedale oncologico Businco Cagliari Piga Andrea.

Progetto n. 21

Titolo: Studio osservazionale, non interventistico, multicentrico, di integrazione retrospettiva e prospettica dei dati del Registro 648/96 relativo all'impiego di lenalidomide (Revlimid®) in pazienti anemici trasfusione-dipendenti, con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio-1, portatori di delezione 5q- associata o meno ad altre anomalie cromosomiche. Studio MORE.

Descrizione:

Con il termine di mielodisplasie o sindromi mielodisplastiche (SMD) si intende un gruppo eterogeneo di disordini ematopoietici di base caratterizzati dall'incapacità del midollo ematopoietico di produrre cellule mature quantitativamente e qualitativamente normali, e da un'aumentata probabilità di evolvere in leucemia mieloide acuta (LMA) (Malcovati, 2008). Si manifestano tipicamente nell'anziano, in una fascia di età alla diagnosi compresa fra 60 e 75 anni e con un'incidenza, in pazienti di età ≥ 70 anni, superiore a 20 casi ogni 100.000 individui per anno (Alessandrino EP, 2002). La diagnosi rappresenta un passaggio cruciale nella gestione del paziente, in quanto se non adeguata può condurre a una misclassificazione del paziente, con conseguente trattamento inappropriato.

Il sistema prognostico attualmente più attendibile è l'International Prognostic Scoring System (IPSS) (Greenberg 1997). Questo sistema prende in considerazione la citopenia, la percentuale di blasti midollari ed il cariotipo (alterazioni citogenetiche) e identifica quattro gruppi di rischio (basso rischio, intermedio-1, intermedio-2, alto rischio) che differiscono significativamente per probabilità di evoluzione leucemica e sopravvivenza. Tra le più frequenti anomalie citogenetiche identificate in pazienti con sindrome mielodisplastica vi è la delezione interstiziale del braccio lungo del cromosoma 5 (Giagounidis, 2004; Bernasconi, 2005), identificata nel 16-28% dei casi (Ximeri et al., 2009). I pazienti che ne sono affetti presentano anemia ipoproliferativa e megacariociti midollari displastici. La produzione di eritropoietina è generalmente elevata e la maggioranza dei pazienti tende a diventare trasfusione-dipendente.

Nel sottogruppo di pazienti affetti dalla sindrome che si associa alla delezione isolata del braccio lungo del cromosoma 5, è presente un'anemia ipoplastica severa, accompagnata da una conta piastrinica normale o elevata, megacariociti midollari atipici, e meno del 5% di blasti. In questi pazienti, l'anemia cronica e la dipendenza trasfusionale sono la causa di una ridotta sopravvivenza (List, 2006).

Revlimid® (lenalidomide) è un farmaco immunomodulatore che ha dimostrato di esercitare un'azione citotossica selettiva sul clone aberrante (List, 2006). Il farmaco è in grado di migliorare o di ristabilire l'eritropoiesi in pazienti portatori di delezione 5q- e di ridurre il ricorso alle trasfusioni. Il farmaco, da assumere per via orale, è registrato per il trattamento del mieloma multiplo e inserito con determinazione AIFA 31 ottobre 2008 nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sottoposti a monitoraggio ai sensi della legge 648/96 (Allegato I), che consente in Italia la prescrizione a totale carico del sistema sanitario nazionale di medicinali per patologie che non dispongono di valida alternativa terapeutica. L'indicazione oggetto della determinazione è "trattamento di pazienti anemici trasfusione-dipendenti, con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio-1, portatori di delezione 5q- associata o meno ad altre anomalie cromosomiche". Ai fini della prescrizione di Revlimid® ai pazienti con SMD, in ottemperanza alla legge 648/96, i Centri utilizzatori devono compilare uno speciale Registro, uno strumento informatico in grado di fornire supporto all'attività regolatoria e di indirizzo per il SSN, che, come ogni registro dei farmaci messo a punto da AIFA, è stato predisposto con l'intento di costituire un ideale circolo virtuoso tra autorità regolatoria, aziende farmaceutiche e ospedaliere, operatori sanitari, pazienti (AIFA, 2006; Bosio A et al., 2009).

Il Registro prevede, per ogni paziente, la compilazione di una scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e da una scheda di follow-up, secondo le indicazioni pubblicate sul sito <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>, categoria antineoplastici. Lo scopo dichiarato del Registro è quello di verificare in tempo reale l'appropriatezza d'uso e monitorare l'uso e la sicurezza del farmaco in oggetto. I pazienti, per poter essere inseriti nel Registro, devono aver avuto una diagnosi di mielodisplasia a rischio basso o intermedio-1 (secondo IPSS score) associata a tutte le seguenti caratteristiche:

- anemia che necessita di supporto trasfusionale (almeno 2 unità di concentrati eritrocitari nelle 8 settimane precedenti l'inizio del trattamento);
- delezione 5q31, isolata o associata ad altre anomalie cromosomiche. Sono esclusi i pazienti con valori di creatinina sierica > 2.5 mg/dl.

Lo studio permetterà di integrare i dati raccolti, fotografando ancora più da vicino la realtà della pratica clinica nell'impiego di Revlimid® nel trattamento della sindrome mielodisplastica.

Responsabile: Avanzini Paolo

Anno inizio: 2011

Durata: 18 mesi

Parole chiave: monitoraggio Revlimid, mielodisplasia, delezione 5q-

Area interesse: descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: ditta farmaceutica CELGENE

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Il registro è stato utilizzato per analizzare l'appropriatezza della prescrizione e della gestione della Lenalidomide (LEN) nei pazienti con Mielodisplasia caratterizzata da delezione del 5q. Dei 158 pazienti inseriti, 42 sono stati trattati con LEN prima di essere inseriti nel registro mentre 116 non avevano fatto terapia precedente con LEN. I pazienti hanno ricevuto il farmaco ad un dosaggio iniziale compreso tra i 5mg e i 10mg, dose aggiustata in base all'emocromo e al verificarsi di eventuali tossicità ematologica. Il tempo medio di trattamento è stato 15 mesi. Il 74% dei casi ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni dopo 6 mesi di terapia (77/103). Per quanto riguarda la tossicità ematologica gli eventi più frequenti sono stati neutropenia e trombocitopenia: 11 pazienti hanno sviluppato una Leucemia Acuta.

Come era previsto LEN si è rivelata efficace nel conferire l'indipendenza dalle trasfusioni in questo gruppo di pazienti. La tossicità ematologica, laddove si è verificata, è stata gestibile e il numero di evoluzioni in leucemia acuta è in linea con le percentuali riportate in letteratura.

Cristina Mecucci, Andrea Roncadori, Roberta La Starza, Francesco Arcioni, Alessandro Levis, Valeria Santini, Giuliana Alimena, Fabrizio Pane, Giuseppe Rossi, Maria Cantonetti, Anna D'Emilio, Nicola Di Renzo, Pietro Leoni, Giovanni Caocci, Alessandro Rambaldi, Paolo Avanzini, Giuseppe Visani, Sante Tura,

Anna Covezzoli. "Lenalidomide in Myelodysplastic Syndromes with 5q Deletion. Results From the Italian National Cancer Registry". Abstract #50818. ASH, 08 -11 Dec 2012, Atlanta, Georgia.

Lo Studio si è concluso con la pubblicazione dei risultati nel corso del 2012.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 22

Titolo: Disfunzione urinaria ed erettile dopo radioterapia radicale a fasci esterni nel carcinoma prostatico localizzato

Descrizione:

La disfunzione erettile (DE) rappresenta una frequente sequela di qualsiasi terapia del carcinoma prostatico (CaP) clinicamente localizzato, con ripercussioni talora catastrofiche sulla qualità della vita (Quality of Life-QoL) generale dei pazienti, ed in particolare sul benessere fisico ed emozionale, sul rapporto di coppia, sul livello di autostima, sul grado di interesse per le relazioni sessuali e sul livello di piacere derivante dall'attività sessuale.

Secondo stime attendibili, le DE di vario grado insorgono nel 36-59% dei pazienti trattati con radioterapia a fasci esterni (RTE) per il CaP. L'eziopatogenesi delle DE dopo RTE è verosimilmente riconducibile ad un fenomeno assai complesso e multifattoriale, in cui probabilmente entrano in gioco danni neurologici, vascolari (sia venosi che arteriosi) nonché cause psicogene. Le strutture anatomiche potenzialmente coinvolte nell'eziopatogenesi della DE radio-indotta sono diverse (bulbo penieno, fasci neuro vascolari, crura, arterie pudende interne).

Al momento non ci sono evidenze che supportino in via definitiva la superiorità della chirurgia radicale sulla radioterapia a fasci esterni (RTE) o interstiziale (brachiterapia – BT) per il trattamento del CaP clinicamente localizzato. Per questo tutte le considerazioni inerenti la QoL dei pazienti trattati con intento radicale hanno assunto negli ultimi anni grande importanza.

I tentativi fino ad ora condotti di correlare in modo univoco l'insorgenza di DE dopo RTE con la dose erogata alle suddette strutture anatomiche, hanno dato risultati contraddittori. E' ipotizzabile che il mancato riscontro, in molti degli studi analizzati, di correlazioni statisticamente significative tra la dose erogata alle strutture sin qui menzionate ed il rischio di insorgenza di DE sia da attribuirsi, almeno in parte, alla natura retrospettiva e alla scarsa numerosità di tali serie, nonché alla ridotta qualità del dato dosimetrico (DVH) relativo alle suddette strutture. In particolare in molti pazienti la posizione del bulbo, in corrispondenza del bordo caudale del campo, introduce una incertezza significativa dovuta a possibili errori di posizionamento, anche piccoli. Studi retrospettivi e caratterizzati da modesta numerosità del campione potrebbero inoltre non aver tenuto adeguatamente conto del ruolo di alcuni fattori confondenti di riconosciuto impatto negativo sulla funzionalità erettile, quali il fisiologico incremento dell'incidenza delle DE con l'età (soprattutto dopo i 60 anni), il diabete, l'abuso di alcool, il tabagismo, l'obesità, i disturbi ostruttivi urinari e la deprivazione androgenica spesso associata alla radioterapia nel trattamento del carcinoma prostatico. Altrettanto importante risulta il ruolo di farmaci quali sildenafil (Viagra[®]), tadalafil (Cialis[®]) e vardenafil (Levitra[®]) di sempre più largo impiego nel trattamento delle disfunzioni erettili di varia eziopatogenesi e che si sono dimostrati in grado di ridurre significativamente l'incidenza e la severità della DE post-irradiazione. Di qui lo spunto di uno studio prospettico, multicentrico e osservazionale in grado di valutare, su un campione adeguato di pazienti, (idealmente \approx 500) se e quali correlazioni esistano tra dose alle strutture menzionate e l'insorgenza di disfunzione urinaria ed erettile (DUE). Il presente studio si propone di :

- indagare eventuali correlazioni tra variabili fisico-dosimetriche e cliniche e rischio di insorgenza di DE dopo RTE.
- Analizzare le correlazioni tra variabili fisico-dosimetriche, cliniche ed il rischio di insorgenza di disturbi urinari dopo RTE ed eventuali variazioni di testosterone nei soli pazienti ormono-naive, secondarie al trattamento radiante.

- Studiare l'impatto della RTE sulla QoL dei pazienti, con particolare riferimento a QoL generale, funzionalità urinaria ed erettile e rapporto di coppia. Tale obiettivo verrà perseguito mediante la consegna di questionari al Tempo 0 (arruolamento), a 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60 mesi e a fine RT.

In relazione all'ambito indagato verranno consegnati i seguenti questionari con richiesta di compilazione: qualità della vita in generale EORTC-QLQ-C30; Continenza urinaria International Symptoms Score (I-PSS) e International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form (ICIQ-SF); funzione erettile International Index of Erectile Function(IIEF).

Sono includibili in questo studio tutti i pazienti di età \geq 80 anni indipendentemente dal grado di conservazione della funzione erettile (vedi oltre) candidati a RTE per un CaP clinicamente localizzato.

Responsabile: Iotti Cinzia

Anno inizio: 2009

Durata: 5 anni

Parole chiave: Qualità della vita (QoL); Disfunzione urinaria ed erettile (DUE); Radioterapia a fasci esterni (RTE) e Carcinoma prostatico (CaP).

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

In corso la raccolta ed analisi dei questionari provenienti dai centri partecipanti.

Continua l'arruolamento pazienti il cui numero totale per tutti i Centri è attualmente 358 sui 600 previsti. Tale dettaglio continuerà ad essere riportato nell'Anagrafe della Ricerca della Regione Emilia Romagna (AReR), strumento che la Regione ha disegnato per supportare le attività di governance della ricerca di Aziende sanitarie e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) del Servizio Sanitario Regionale.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti:

Centro promotore Radioterapia Istituto San Raffaele (HSR) Milano.

Ospedale Bellaria, BO; Ospedale S. Anna CO; Villa Cecilia Hospital Cotignola;

Ist. Ospitalieri CR; Ospedale Ivrea – Ivrea; Ospedale .Manzoni LC; Policlinico Monza;

Istituto Gustave Russy Parigi; Istituto Humanitas Rozzano (MI) ;

Ospedale S. Chiara TN; Istituto Nazionale Tumori MI;

Ospedale Circolo VA; Ospedale UD;

Ospedale Gavazzeni BG; Karolinska Institute STOCCOLMA;

Fatebenefratelli Isola Tiberina RM; Ospedale Parini AO; IRCCS Candiolo (TO).

Progetto n. 23

Titolo: Percorso alla diagnosi di carcinoma dell'ovaio: studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico.

Descrizione:

La diagnosi di cancro ovarico è generalmente fatta negli stadi avanzati della malattia, per l'assenza dei metodi di screening e di sintomatologia aspecifica. La sintomatologia e le cause del ritardo diagnostico sono state oggetto di un limitato numero di studi. L'identificazione di potenziali cause del ritardo diagnostico potrebbero essere favorita dall'individuare gli eventi sentinella presenti nel percorso che porta la paziente alla diagnosi di cancro dell'ovaio.

Lo scopo di questo studio è di descrivere i sintomi ed il percorso diagnostico delle donne con cancro ovarico inviate alla prima chemioterapia; nello specifico si rileveranno:

1. la frequenza e la durata dei sintomi nei 12 mesi precedenti la diagnosi di cancro ovarico;
2. l'intervallo di tempo tra i tre eventi sentinella: la comparsa del primo sintomo persistente, la prima visita medica; la diagnosi del cancro ovarico.

Lo studio potrebbe aiutare ad identificare i sintomi che precedono la diagnosi del cancro dell'ovaio e l'identificazione delle potenziali cause del ritardo diagnostico.

Responsabile: Mandato Vincenzo Dario

Anno inizio: 2011

Durata: 24 mesi

Parole chiave: cancro ovarico, sintomi, diagnosi

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Arruolate 29 pazienti

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: Centro promotore Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli Fondazione Pascale (Dott S. Pignata), centri di ricerca italiani ed europei aderenti al gruppo Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO).

Progetto n. 24

Titolo: Studio osservazionale sul trattamento dei tumori ovarici borderline.

Descrizione:

Il presente studio intende creare un registro con annesso database per definire le modalità di diagnosi e trattamento delle pazienti con carcinoma ovarico borderline. I casi osservati in modo retrospettivo saranno quelli dei centri che aderiscono al Gruppo MITO. (Multicenter Italian Trials Ovarian cancer and gynecologic malignancies)

Lo scopo principale dello studio è quello di ottenere una fotografia del management nelle diverse strutture italiane di tale neoplasia con la possibilità di promuovere successive iniziative volte ad una migliore soddisfazione di bisogni clinici dell'utenza ed identificare utili linee di ricerca.

Obiettivi secondari sono i seguenti:

- la descrizione del tempo alla progressione e della sopravvivenza globale nelle diverse linee di trattamento, liberamente scelte dai centri partecipanti.
- la definizione di fattori condizionanti la prognosi
- la descrizione della prognosi nel sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia
- l'identificazione di fattori clinici ed istologici predittivi la risposta.

Ogni centro raccoglie riporta le informazioni relative alla stadiazione clinica, trattamento chirurgico e somministrazione della terapia.

Responsabile: Mandato Vincenzo Dario

Anno inizio: 2012

Durata: 60 mesi

Parole chiave: tumore ovarico border line, diagnosi, trattamento, follow up

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Arruolate 23 pazienti

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: Struttura Complessa di Oncologia Medica

Altri enti coinvolti: Promotore UOC Oncologia Ospedale S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli Isola Tiberina di Roma (Dr. Enrico Breda), altri centri di ricerca aderenti al gruppo Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO).

Progetto n. 25

Titolo: RIGHT3 (Research for the Identification of the most effective and hiGHly accepted clinical guidelines for the cancer Treatment).

Descrizione:

AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) a partire dal 2002 ha redatto e distribuito più di 20 Linee Guida secondo la metodologia del PNLG (PNLG-Manuale Metodologico Ed: ISS-ASSR 2002_www.pnlg.it). E' ormai opinione condivisa come l'utilizzo nella pratica clinica di Linee Guida sia influenzato da diversi fattori: individuali, sociali e organizzativi [Bero LA; Haynes B, 1998]. Alcuni interventi mirati all'implementazione delle Linee Guida (LG) nel contesto clinico, hanno mostrato che il coinvolgimento attivo dei clinici nel processo di monitoraggio e aggiornamento continuo di tali indicazioni migliorano l'aderenza alle raccomandazioni diagnostico-terapeutiche [Barazzoni F, 2002]. Sulla base di tali premesse e facendo seguito anche a iniziative promosse da istituzioni scientifiche di livello internazionale (vedi ASCO: *National Initiative on Cancer Care Quality, Quality Oncology Practice Initiative*) [Schneider EC, 2005; Neuss MN, 2005], il Direttivo AIOM attraverso il Working Group dedicato alle LG, con il supporto organizzativo e tecnicospaziale di MediData srl Studi e Ricerche, ha ideato e organizzato uno specifico programma, denominato RIGHT (*Research for the Identification of the most effective and hiGHly accepted clinical guidelines for the cancer Treatment*). Le finalità del progetto RIGHT si traducono nella necessità da parte degli estensori delle LG e in particolare del Direttivo AIOM di valutare, se e come, le LG sono utilizzate e seguite nella pratica clinica ed eventualmente quali siano le barriere che ostacolano l'aderenza alle stesse, ai fini del raggiungimento di un livello elevato di qualità delle cure. RIGHT si ispira al concetto di "clinical audit", in accordo ai criteri stabiliti dal NICE (National Institute of Clinical Excellence), secondo i quali un processo di miglioramento continuo nell'area della qualità delle cure può essere attuato solo attraverso un ciclo sottoposto a un regolare monitoraggio e aggiornamento delle LG (NICE. Oxford: Radcliffe Medical Press, 2002). Il programma RIGHT consiste, pertanto, nella redazione e disseminazione delle LG AIOM, nel loro monitoraggio costante, nella valutazione degli outcomes prodotti e nell'aggiornamento periodico in funzione non solo delle evidenze provenienti da Trials Clinici Randomizzati ma anche dei risultati ottenuti nel contesto della pratica clinica. Gli obiettivi del progetto RIGHT presuppongono la possibilità di confrontare i percorsi effettivi di diagnosi e cura con le LG costruite sulla base delle prove di efficacia. Questo confronto produrrà i seguenti potenziali benefici:

- sensibilizzazione anche di centri minori per la cura dei tumori,
- aggiornamento scientifico e confronto continuo con centri di "eccellenza" teso al
- miglioramento delle cure erogate in linea con le più avanzate evidenze cliniche;
- produzione di dati (costantemente aggiornati) sui reali percorsi diagnostico-terapeutici
- seguiti dai pazienti nei centri italiani per la cura dei tumori;
- promozione e valutazione di eventuali interventi formativi e graduale passaggio alla
- valutazione degli esiti clinici (attraverso l'estrapolazione di "indicatori di outcome").

Il programma RIGHT 3

AIOM, attraverso il Working Group LG, si pone come obiettivo l'applicazione del programma a tutte le Linee Guida AIOM e su tutto il territorio nazionale. Rientra in tale progetto l'applicazione del programma RIGHT alla Linea Guida sulle Neoplasie Polmonari aggiornata al 2009 che costituisce la valutazione dell'aderenza alle Linee Guida AIOM 2009 per il tumore polmonare di seguito esplicitata nelle fasi fondamentali che la compongono.

Lo studio prevede due fasi:

Fase PILOTA

La fase pilota è finalizzata alla valutazione della feasibility degli indicatori di processo utili ai fini del monitoraggio della Linea Guida sulle neoplasie polmonari. Per feasibility si intende la recuperabilità dei dati clinici necessari per la valutazione degli indicatori e l'effettiva esistenza dei casi clinici ai quali l'indicatore può essere applicato.

Fase ESTESA

La fase estesa è finalizzata alla valutazione dell'aderenza del processo di diagnosi e cura del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) alle Linee Guida sulle Neoplasie Polmonari diffuse dall'AIOM nel 2009. La descrizione del processo di diagnosi e cura sarà effettuata utilizzando un insieme di 14 indicatori definitivi e condivisi dall' Advisory Board dello studio RIGHT3.

Responsabile: Boni Corrado

Anno inizio: 2011

Durata: 24mesi

Parole chiave: NSCLC, linee guida, trattamento del cancro

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Durante l'intervallo temporale compreso tra gennaio e ottobre 2010 è avvenuta la prima visita del paziente presso la struttura di Oncologia. Nel periodo compreso tra aprile e maggio 2011 si è svolta la raccolta dati per la fase pilota dello studio. Nel periodo compreso tra settembre e novembre 2011 si è svolta la raccolta dati per la fase estesa dello studio presso tutti i centri coinvolti nel progetto.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: 50 centri soci AIOM

Progetto n. 26

Titolo: Correlazione tra spessore ecografico dell'endometrio e prevalenza del tumore endometriale nella donna in menopausa asintomatica

Descrizione:

Il cancro endometriale rappresenta il tumore ginecologico più diffuso. Nel mondo è al quarto posto fra i tumori più frequentemente diagnosticati nel sesso femminile, secondo le stime dell'AIRT (ASSOCIAZIONE ITALIANA REGISTRO TUMORI) ci sono 7.756 nuovi casi diagnosticati ogni anno in Italia. L'ecografia trans vaginale (ETV) è diventata, negli ultimi decenni, un valido supporto alla visita ginecologica. Uno dei segni ecografici più suggestivi di patologia endometriale è l'ispessimento endometriale. Il riscontro ecografico di un ispessimento endometriale deve essere sempre correlato alla sintomatologia della donna (presenza o meno di sanguinamento uterino anomalo), oltre che ai suoi fattori di rischio. In letteratura il cut-off di normalità dello spessore endometriale in donne in post-menopausa in assenza di terapia ormonale sostitutiva è 4-5mm. Quasi tutti gli studi sono concordi nel sostenere che in presenza di un sanguinamento uterino anomalo (AUB) in una donna in postmenopausa, il rischio di tumore endometriale in presenza di un endometrio inferiore a 4 mm è talmente basso da non richiedere un esame istologico dell'endometrio, quando invece lo spessore endometriale supera i 4 mm oppure l'endometrio non è adeguatamente visualizzato, è necessario l'esame istologico. La letteratura non è ugualmente concorde nello stabilire un cut-off di normalità dello spessore endometriale in donne in post-menopausa asintomatiche, cioè nello stabilire qual è il valore soglia dello spessore endometriale oltre il quale è richiesto l'esame istologico dell'endometrio per escludere la presenza di tumore o lesioni precancerose. Non ci sono studi prospettici che abbiano mai validato qual è il significato del riscontro di un endometrio "spesso" in una donna asintomatica. Uno studio tedesco del 1989 afferma che il rischio di tumore dell'endometrio in donne asintomatiche con uno spessore endometriale superiore a 8 mm è di 2,1%. Secondo uno studio di coorte del 2004 il rischio di tumore dell'endometrio in donne asintomatiche è circa 6,7% se lo spessore endometriale è superiore a 11mm, circa 0,002% se lo spessore endometriale è inferiore/uguale a 11mm.

Lo scopo di questo studio è quello di stabilire una relazione fra lo spessore endometriale ecografico ed il risultato della biopsia endometriale isteroscopica (patologia assente, patologia benigna, iperplasia con atipie, cancro). Inoltre, ci proponiamo di investigare altri aspetti molecolari e clinici del cancro dell'endometrio e del management delle pazienti. In particolare ci proponiamo di analizzare sulla base dell'esperienza clinica l'efficacia della chirurgia laparoscopica nel trattamento del tumore dell'endometrio a diversi stadi e dei modelli di assistenza offerti nell'ambito del trattamento del tumore dell'endometrio nella nostra provincia. Infine ci proponiamo di analizzare la correlazione fra alcune varianti polimorfiche in geni chiave nella biologia del tumore all'endometrio sull'outcome clinico delle pazienti.

Responsabile: La Sala Giovanni Battista

Anno 2010

Durata: 24 mesi

Parole chiave: ispessimento endometriale, biopsia endometriale, cancro endometriale, menopausa

Area interesse: Diagnostica

Tipologia progetto: Epidemiologica sperimentale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nel corso del 2012 abbiamo analizzato diversi aspetti del cancro dell'endometrio e abbiamo investigato come diversi parametri clinici (approccio chirurgico, trattamento etc.) e molecolari possano influire sul management delle pazienti. Per ciò che riguarda lo studio di correlazione fra lo spessore dell'endometrio e l'insorgenza del cancro all'endometrio abbiamo iniziato la raccolta e l'elaborazione dei dati che però sono state ritardate da alcuni problemi tecnici. Per ciò che riguarda gli aspetti clinici del cancro all'endometrio, abbiamo confrontato attraverso uno studio retrospettivo multicentrico, l'esito delle pazienti con tumore dell'endometrio sottoposte ad una chirurgia addominale con quello delle pazienti che hanno subito una chirurgia laparoscopica per determinare, l'efficacia della chirurgia laparoscopica nel trattamento di questi tumori, nella reale pratica clinica. I nostri dati confermano la sicurezza e la fattibilità dell'utilizzo della pratica laparoscopica in pazienti con tumore all'endometrio di primo grado ma evidenziano come questa tecnica abbia prestazioni non ottimali in pazienti con tumore all'endometrio in stadi più avanzati (1). Quindi, abbiamo analizzato la qualità del trattamento offerto alle pazienti affette da cancro dell'endometrio trattate nella provincia, sulla base del modello hub and spoke. (2). Infine abbiamo analizzato l'impatto di alcuni polimorfismi genici implicati nella biologia del tumore dell'endometrio. In particolare 11 polimorfismi in 4 geni coinvolti nel cancro all'endometrio sono stati analizzati e correlati con diversi parametri clinici delle pazienti. Particolare attenzione è stata data a quei fattori molecolari in grado di influenzare la sopravvivenza delle pazienti e la risposta alle terapie. I dati di questo studio sono in corso di elaborazione per la sottomissione. Sulla base della grande diversificazione dei temi trattati e dei dati ottenuti abbiamo ritenuto opportuno chiudere lo studio attuale e attivare nuovi progetti focalizzati su alcuni degli aspetti sopradescritti.

Pubblicazioni

1) Palomba S, Ghezzi F, Falbo A, Mandato VD, Annunziata G, Lucia E, Cromi A, Abrate M, La Sala GB, Giorda G, Zullo F, Franchi M. Laparoscopic versus abdominal approach to endometrial cancer: a 10-year retrospective multicenter analysis. Int J Gynecol Cancer. 2012 Mar;22(3):425-33.

2) 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 Jan;22(1):94-100.

Il progetto si è concluso nel corso del 2012.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: //

Progetto n. 27

Titolo: Studio osservazionale sul trattamento dei tumori ovarici borderline

Descrizione:

Il primo report in letteratura sull'esistenza di una tipologia di tumore ovarico a basso grado potenziale di malignità risale al 1929 ma è durante gli anni '50-'60 che alcuni gruppi di ricercatori americani ed europei descrissero per la prima volta un sottogruppo di tumori sierosi che, anche quando trattati in fase avanzata e sottotrattati, presentavano una prognosi significativamente migliore rispetto a quella della maggior parte dei tumori sierosi ovarici. A seguito di queste segnalazioni la federazione Internazionale di Ginecologia ed Ostetricia (FIGO) nel 1971 e successivamente l'Organizzazione Mondiale della sanità (WHO) nel 1977 considerarono queste neoplasie come un'entità nosologica a sé stante, definita "tumori borderline dell'ovaio" (TBO) o a basso potenziale di malignità (LMP) termine che definisce meglio questo gruppo di tumori ovarici dalle peculiari caratteristiche istopatologiche e con una prognosi sicuramente più favorevole rispetto ai carcinomi francamente maligni.

I TBO rappresentano il 10-20 % di tutte le neoplasie ovariche epiteliali e si manifestano clinicamente prevalentemente in età perimenopausale (40-57 anni) vale a dire circa 10 anni prima dell'età media nella quale si manifestano i tumori ovarici maligni.

In più dell' 80% dei casi il tumore viene diagnosticato alla stadio I quando la malattia è confinata all'ovaio.

Sebbene la maggior parte dei tumori borderline dell'ovaio guariscano completamente dopo la prima chirurgia, una piccola percentuale di pazienti sviluppano una recidiva di malattia e muoiono. Lo stadio e la presenza di eventuali impianti invasivi rappresentano i principali fattori prognostici dei TBO. Secondo i dati del Volume 26 del FIGO Annual Report (2006) la sopravvivenza a 5 anni è in funzione dello stadio ed è la seguente : IA= 95.4%, IB= 84.9%; IC= 91.5%; IIA=100%; IIB= dato non disponibile; IIC= 63.2%; IIIA= 71.9%; IIIB=65.9%; IIIC= 51.3%; IV= 12.1%

La strategia terapeutica dei tumori ovarici borderline è ancora oggetto di discussione soprattutto a causa della precisazione ancora controversa dei fattori prognostici.

Il trattamento elettivo dei TBO è rappresentato dalla chirurgia che, nella maggior parte dei casi, rimane anche un trattamento esclusivo nelle pazienti in post-menopausa o non interessate a preservare la capacità riproduttiva è indicata l'ovariosalpingectomia bilaterale con l'isterectomia totale e stadiazione anatomo-chirurgica comprendente washing peritoneale, omentectomia infracolica, biopsie peritoneali

Una stadiazione accurata ha un valore specificatamente prognostico in quanto il tasso di recidiva è correlato allo stadio di malattia, mentre non sembrerebbe avere un valore terapeutico. Recenti studi hanno sottolineato come solo nel 12-29% dei casi la stadiazione chirurgica venga effettuata correttamente; una corretta stadiazione permette di riclassificare ad uno stadio superiore oltre il 20% delle pazienti con tumore apparentemente localizzato all'ovaio. In circa il 10% dei casi la diagnosi di TBO posta intraoperatoriamente viene trasformata dall'esame istologico definitivo in tumore ovarico maligno.

La necessità o meno di effettuare trattamento chemioterapico adiuvante dopo chirurgia nelle paziente con TBO avanzato, indipendentemente dal residuo tumore dopo la chirurgia, è un argomento molto dibattuto. Nelle pazienti accuratamente stadiate, in assenza d'impianti peritoneali invasivi la letteratura medica è abbastanza concorde nel non consigliare un trattamento adiuvante; mentre nelle pazienti con impianti invasivi deve essere presa in considerazione una chemioterapia a base di platino.

Barakat et al. non hanno rilevato alcuna differenza in termini di sopravvivenza tra un gruppo di pazienti con TBO avanzato sottoposto a chemioterapia adiuvante rispetto ad un gruppo di controllo non sottoposto a

chemioterapia dopo 64 mesi di follow up. La relativa inefficacia della terapia citostatica nella terapia di queste neoplasie è legata alla bassa percentuale di cellule in attiva replicazione che caratterizza questa neoplasia.

Il presente studio è osservazionale retrospettivo, non può essere concepito come prospettico in quanto le recidive possono insorgere anche dopo 10 anni dalla diagnosi, e intende creare un registro con annesso database per definire le modalità di diagnosi e trattamento delle pazienti con carcinoma ovarico borderline.

Responsabile: Asensio Sierra Nuria Maria

Anno inizio: 2011

Durata: 36 mesi

Parole chiave: tumore ovarico borderline, studio retrospettivo, studio osservazionale.

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nell'anno 2012 si è proseguito con l'arruolamento della casistica e la raccolta dei dati. Non è possibile eseguire nessuna analisi statistica significativa in relazione agli endpoint dello studio fino al raggiungimento dell'accrual totale previsto dallo studio.

Continua l'arruolamento dei pazienti nello studio. Tale dettaglio continuerà ad essere riportato nell'Anagrafe della Ricerca della Regione Emilia Romagna (AReR), strumento che la Regione ha disegnato per supportare le attività di governance della ricerca di Aziende sanitarie e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) del Servizio Sanitario Regionale.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: S.C. Ginecologia

Altri enti coinvolti: dei centri che aderiscono al Gruppo MITO.(Multicenter Italian Trials Ovarian cancer and gynecologic malignancies).

Progetto n. 28

Title: Valutazione retrospettiva dell'incidenza e dei fattori di rischio di eventi trombotici in pazienti con Piastrinopenia Immune Primaria.

Descrizione:

Alcuni studi clinici condotti negli ultimi anni hanno dimostrato che i pazienti affetti da trombocitopenia immune primaria hanno un aumentato rischio trombotico (5.3/1000 persone/anno nei pazienti con ITP contro 2.04/1000 persone/anno nei pazienti sani). In realtà la popolazione in esame in questi studi era molto varia per cui ancora ad oggi non è ben noto quali caratteristiche della malattia, escluso splenectomia e presenza di anticorpi LAC o antifosfolipidi, possono correlare con un maggiore rischio trombotico. È noto che i farmaci trombopoietina- mimetici possono aumentare l'incidenza di eventi trombotici ma l'impatto delle altre terapie su questo aspetto clinico non è mai stato indagato.

Obiettivo Primario:

Valutare l'incidenza di eventi trombotici nei pazienti con ITP primitiva

Obiettivi Secondari:

- individuare i fattori di rischio associati a complicanze trombotiche
- descrivere come avviene la gestione delle trombosi nella ITP
- descrivere l'outcome dei pazienti ITP con complicanze trombotiche

Ad oggi i dati di incidenza di eventi trombotici in questa classe di pazienti non sono uniformi, così come non sono note le manifestazioni di patologia associate ad un aumentato rischio trombotico. Un'approfondita conoscenza dell'associazione tra caratteristiche cliniche della patologia ed eventi trombotici permetterà una migliore gestione del paziente, in relazione ai suoi fattori di rischio.

Responsabile: Tieghi Alessia

Anno inizio: 2011

Durata: 60 mesi

Parole chiave: Trombocitopenia Immune Primitiva, Eventi trombotici, Fattori di rischio

Area interesse: Prevenzione

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: //

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nell'anno 2012 si è proseguito con l'arruolamento della casistica e la raccolta dei dati. Non è possibile eseguire nessuna analisi statistica significativa in relazione agli endpoint dello studio fino al raggiungimento dell'accrual totale previsto dallo studio.

Continua arruolamento dei pazienti nello studio. Tale dettaglio continuerà ad essere riportato nell'Anagrafe della Ricerca della Regione Emilia Romagna (AReR), strumento che la Regione ha disegnato per supportare

le attività di governance della ricerca di Aziende sanitarie e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) del Servizio Sanitario Regionale.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: GIMEMA (Gruppo Malattie Ematologiche dell'Adulto)

Progetto n. 29

Titolo: Raccolta prospettica di dati di possibile significato prognostico in pazienti con Linfoma Indolente Non Follicolare.

Descrizione:

Molti studi, nei pazienti con linfoma, sono rivolti alla valutazione della prognosi dei pazienti. E' stato osservato che molti fattori clinici e biologici sono correlati con l'outcome dei pazienti e la combinazione di questi parametri ha permesso di identificare, nei vari sottotipi istologici di linfoma, degli score prognostici utilizzati alla diagnosi per definire la prognosi e quindi, in ultima analisi, la scelta terapeutica. Esempi di score prognostici sono International Prognostic Index (IPI) per i linfomi aggressivi oppure il Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) per i linfomi follicolari. L'IPI è stato in passato applicato, in maniera inappropriata, anche ai linfomi indolenti generando informazioni discordanti; pertanto si è resa necessaria l'elaborazione di uno score specifico per i linfomi indolenti, categoria eterogenea di linfomi che comprende diversi istotipi (linfoma a piccoli linfociti, linfoma della zona marginale nodale e splenico, linfoma linfoplasmacitico) caratterizzati appunto da un andamento clinico indolente, da una simile strategia terapeutica e da una lunga sopravvivenza dei pazienti. Un subset di pazienti con linfoma indolente non follicolare senza criteri di malattia attiva, non è candidabile al trattamento chemioterapico all'esordio di malattia, il quale viene invece riservato alla progressione della stessa (watch and wait). I pazienti in stadio avanzato di malattia invece sono comunemente trattati con chemioterapia sistemica (agenti alchilanti o moderni schemi di chemio immunoterapia). Soprattutto in questo gruppo di pazienti candidabili al trattamento sarebbe necessario individuare uno score prognostico in grado di facilitare la scelta del regime terapeutico sulla base del gruppo di rischio individuato. Considerando i limiti della raccolta retrospettiva di dati (bias di selezione dei pazienti, non completezza dei dati, mancanza di omogenei e definiti criteri per la definizione di malattia attiva, introduzione recente di nuovi farmaci), questo progetto si propone di valutare prospetticamente una numerosa casistica di pazienti con linfoma indolente non follicolare e di raccogliere un esaustivo set di dati clinici e biologici, sulla base dei quali sarà eventualmente possibile costruire un nuovo indice prognostico. L'end-point primario dello studio è la progressione libera da malattia a 5 anni per il sottogruppo di pazienti trattati mentre gli endpoint secondari sono la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni nei pazienti non trattati, la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da eventi, il tasso di remissioni alla terapia di prima linea e a quelle successive nonché raccolta di informazioni epidemiologiche.

Responsabile: Francesco Merli

Anno inizio: 2011

Durata: 60 mesi

Parole chiave: Linfoma Non hodgkin Indolente non follicolare, criteri di malattia attiva, score prognostico

Area interesse: Descrittiva

Tipologia progetto: Epidemiologica osservazionale

Cofinanziatori: Fondazione Italiana Linfomi-Onlus (proponente no profit dello studio)

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Nell'anno 2012 si è proseguito con l'arruolamento della casistica e la raccolta dei dati. Non è possibile eseguire nessuna analisi statistica significativa in relazione agli endpoint fino al raggiungimento dell'accrual totale previsto dallo studio.

Nel 2013 si prevede di continuare nella fase di arruolamento dei pazienti essendo lo studio ancora in corso; tale dettaglio continuerà ad essere riportato nell'Anagrafe della Ricerca della Regione Emilia Romagna (AReR), strumento che la Regione ha disegnato per supportare le attività di governance della ricerca di Aziende sanitarie e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) del Servizio Sanitario Regionale.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte: //

Altri enti coinvolti: Fondazione Italiana Linfomi-Onlus (proponente no profit dello studio)

Progetto n. 30

Titolo: Ruolo di Clusterina nella risposta di linfociti B e cellule di linfoma non-Hodgkin al trattamento con Rituximab

Descrizione: Il Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico anti-CD20 utilizzato nel trattamento dei linfomi Non-Hodgkin a cellule B, in combinazione con la polichemioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisone). Gli effetti antitumorali mediati da Rituximab includono citotossicità anticorpo-dipendente (ADCC) e complemento-dipendente (CDC), inibizione della crescita ed apoptosi. Rituximab inibisce diversi pathways di sopravvivenza cellulare, in particolar modo a livello della proteina antiapoptotica Bcl-2.

Clusterina (CLU) è una glicoproteina ubiquitaria coinvolta sia in processi fisiologici come il trasporto di lipidi nel siero, la regolazione del complemento, la risposta immunitaria e l'apoptosi, sia in contesti patologici come l'Alzheimer ed il cancro. CLU possiede diverse isoforme trascrizionali (che condividono la sequenza dall'esone 2 al 9 ma sono caratterizzate dall'aver l'esone 1 in comune) ed almeno 2 forme proteiche: un precursore citoplasmatico di circa 60 kDa che in seguito a modifiche post-traduzionali viene secreto all'esterno della cellula ed una forma troncata a localizzazione nucleare (50-55 kDa) prodotta solo in particolari condizioni. A tutt'oggi non è stato raggiunto un accordo comune nella comunità scientifica sul fatto che CLU possa funzionare come una proteina oncosoppressore piuttosto che come un promotore della trasformazione neoplastica o della progressione tumorale.

Sono inoltre limitate le conoscenze disponibili sul ruolo di CLU nei tumori del sistema emolinfopoietico. I dati disponibili in letteratura riguardano i linfomi anaplastico a grandi cellule, la micosi fungoide ed i linfomi di Hodgkin.

Le scarse informazioni che riguardano specificamente Rituximab e CLU sono rappresentate da uno studio svolto su cinque pazienti affetti da diversi tipi di linfoma Non-Hodgkin leucemizzati. In questa ricerca è emerso un aumento significativo dell'espressione di CLU in seguito al trattamento combinato con Rituximab e differenti chemioterapici.

Nel complesso queste evidenze sperimentali costituiscono il razionale scientifico del progetto che consiste nel verificare e caratterizzare il ruolo di Clusterina nella risposta al trattamento con Rituximab sia nella linea cellulare di linfoma non-Hodgkin Toledo che in un modello non patologico rappresentato da linfociti B purificati da sangue periferico di donatori sani.

Responsabile: Raffaele Frazzi

Anno di inizio: 2012

Durata: 24 mesi

Parole chiave: Clusterina, Rituximab, linfoma non-Hodgkin

Area di interesse: Descrittiva

Tipologia di progetto: Preclinico

Cofinanziatori: Gr.A.D.E. onlus

Risultati e prodotti conseguiti nel corso del 2012:

Dopo aver confermato che la linea Toledo esprimesse il CD20, sono stati analizzati gli effetti di Rituximab e del chemioterapico doxorubicina sulla proliferazione. La proliferazione e la vitalità di queste cellule non sono compromesse dal trattamento con Rituximab nemmeno in presenza di alte concentrazioni dell'anticorpo (100 μ g/ml) suggerendo che questa linea cellulare sia resistente al Rituximab. Il trattamento con doxorubicina 1 μ M provoca invece una marcata inibizione della crescita inducendo apoptosi e necrosi. In condizioni basali la linea Toledo esprime bassi livelli della forma proteica di CLU da 60 kDa. La forma da 60 kDa viene fortemente up-regolata da doxorubicina ed in misura minore anche da Rituximab. L'analisi tramite real-time PCR ha dimostrato che l'unico trascritto presente in queste cellule è l'isoforma CLU2, la quale è espressa a bassi livelli in condizioni basali ed è up-regolata in modo significativo in seguito al trattamento con doxorubicina. L'immunofluorescenza ha evidenziato che nelle cellule cresciute in condizioni standard CLU si localizza prevalentemente a livello del citoplasma delle cellule. In seguito al trattamento con Rituximab CLU mantiene una localizzazione citoplasmatica mentre la proteina si localizza a livello nucleare in seguito al trattamento con doxorubicina. E' stato interessante notare come l'espressione e la localizzazione della proteina antiapoptotica p53 mostra lo stesso comportamento osservato per CLU. La vitalità di linfociti B purificati da sangue periferico di 4 donatori sani è ridotta in modo dose-specifico dal trattamento con Rituximab 10 e 100 μ g/ml (39.7 e 44 % rispettivamente). Queste cellule esprimono livelli basali apprezzabili di CLU 60 kDa ed in seguito al trattamento con Rituximab, ma non con doxorubicina, producono un'ulteriore forma proteica di circa 55 kDa. Inoltre linfociti B trattati con Rituximab mostrano una down-regolazione della proteina anti-apoptotica Bcl-2, la quale è presente ad alti livelli in Toledo e la cui espressione non è modulata in risposta al Rituximab.

Posters presentati:

- Coletta M, Frazzi R, Rizzi F, Bettuzzi S, Lasagni D, Baricchi R, Casali B, Merli F (2012). **Clusterin expression and localization are affected by Rituximab and doxorubicin treatment in Non-Hodgkin lymphoma cells and B lymphocytes.** 54th ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting and Exposition: Atlanta, GA, USA, December 8-11 2012.
- Coletta M, Frazzi R, Lasagni D, Baricchi R, Casali B, Merli F (2012). **Rituximab-treated B lymphocytes and Non-Hodgkin lymphoma cells feature a distinct Clusterin expression profile.** *Haematol-Hematol. J.* 97 (s2) S91-92. XII Congress of the Italian Society of Experimental Hematology: Rome, October 17-19, 2012

1 articolo originale è attualmente in preparazione per la sottomissione ad una rivista internazionale peer-reviewed.

Linea di ricerca: Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Altre strutture dell'istituto coinvolte:

- S.S. Laboratorio di Biologia Molecolare
- S.C. Medicina Trasfusionale

Ricercatori: Dr.ssa Coletta Mariangela, Dr. Francesco Merli, Dr.ssa Daniela Lasagni

Altri enti coinvolti:

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