

RAPPORTO SCIENTIFICO 2022-2023

**ISTITUTO TUMORI
GIOVANNI PAOLO II - IRCCS**



CONTENUTI

Introduzione	02
Attività scientifica	04
Eventi principali	07
Linee di ricerca istituzionali 2022-2024	12
Progetti vinti e reti in corso	62
Studi clinici selezionati	101



INTRODUZIONE

L'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, si occupa di diagnosi, cura e ricerca in ambito oncologico. L'Istituto Tumori di Bari è integrato nel SSR, il servizio sanitario regionale, come centro di riferimento oncologico regionale con il compito di garantire l'assistenza e la ricerca in campo oncologico e di coordinare le funzioni di ricerca e cura, anche attraverso la definizione di percorsi diagnostici e terapeutici assistenziali per le patologie oncologiche, monitorandone l'efficacia e provvedendo al loro aggiornamento.

In particolare, l'Istituto svolge attività di ricerca clinica e traslazionale nel campo biomedico e in quello dell'organizzazione e gestione dei servizi sanitari. Tutte le unità operative dell'Istituto svolgono attività di ricerca sia attraverso progetti istituzionali interni che attraverso progetti finanziati da soggetti esterni (Ministero della Salute, Regione Puglia, Enti di beneficenza, ecc.)

In particolare, l'Istituto svolge sia attività di ricerca corrente, ricerca scientifica autonoma degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico nel loro ambito di riconoscimento diretta allo sviluppo delle conoscenze nel campo della biomedicina e della sanità pubblica, sia attività di ricerca finalizzata, attraverso progetti specifici e diretti al raggiungimento di particolari e prioritari obiettivi, biomedici e sanitari, individuati dal Piano Sanitario Regionale e dal Piano Sanitario Nazionale.

Le linee su cui si basa l'attività di ricerca corrente sono definite e approvate dal Ministero della Salute ogni tre anni. La ricerca finalizzata, invece, si sviluppa attraverso la partecipazione a specifici bandi regionali, nazionali e internazionali promossi da enti e istituzioni pubbliche o private e anche attraverso la realizzazione di ricerche sponsorizzate. In un periodo storico in cui l'oncologia sta vivendo un momento di grande innovazione dato dallo sviluppo di nuove opportunità terapeutiche associate a nuove possibilità diagnostiche, sono di fondamentale importanza gli interventi finanziati dal nostro Paese e finalizzati a migliorare e ottimizzare il percorso di cura del paziente oncologico. Tutti questi interventi prevedono il potenziamento della ricerca oncologica attraverso lo sviluppo di nuove procedure e modelli innovativi, tra cui la medicina personalizzata, nelle aree della prevenzione, della diagnosi e del trattamento. Inoltre, tutti questi progetti prevedono la formazione di reti di ricerca più o meno ampie per la condivisione di risorse e competenze.

Il 2022 è stato l'anno di avvio del triennio di Ricerca Corrente 2022-2024, caratterizzato quindi dalla definizione di nuove linee di ricerca che avrebbero orientato l'Istituto verso la ricerca clinica e traslazionale globale di allora. Dal punto di vista della ricerca finalizzata e traslazionale, inoltre, il 2022 è stato caratterizzato dall'opportunità di partecipare ai nuovi bandi ministeriali di Ricerca Finalizzata e di accedere ai fondi PNRR finalizzati al potenziamento del settore della ricerca biomedica del Sistema Sanitario Nazionale, sfruttando la collaborazione con i programmi di ricerca del Ministero dell'Università e della Ricerca (MUR) e i programmi di trasferimento tecnologico del Ministero dello Sviluppo Economico (MISE).

Breve storia dell'Istituto

L'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, si trova nello storico edificio di epoca fascista dell'ospedale "Domenico Cotugno", un sanatorio dedicato ai malati di tubercolosi, inaugurato nel 1939, come indica la data in numeri romani all'ingresso dell'Istituto.

L'edificio, conosciuto in città anche con il nome di "il lazzeretto", per la presenza di pazienti altamente infettivi, era stato costruito in un'area allora periferica. Ha mantenuto questa funzione fino alla metà degli anni Sessanta, per poi cambiare gradualmente destinazione e vocazione. Nel 1976, il presidente della Regione Puglia lo dichiara Ospedale Provinciale Specializzato in Oncologia. Nel 1985, un decreto interministeriale lo trasforma in Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.

Oggi l'Istituto è un IRCCS, ente giuridico di diritto pubblico, di rilevanza nazionale, non trasformato in fondazione, confermato con decreto ministeriale nel 2006 nella specializzazione della disciplina oncologica. Nel 2010 l'Istituto ha iniziato il processo di verifica per essere accreditato come centro di eccellenza dedicato all'Oncologia secondo i criteri internazionali. Dopo una visita della Commissione Internazionale dell'Organizzazione Europea degli Istituti del Cancro (OECI) nell'ottobre 2014, l'Istituto è stato accreditato a livello internazionale come "Clinical Cancer Center" e ha ricevuto la certificazione in occasione dell'Assemblea Generale dell'OECI nel giugno 2015.

Missione, obiettivi e valori

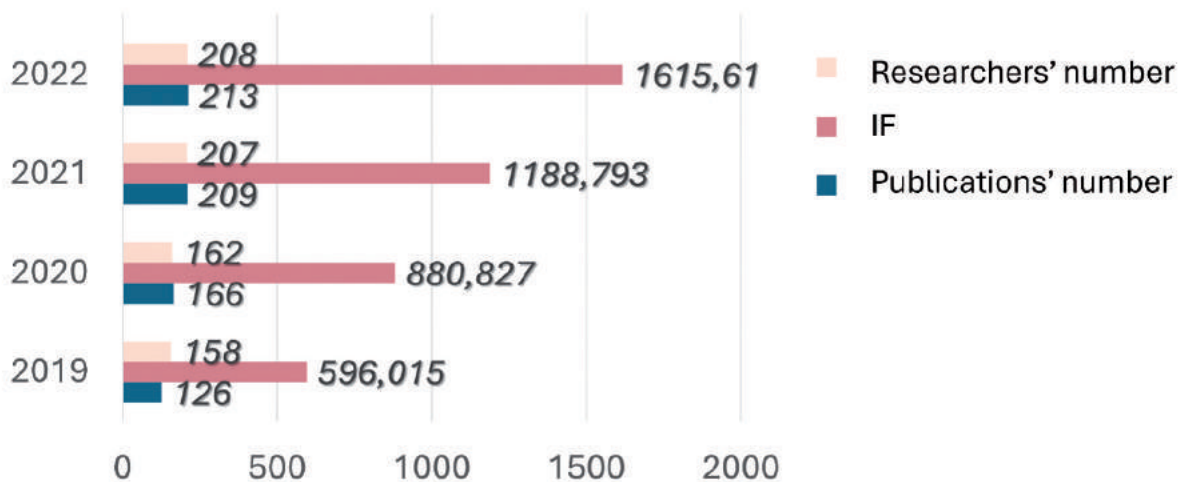
L'Istituto persegue obiettivi relativi a:

- La diagnosi e il trattamento del cancro attraverso l'applicazione di metodi e protocolli diagnostici e terapeutici sempre più avanzati e riconosciuti a livello internazionale;
- La ricerca nel campo del cancro mira a una maggiore comprensione degli aspetti biologici e al continuo miglioramento dei sistemi di diagnosi e trattamento;
- Informazione del pubblico su tutte le questioni relative al cancro e formazione continua di tutto il personale dell'Istituto.

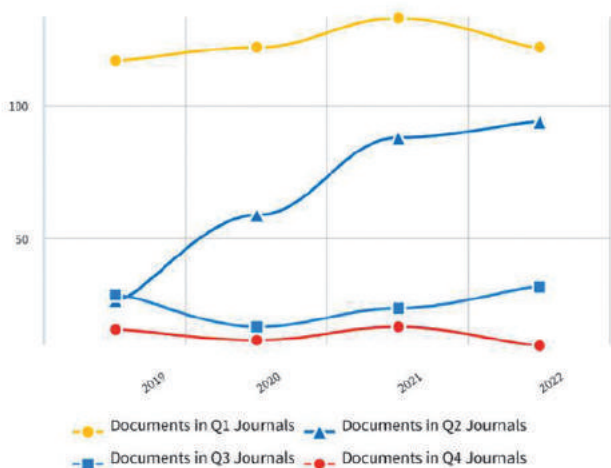
L'Istituto opera in tre aree: clinica, ricerca e formazione. La sua missione è raggiungere e mantenere livelli di eccellenza nella prevenzione dei tumori e nella diagnosi, cura e riabilitazione delle persone affette da malattie neoplastiche, privilegiando la ricerca nelle aree dell'epidemiologia, dell'eziologia, della trasformazione e progressione neoplastica e delle terapie sperimentali. Le attività dell'Istituto sono svolte curando costantemente i principi di centralità della persona, efficacia dell'offerta assistenziale ed efficienza dei processi organizzativi. L'obiettivo strategico primario è il potenziamento della ricerca traslazionale finalizzata al miglioramento della diagnosi e del trattamento in campo oncologico, con l'intento di promuovere la sinergia tra ricerca clinica e di base e di operare per un trasferimento efficiente e tempestivo delle conoscenze al letto del paziente.

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

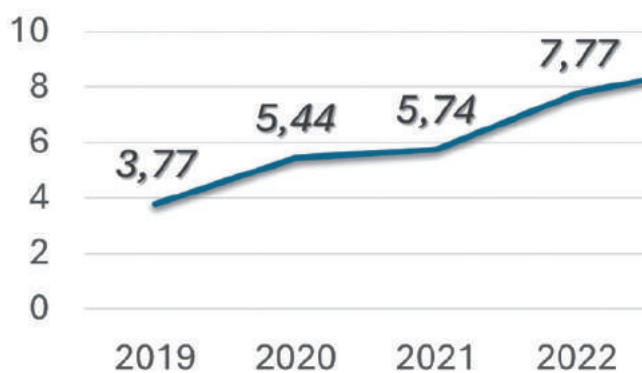
PUBBLICAZIONI



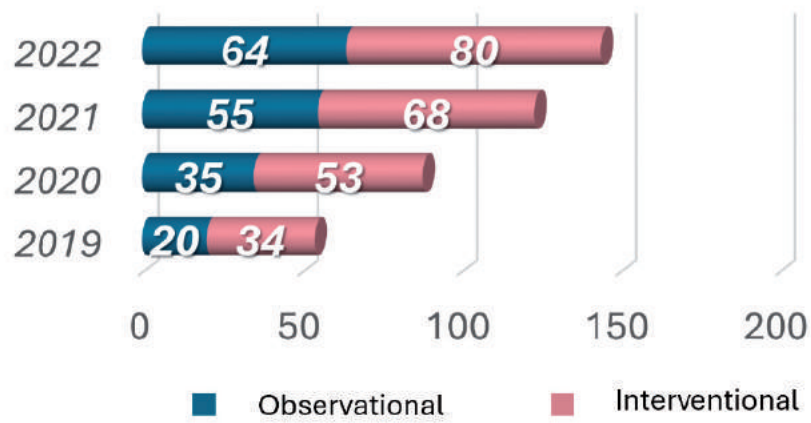
Quartile placement



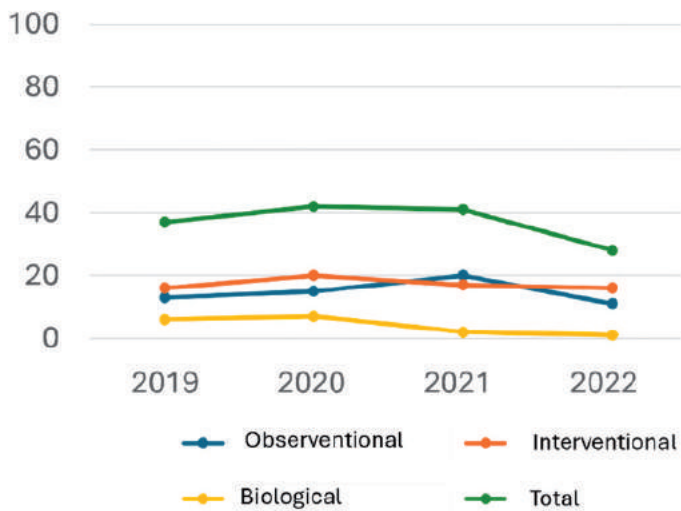
Average IF per researcher



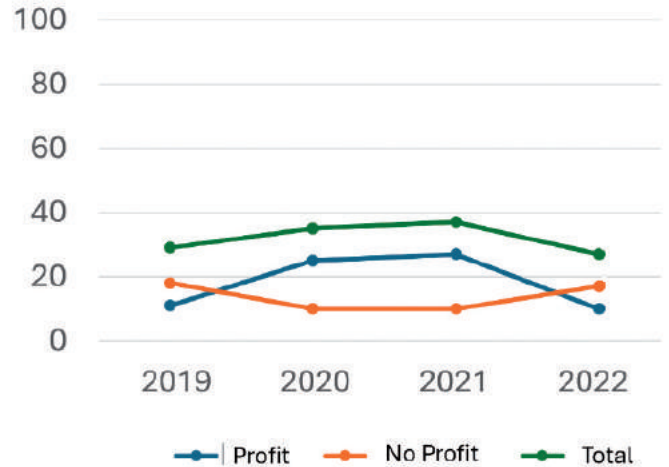
STUDI CLINICI



No. activated clinical trials by type

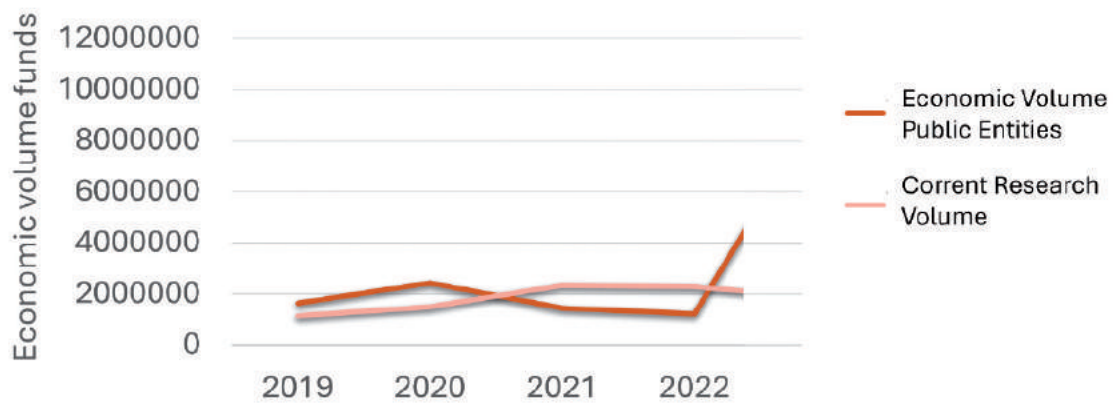


No. activated clinical trials by sponsor profile



FINANZIAMENTO

Economic Volume Public Entities



Economic Volume Private Entities



EVENTI PRINCIPALI

L'Istituto Oncologico si pone come pilastro di eccellenza nel campo della ricerca e della cura del cancro, distinguendosi per l'impegno nel promuovere e partecipare attivamente a eventi di portata nazionale e internazionale. Fondato sull'innovazione scientifica e sulla proficua collaborazione con le istituzioni più importanti, l'Istituto ha raggiunto un'influenza significativa nel panorama oncologico.

Oltre a offrire cure di altissimo livello ai pazienti affetti da neoplasie, l'Istituto si impegna con entusiasmo ad aprire le porte alla condivisione di esperienze e conoscenze con la comunità scientifica mondiale. L'organizzazione e la partecipazione a grandi eventi rappresentano quindi delle pietre miliari nel percorso dell'Istituto, contribuendo in modo tangibile all'avanzamento della ricerca oncologica e alla diffusione delle migliori pratiche nel trattamento del cancro.

La partecipazione di luminari nel campo dell'oncologia, insieme a rappresentanti istituzionali e di prestigiose organizzazioni internazionali, conferisce agli eventi promossi dall'Istituto un'importanza e un prestigio senza pari. Questi incontri costituiscono un terreno fertile per lo scambio di idee e l'instaurazione di fruttuose collaborazioni, consolidando ulteriormente la posizione di leadership dell'Istituto nell'arena oncologica mondiale. Di seguito sono elencati gli eventi a cui l'Istituto ha partecipato o che ha sponsorizzato:



Eventi culturali e artistici

- Premio letterario “L'incanto della bellezza”, in collaborazione con APS Bottega del Sorriso
- Progetto fotografico e mostra “Re-shoot”, in collaborazione con il fotografo Alessandro Matassa
- Presentazione del volume “Farmaci e altre verità”, raccolta di poesie di Silvia Costanzo



- Documentario “Unfiltered”, realizzato dall’Accademia di Belle Arti di Roma, sul tema della lotta al cancro al polmone
- Serie di concerti con “Le eccellenze del conservatorio Niccolò Piccinni” di Bari
- Intitolazione della sala conferenze a Massimo Tommasino, ex direttore scientifico dell’Istituto
- Cerimonia di consegna di una donazione di 50 mila euro da parte della Banca d’Italia
- “Oncologia della comunicazione, la lezione di Alessio Viola”. Corso di formazione per giornalisti, a cura dell’Ordine dei Giornalisti di Puglia
- Presentazione del volume “Aldo Moro: la verità negata”, di Gero Grassi

Raccolta fondi, serate di beneficenza

- Race for the Cure Bari, anno 2022.
Partecipazione con squadra podistica, stand informativi e conferenze
- Race for the Cure Bari, anno 2023.
Partecipazione con squadra podistica, stand informativi e conferenze
- Insieme per l’oncologia, 2022.
Serata di beneficenza a cura del Centro Italiano Femminile Provincia di Bari
- Insieme per l’oncologia, 2023.
Serata di beneficenza a cura del Centro Italiano Femminile Provincia di Bari



Giornata di apertura e controlli gratuiti per i pazienti

- Open Weekend Cancro alla Prostata di Onda, anno 2022, realizzato in collaborazione con Fondazione ONDA, Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna e di Genere
- Open Day sui tumori ginecologici, anno 2022, in collaborazione con ACTO Puglia
- Mese del benessere psicologico, anno 2022, a cura del servizio di psico-oncologia
- RISP, programma nazionale di screening polmonare per fumatori ed ex fumatori
- Giornata mondiale della trombosi, anno 2022, evento realizzato in collaborazione con Anmco
- Visite urologiche gratuite in occasione della Festa del Papà, anno 2023
- Open Week delle Malattie Cardiovascolari, anno 2023, realizzato in collaborazione con Fondazione ONDA, Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna e di Genere
- Mese del benessere psicologico, anno 2023, per servizio di psico-oncologia
- Giornata mondiale della trombosi, anno 2023, evento realizzato in collaborazione con Anmco
- “Menopausa. Tutto quello che avete sempre voluto sapere e non avete mai osato chiedere”. Incontro aperto sulla menopausa precoce, anno 2023, a cura del servizio di psico-oncologia
- Esami radiologici gratuiti per le lavoratrici della zona industriale di Bari, anno 2023, evento realizzato in collaborazione con "Una stanza per un sorriso Odv".
- Corso di formazione per i pazienti sulla gestione dei PICC, anno 2023

Iniziative di oncologia estetica e benessere psicofisico

- Trucco per sentirsi meglio, anno 2022-2023, varie date. Sessioni di trucco, parrucchiere e trucco correttivo realizzate in collaborazione con associazioni locali.
- Progetto “Cancro ma non paura. Incontri con nutrizionisti e psicologi”, a cura di APS Bottega del Sorriso, anno 2023
- Progetto AMAti - Attività Motoria Adattata, per pazienti con tumore al polmone, realizzato in collaborazione con Walce Onlus, anno 2023
- Progetto “Passi vitali. Nordic walking e yoga” per pazienti in trattamento, anno 2023
- Firma del protocollo con la società sportiva Angiulli per l’attività fisica dei pazienti oncologici e per uno stile di vita sano per tutti.



Altre iniziative

- Piano di Spostamento Casa-Lavoro del Comune di Bari.
- Premio Start CUP per l’innovazione, organizzato da ARTI in collaborazione con la Regione Puglia, Edizione 2022
- Premio Start CUP per l’Innovazione, organizzato da ARTI in collaborazione con la Regione Puglia, Edizione 2023

Divulgazione scientifica Eventi di sensibilizzazione ed educazione dei pazienti

- Ricerca scientifica, “ritiro” di tre giorni per i ricercatori del nostro Istituto, anno 2022.
- Notte europea dei ricercatori, edizione 2022
- Oltre la disfagia, giornata di formazione e sensibilizzazione, anno 2022.
- CTPO con il Polo Scolastico Sylos-Fiore di Terlizzi, anno 2022
- Alimentazione dei pazienti con tumore del colon-retto. Approfondimento a cura dell’Ass. Gabriel OdV, anno 2022



- Approfondimento sulla cura del paziente oncologico. Progetto Bridge The gap, di Isheo e La lampada di Aladino, anno 2023
- Colmare il divario. Aprile 2023
- Notte europea della ricerca, anno 2023
- ERN 2023/Politecnico
- Conferenza di presentazione del dispositivo “Breath Analysis”, anno 2023
- Conferenza sul ruolo delle associazioni di pazienti nelle reti oncologiche regionali.

Conferenze ECM

- Cancro al seno, quali sono le novità dell’American Society of Clinical Oncology 2022?
- Giornata oncologica - Valencia - giugno 2022
- Conferenza mondiale sul cancro del polmone, Vienna, 2022
- L'evoluzione della radioprotezione, anno 2022
- Sesta Conferenza di Oncologia Polmonare, anno 2022
- “Nuove strategie per la valutazione e la riduzione del rischio nelle neoplasie della sfera femminile”, anno 2022
- Forum sulla gestione del rischio in sanità. Anno 2022
- “Innovazioni terapeutiche in oncologia”, anno 2022
- Pillole di Cardioncologia, anno 2022
- 43a Riunione EORTC-PAMM,
- Tumori rari, sfide e opportunità, anno 2023
- Responsabilità del medico e della struttura sanitaria alla luce della legge. Anno 2023
- Conferenza EACR-OECI, anno 2023
- Comitato Unico di Garanzia 2023
- Scheda tumori molecolari. Aggiornamento e ottimizzazione. Anno 2023
- Nuove frontiere nel cancro gastrico metastatico. Anno 2023
- “Mezzi di contrasto in radiodiagnostica: miti e realtà”. Anno 2023
- “Il ruolo dei mass media nella prevenzione e nella lotta contro il cancro” organizzato dall’Associazione Gabriel OdV, Anno per l’Umanizzazione delle Cure in Oncologia. Giugno 2023
- Congresso Europeo di Oncologia OECI, Anno 2023
- Oncofertilità. Anno 2023.
- Cardioncologia Anno 2023.



- Tumori uro-ginecologici. Confronto e discussione sulle nuove terapie, sulle opportunità di trattamento, sulla ricerca e sulle politiche da adottare. Anno 2023.
- 7° Forum Mediterraneo sulla Sanità 2023.
- Riunione annuale ACC 2023 - Genova, Italia
- Reti di cura per il cancro al seno: il ruolo dell'Istituto dei tumori nell'assistenza alle pazienti. Anno 2023
- Gestione perioperatoria in oncologia ginecologica. Anno 2023
- "Argomenti di oncologia femminile", novembre 2023.
- 2° Simposio di Anatomia Patologica "I progressi della ricerca sul cancro", Anno 2023
- 7ª Conferenza di oncologia polmonare. Dalla prevenzione al trattamento della malattia avanzata. Anno 2023.
- Gestione del rischio nell'assistenza sanitaria. Novembre 2023.
- Tumori correlati a BRCA

Premi e riconoscimenti ottenuti dai ricercatori

- Maggio 2023. Associazione Italiana di Ingegneria Clinica. "Artificial Intelligence for the Prediction of Lymph Node Status in Clinically Negative Breast Cancer Patients", presentato da Raffaella Massafra - fisico medico presso l'IRCCS Giovanni Paolo II di Bari è risultato essere lo studio "più popolare".
- Maggio 2023. Associazione Italiana di Ingegneria Clinica. Validation of ARGO (Automatic Record Generator in Onco-Hematology)", presentato da Gian Maria Zaccaria, ricercatore biomedico dell'IRCCS Giovanni Paolo II, è risultato vincitore nella categoria "Applicazioni dell'intelligenza artificiale in sanità".
- Giugno 2023, IFODS Parigi, Prix Poster per uno studio sulla previsione della recidiva di malattia in pazienti con cancro al polmone, coordinato da Raffaella Massafra.
- Settembre 2023, Miglior Poster alla Riunione Annuale ACC a Maria Colomba Comes.
- Settembre 2023, bando FIL Club 2023, assegnato al dott. Sabino Ciavarella per un progetto di ricerca sui linfomi nei pazienti anziani
- Novembre 2023, Congresso Nazionale di Psico-oncologia, miglior poster a Francesca Romito e Fulvia Lagattolla.



Premi ottenuti dall'Istituto

- Tre francobolli rosa per il nostro Istituto. Riconoscimento da parte di Onda - Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna e di Genere per l'assistenza oncologica riservata alle donne. <https://bit.ly/3ElyM9n>
- Tumore alla prostata, il nostro Istituto è di Bollino Azzurro. Onda - Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere.

LINEE DI RICERCA ISTITUZIONALI 2022-2024

La missione dell'Istituto è quella di perseguire e coniugare due aspetti fondamentali: la ricerca e la cura. A tal fine, l'Istituto promuove l'interazione e la collaborazione tra le unità di ricerca clinica e traslazionale, concentrando sforzi e strumenti sulle quattro Linee di ricerca, approvate per il triennio 2022-2024 dal Ministero della Salute.

I principali obiettivi da perseguire sono il rafforzamento del ruolo dell'Istituto nelle attività di ricerca a livello regionale, nazionale e internazionale e l'applicazione di un nuovo e innovativo modello organizzativo della ricerca volto a ottimizzare l'uso delle risorse già disponibili per ottenere migliori risultati in campo scientifico, anche attraverso il reclutamento di nuove e giovani risorse.

Le 4 Linee di Ricerca riconosciute dal Ministero della Salute vengono continuamente implementate nei contenuti con nuove strategie con l'intento di rispondere al meglio alle nuove sfide assistenziali, scientifiche e tecnologiche e di abbracciare tutti i nuovi progetti di ricerca.

La sezione seguente descrive le linee di ricerca e i progetti finanziati nell'ambito della Ricerca corrente 2022-2024.

LINEA 1

Dalla cancerogenesi alla progressione del tumore per un'oncologia di precisione



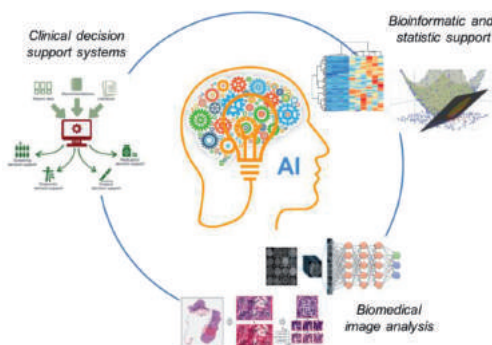
LINEA 2

Sperimentazioni cliniche nell'era di oncologia di precisione



LINEA 3

Scienza e tecnologia computazionale dell'intelligenza artificiale: i driver per un'oncologia digitale



LINEA 4

Nuova organizzazione-gestione Modelli in oncologia



LINEA 1 | Dalla cancerogenesi alla progressione del tumore per un'oncologia di precisione

Panoramica

La personalizzazione dell'approccio alla malattia oncologica richiede una conoscenza approfondita delle caratteristiche biologiche genetico-molecolari alla base dello sviluppo e della crescita del singolo tumore, conoscenza che consentirà in futuro programmi clinici innovativi per la prevenzione/diagnosi e il trattamento del cancro nel singolo paziente. Questo approccio concettuale esalta il ruolo dei nuovi modelli di studio in vitro/ex vivo/in vivo e soprattutto l'importanza di disporre di materiali biologici provenienti da pazienti e soggetti a rischio. La disponibilità di modelli preclinici innovativi, come gli organoidi derivati dal paziente (PDO), lo studio delle vescicole extracellulari, la possibilità di caratterizzare i tumori e il microambiente tumorale e di studiare i fattori circolanti, consentirà di approfondire la comprensione dei meccanismi di sviluppo e progressione del tumore utilizzando tecniche omiche o basandosi su tecniche innovative di screening genetico e di biologia cellulare. Tra questi saranno presi in considerazione progetti con approcci a singola cellula, tecniche di ingegneria genetica come CRISPR/Cas9, analisi trascrittomiche, metabolomiche, ecc. eseguiti su cellule tumorali e del microambiente (fibroblasti, cellule del sistema immunitario innato e adattativo, cellule della rete vascolare e linfatica). L'attività dell'IRCCS Istituto Tumori di Bari nel campo della prevenzione, e in particolare nella prevenzione oncologica di soggetti a rischio per caratteristiche socio-clinico-genetiche, la presenza di un'eccellente attività di Biobanking e il substrato culturale/tecnologico di cui l'Istituto è dotato garantiscono a tale Linea un ruolo importante nella futura pianificazione dei progetti. Questa Linea di Ricerca comprenderà tutte le attività di Laboratorio che con tecniche in vitro/ex vivo/in vivo approfondiranno i meccanismi cellulari alla base dei processi di genesi e progressione delle malattie fino a ipotizzare modelli preclinici e clinici di prevenzione primaria-secondaria "biomolecular based".

Obiettivi

La moderna oncologia si basa essenzialmente sul concetto di personalizzazione dei vari approcci clinici che sfrutta, a fini preventivi/diagnostici/terapeutici, la conoscenza nel singolo paziente delle vie cellulari, coinvolte nei meccanismi di regolazione genetica/epigenetica, di genesi/trasmissione dei segnali tumorali intercellulari, tra cellula tumorale e microambiente e tra cellula tumorale e ospite. Attraverso l'utilizzo di linee cellulari immortali e di materiali biologici di pazienti (colture primarie, organoidi, tumoroidi, pdx, vescicole extracellulari, ecc.) con tecniche in vitro/ex vivo/in vivo, tale linea mira a identificare caratteristiche biomolecolari di potenziale rilevanza clinica da proporre per studi traslazionali. Tale linea includerà anche studi sulle matrici biologiche dell'esposizione a xenobiotici e del danno biologico in soggetti a rischio. L'intensa attività dell'IRCCS Istituto Tumori di Bari nel campo della prevenzione, e in particolare nella prevenzione oncologica dei soggetti a rischio per caratteristiche socio-clinico-genetiche, la presenza di un'eccellente attività di Biobanking e il substrato culturale/tecnologico di cui dispone garantiscono che la suddetta Linea avrà un ruolo importante nella programmazione scientifica dell'Istituto.

In particolare, la linea prenderà in considerazione: a) i meccanismi biomolecolari della carcinogenesi; b) i meccanismi biomolecolari della progressione; c) i meccanismi biomolecolari delle metastasi; d) i meccanismi biomolecolari della resistenza/sensibilità ai farmaci; e) le nuove tecnologie di laboratorio; f) le basi clinico-biomolecolari per nuovi modelli di prevenzione primaria/secondaria.

Il progetto deve prediligere l'uso di materiale biologico proveniente dai pazienti, perseguire nuove ipotesi scientifiche e includere nuovi approcci di laboratorio da sviluppare fino alla validazione analitica. Saranno inclusi anche studi "proof of concept" di prevenzione primaria e secondaria basati sulle informazioni biomolecolari di cui sopra.

Identificazione di fattori circolanti per la diagnosi, la prognosi e/o la previsione della risposta alla terapia nelle malattie tumorali solide

P.I. Amalia Azzariti

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

La ricerca di fattori circolanti con un ruolo di biomarcatori diagnostici/prognostici/predittivi nelle malattie dei tumori solidi è il fulcro di questo progetto, che ha 3 obiettivi principali e prevede la caratterizzazione come biomarcatori di vescicole extracellulari (EVs), citochine, ncRNAs, cellule dell'immunità, ecc. Il razionale per la valutazione dell'espressione di 7 lncRNA come fattori diagnostici/prognostici nel cancro alla prostata si basa su uno studio in silico condotto dal Dr. De Summa che ha identificato 7 lncRNA che, se sovraespressi, indicano un rischio di avere un punteggio Gleason superiore a 4+3. Durante gli interventi chirurgici laparoscopici o a cielo aperto, la manipolazione del campo operatorio potrebbe modificare il contenuto di vescicole extracellulari nella cavità addominale, determinando un'alterazione del microambiente correlato ai processi di invasività e/o metastasi del cancro coloretale; pertanto, caratterizzeremo queste EV per determinarne le differenze. Infine, convalideremo i risultati di uno studio in silico condotto sulla relazione tra alcune cellule immunitarie circolanti e il carcinoma pancreatico, che ha dimostrato che le cellule dendritiche, i macrofagi e i linfociti T che esprimono tre marcatori S100A8, S100A6 e S100A12 sono espressi in modo differenziato nei pazienti rispetto alle persone sane, come "strumento" per la diagnosi di questa patologia tumorale nella biopsia liquida.

Scopo

1. Analisi del ruolo diagnostico/prognostico/predittivo delle EV, delle citochine, delle cellule immunitarie circolanti e degli ncRNA trasportati dalle EV nei fluidi biologici di pazienti con tumori solidi.
2. Espansione della serie di casi con altri 20 pazienti con carcinosi peritoneale da CRC per convalidare l'ipotesi che alcune sottopopolazioni di EVS rilasciate nel liquido di lavaggio peritoneale (PLF) possano essere responsabili della creazione della nicchia premetastatica di diffusione del tumore che porta allo sviluppo della carcinosi peritoneale.
3. Analisi del ruolo diagnostico/prognostico dei circRNA circolanti trasportati dalle EV nel plasma di pazienti con NSCLC (progetto AIRC, PI: Prof. Storlazzi - UNIBA).
4. Analisi del ruolo diagnostico di un pannello di geni analizzati in EVs provenienti da plasma e urine di pazienti con carcinoma ovarico (progetto PREGO, PI: Prof. Scillimati - UNIBA)

Risultati

Lo studio sperimentale per convalidare il ruolo diagnostico/prognostico dei 7 lncRNA nei tessuti tumorali di 24 pazienti con cancro alla prostata e di 5 pazienti sani con cancro alla prostata è stato completato e l'elaborazione dei dati è in corso. Si è deciso di valutare la presenza di questi lncRNA nelle EVs provenienti dalle urine. L'analisi citofluorimetrica di EVs provenienti da liquidi di lavaggio peritoneale di pazienti con Ca del colon è stata completata e l'analisi dei dati è in corso per essere seguita da un'analisi statistica.

Lo studio di validazione come fattori diagnostici per il ca pancreatico di popolazioni immunitarie circolanti selezionate è terminato e il manoscritto è in fase di stesura in collaborazione con il Dr. A. Derakhshani e il Prof. N. Silvestris. Lo studio sull'analisi del ruolo delle EV circolanti come predittori di risposta all'immunoterapia con inibitori del checkpoint immunitario, per la selezione dei pazienti da avviare al trattamento e per il monitoraggio della risposta all'anti-PD1 è stato completato e i dati pubblicati.

Nello studio sperimentale per validare il ruolo diagnostico/prognostico dei 7 lncRNA nei pazienti con ca prostatico, è in corso la caratterizzazione di questi lncRNA nelle EVs provenienti dalle urine, al fine di validarli come biomarcatori diagnostici/prognostici nella biopsia liquida.

È iniziata la raccolta di campioni di sangue per lo studio dei circRNA circolanti trasportati dalle EV nel plasma di pazienti con NSCLC e l'isolamento delle EV (progetto AIRC PI: Prof. Storlazzi - UNIBA).

È iniziata la raccolta di campioni di sangue per l'identificazione di un pannello di geni per la diagnosi/diagnosi del carcinoma ovarico e l'isolamento di EVs (progetto UNIBA PI: Prof. Scillimati - UNIBA)

In 2022, we demonstrated that circulating extracellular vesicles (EVs) are predictive biomarkers of response to anti-PD1 in metastatic melanoma patients:

- three subpopulations of PD1+ EVs and PD-L1+ EVs, in plasma, were identified as independent biomarkers .
- a POC diagnostic device for their detection is currently being developed.



In 2023, we demonstrated that circulating EVs are biomarkers for monitoring the response to anti-PD1

- only circulating PD1+ EVs, originating from tumor cells, decreased with the positive response to therapy and increased with the onset of resistance to treatment.



Publicazioni

- Le vescicole extracellulari circolanti che esprimono PD1 e PD-L1 predicono la risposta e mediano la resistenza all'immunoterapia con inibitori del checkpoint nel melanoma metastatico.
- Serrati S, Guida M, Di Fonte R, De Summa S, Strippoli S, Iacobazzi RM, Quarta A, De Risi I, Guida G, Paradiso A, Porcelli L, Azzariti A. Mol Cancer. 2022 Jan 18;21(1):20. doi: 10.1186/s12943-021-01490-9.
- Le vescicole extracellulari circolanti sono biomarcatori di monitoraggio della risposta anti-PD1 e potenziatori della progressione tumorale e dell'immunosoppressione nel melanoma metastatico.
- Serrati S, Di Fonte R, Porcelli L, De Summa S, De Risi I, Fucci L, Ruggieri E, Marvulli TM, Strippoli S, Fasano R, Rafaschieri T, Guida G, Guida M, Azzariti A. J Exp Clin Cancer Res. 2023 Sep 28;42(1):251. doi: 10.1186/s13046-023-02808-9.

Sviluppo di modelli cellulari 3D di malattie tumorali solide (organoidi di derivazione paziente-PDO, colture a breve termine) e loro validazione per lo studio della previsione della risposta ai farmaci e per lo screening di nuovi principi attivi o combinazioni di farmaci.

P.I. Amalia Azzariti

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

I modelli generati da campioni di cellule disturbate, o "tumoridi", possono essere utilizzati come modelli preclinici di tumore negli studi di farmacologia per identificare le terapie della Medicina di Precisione. I modelli cellulari 3D, le colture a breve termine e gli organoidi derivati da pazienti (PDO) riproducono accuratamente il microambiente tumorale, imitano i meccanismi di regolazione tra tumore e stroma e presentano un profilo di espressione genica che riflette un fenotipo differenziativo. Il loro utilizzo si è dimostrato un sistema efficiente per ottimizzare e superare le limitazioni associate ai sistemi convenzionali in vitro e nei modelli animali negli studi di screening dei farmaci. Le colture a breve termine consentono uno screening rapido dei farmaci, mentre i PDO possono essere generati e propagati con grande efficienza e possono essere crioconservati in azoto liquido per un successivo riutilizzo. Potendo essere sviluppati a partire da frammenti biotici o chirurgici di tessuti sia sani che malati, i PDO consentono importanti analisi comparative di tessuti di pazienti oncologici. Inoltre, i PDO mantengono la popolazione originale di cellule mieloidi e linfocitarie e consentono di studiare la risposta agli inibitori dei checkpoint immunologici in condizioni sperimentali molto simili a quelle dei pazienti. I PDO consentono una dettagliata caratterizzazione molecolare e fenotipica del tumore (ad esempio, profilo mutazionale, trascrittomico e proteomico, secrezione di citochine, eterogeneità clonale, ecc).

Scopo

1. Impostazione di protocolli sperimentali per la preparazione di PDO da tumori solidi, come melanoma, CRC, HCC, tumore del pancreas, ovarico, della cervice, della mammella, ecc.
2. Convalida dei PDO come modelli cellulari 3D che imitano organi o tumori in miniatura mediante analisi del microambiente tumorale (TME) e del microambiente immunitario tumorale (TIME).
3. Screening di farmaci in PDO e colture a breve termine e studio dei meccanismi responsabili della risposta/resistenza ai farmaci.

Risultati

Melanoma metastatico: convalida dei PDO come modelli per lo screening dei farmaci mediante l'analisi della risposta alla combinazione di terapie target (BRAFi/MEKi) o immunoterapiche (anti-PD1) e il confronto con le risposte ottenute nei pazienti trattati con gli stessi farmaci.

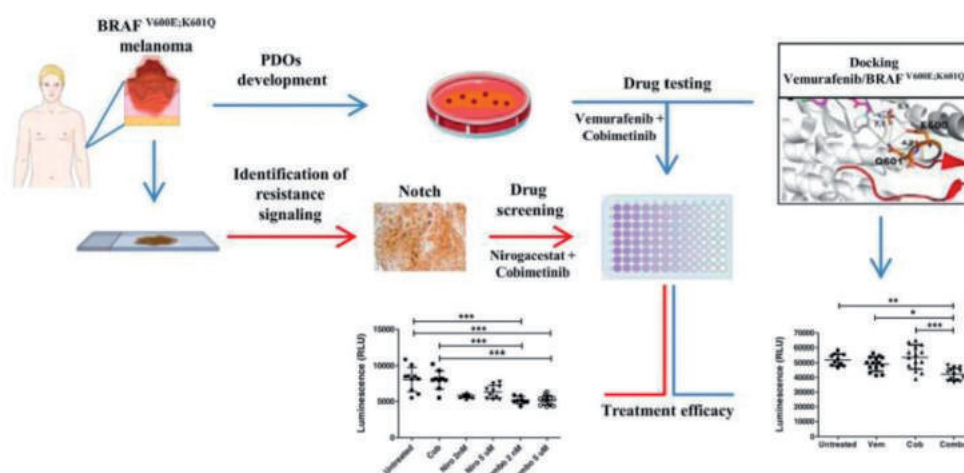
CRC: validazione dei PDO come modelli per lo screening farmacologico di nuove combinazioni di farmaci (ad esempio, nivolumab in combinazione con sunitinib - farmaco angiogenico usato come agente immunomodulante), per l'analisi dei meccanismi responsabili della risposta ai farmaci e per l'identificazione di biomarcatori predittivi della risposta al trattamento combinato con farmaci antiangiogenici e immunoterapia.

Carcinoma della cervice uterina: screening farmacologico in PDO con Trabectedina come monoterapia o associata a propranololo (β -bloccante) per valutare l'efficacia in questa patologia (progetto in collaborazione con PharmaMar e il Prof. G. Cormio - UNIBA).

HCC: sviluppo di un protocollo sperimentale per la generazione di PDO da HCC (progetto multicentrico Prot. 806/CE).

Ca pancreatico: è stato ottimizzato un sistema per la formazione di PDO in presenza di sensori di pH. Nel 2023, è stata completata l'analisi di screening farmacologico in PDO con la trabectedina come monoterapia o in combinazione con il propranololo (β -bloccante) per valutare l'efficacia nel cancro cervicale, e i risultati sono stati raccolti in un manoscritto pubblicato.

Nel ca pancreatico è stata studiata l'influenza dell'alcol nel determinare un fenotipo correlato al TGF- β e i risultati sono stati oggetto di un manoscritto pubblicato.



doi: 10.1016/j.phrs.2022.106323

Publicazioni

- Organoidi derivati da pazienti con melanoma metastatico BRAFV600E;K601Q e analisi di docking per prevedere la risposta alla terapia mirata. Porcelli L, Di Fonte R, Pierri CL, Fucci L, Saponaro C, Armenio A, Serrati S, Strippoli S, Fasano R, Volpicella M, Daprile R, GUARINI S, Ressa CM, Guida M, Azzariti A. *Pharmacol Res.* 2022 Aug;182:106323. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106323. Pubblicato il 22 giugno 2022.
- Sondare i flussi di fermentazione e le reti di scambio di una singola cellula tramite nanofibre ibride sensibili al pH. Onesto V, Forciniti S, Alemanno F, Narayanankutty K, Chandra A, Prasad S, Azzariti A, Gigli G, Barra A, De Martino A, De Martino D, Del Mercato LL. *ACS Nano.* 2023 Feb 28;17(4):3313-3323. doi: 10.1021/acsnano.2c06114. Pubblicato il 27 dicembre 2022
- Il confronto dell'espressione genica tra pazienti con adenocarcinoma duttale pancreatico esposti all'alcol e non esposti rivela un fenotipo peculiare legato al TGF β : Un'analisi esplorativa. Doronzo A, Porcelli L, Marziliano D, Inglese G, Argentiero A, Azzariti A, Solimando AG. *Medicina (Kaunas).* 2023 Apr 30;59(5):872. doi: 10.3390/medicina59050872.
- Il cancro cervicale trae beneficio dalla combinazione della trabectedina con il β -bloccante propranololo: valutazioni in vitro ed ex vivo in organoidi derivati da pazienti. Di Fonte R, Strippoli S, Garofoli M, Cormio G, Serrati S, Loizzi V, Fasano R, Arezzo F, Volpicella M, Derakhshani A, Guida M, Porcelli L, Azzariti A. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jun 13;11:1178316. doi: 10.3389/fcell.2023.1178316. eCollection 2023.

Ottimizzazione dei trattamenti farmacologici mediante la creazione di sistemi di nanodelivery per la somministrazione selettiva di farmaci ai siti tumorali e analisi dei metaboliti cellulari (metabolomica) e dei farmaci e dei loro metaboliti nei fluidi biologici.

P.I. Amalia Azzariti

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Questo progetto, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (UNIBA), prevede la progettazione e la preparazione di sistemi di drug delivery biomimetici, per lo più di natura nanoparticellare, formati fondendo o rivestendo nanoparticelle di varia natura (lipidica, polimerica o inorganica) con membrane estratte da EVs o da diversi tipi di cellule tumorali o del sistema immunitario. Tali sistemi biomimetici di rilascio di farmaci sono in grado di veicolare selettivamente in un determinato sito bersaglio i farmaci e/o gli agenti diagnostici che trasportano. Questo tipo di studio prevede la caratterizzazione di tali sistemi in termini di capacità di internalizzazione intracellulare e di efficacia antitumorale in modelli tumorali 2D e 3D. Questi risultati, confrontati con quelli ottenuti testando gli stessi farmaci e/o agenti di imaging in forma libera, cioè non inclusi nel vettore, consentiranno di convalidare il vantaggio dell'uso di sistemi di rilascio di farmaci rispetto al rilascio di farmaci liberi. Inoltre, il progetto prevede studi di metabolomica e di dosaggio dei farmaci e dei loro metaboliti.

Scopo

Progettazione e realizzazione di sistemi innovativi di nano-delivery di farmaci utilizzando liposomi ibridi, ottenuti per fusione con membrane biologiche, o nanoparticelle opportunamente funzionalizzate. Validazione della loro efficacia nel trasportare selettivamente il farmaco selezionato al sito tumorale bersaglio.

Studio di metabolomica utilizzando vari fluidi biologici (plasma, siero, urina, soluzione fisiologica, effusioni pleuriche o peritoneali, ecc.) ottenuti da pazienti affetti da patologie tumorali.

Analisi dei livelli plasmatici dei farmaci e dei loro metaboliti come predittori di risposta/tossicità a varie strategie antitumorali.

Risultati

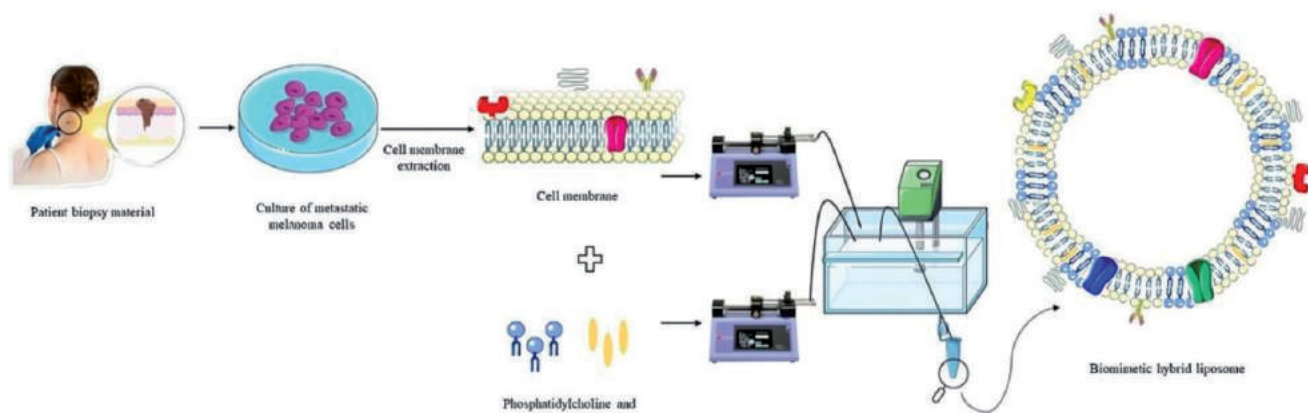
Progettazione, realizzazione e caratterizzazione di nanovettori ibridi ottenuti dalla fusione di liposomi con membrane di cellule di melanoma BRAF wt (per ottimizzare la somministrazione di farmaci direttamente alle cellule tumorali). Dopo la caratterizzazione dell'attività di Cobimetinib e Lenvatinib trasportati dal nanovettore ibrido rispetto ai farmaci liberi in un modello 3D e la finalizzazione degli accordi per il brevetto del sistema di somministrazione, verrà ultimata la stesura del manoscritto.

Progettazione, realizzazione e caratterizzazione di un sistema di nanoparticelle diretto selettivamente verso le cellule di cancro alla prostata che esprimono ad alta densità il recettore PSMA. Tale sistema, essendo anche in grado di veicolare selettivamente a livello mitocondriale una molecola fotosensibilizzante che genera ROS in seguito a irradiazione con laser 808-nanometri, potrebbe essere efficacemente utilizzato per la terapia fotodinamica e per scopi diagnostici. La prossima fase di questo studio sarà condotta in vivo in collaborazione con il gruppo di ricerca del Prof. Lee (Seoul National University Bundang Hospital, Repubblica di Corea).

Inizio dello sviluppo del protocollo per l'analisi dei metaboliti in GC-MS presenti nelle urine di pazienti con cancro alla prostata.

Per quanto riguarda la progettazione del sistema di nanoparticelle diretto selettivamente alle cellule del cancro alla prostata, è iniziato lo studio in vivo nel modello di Ca prostatico in Corea, al termine del quale sarà completata la stesura del manoscritto.

Sviluppo di un protocollo in uHPLC-MS per l'analisi dei livelli plasmatici di farmaci e dei loro metaboliti come predittori di risposta/tossicità a varie strategie antitumorali.



doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123697

Publicazioni

- Sviluppo microfluidico e valutazione biologica di un nano sistema biomimetico caricato con una terapia mirata per migliorare il trattamento del melanoma metastatico. Arduino I, Di Fonte R, Tiboni M, Porcelli L, Serrati S, Fondaj D, Rafaschieri T, Cutrignelli A, Guida G, Casettari L, Azzariti A, Lopodota AA, Denora N, Iacobazzi RM. *Int J Pharm.* 2024 Jan 25;650:123697. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123697. Pubblicato il 9 dicembre 2023.
- Impianti magnetici in vivo che guidano la somministrazione epatica di sorafenib mediante nanoparticelle lipidiche solide superparamagnetiche. Iacobazzi RM, Vischio F, Arduino I, Canepa F, Laquintana V, Notarnicola M, Scavo MP, Bianco G, Fanizza E, Lopodota AA, Cutrignelli A, Lopalco A, Azzariti A, Curri ML, Franco M, Giannelli G, Lee BC, Depalo N, Denora N. *J Colloid Interface Sci.* 2022 Feb 15;608(Pt 1):239-254. doi: 10.1016/j.jcis.2021.09.174. Pubblicato il 29 settembre 2021.

Studio delle caratteristiche cliniche, patologiche e bio-immunologiche dei pazienti con carcinoma cutaneo a cellule squamose e ricerca di fattori predittivi di risposta al Cemiplimab anti-PD1

P.I. Letizia Porcelli

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

I dati epidemiologici suggeriscono un forte legame tra il CSCC e il sistema immunitario. È stato ampiamente dimostrato che l'immunosoppressione è uno dei fattori di rischio più importanti nello sviluppo del CSCC. Attualmente, la terapia immunologica approvata per il CSCC è l'uso di Cemiplimab. Nel CSCC è nota l'elevata presenza di disregolazione degli ncRNA. Diversi studi hanno dimostrato che alcuni miRNA sono particolarmente disregolati, come miR-125a e miR-125b, che sembrano promuovere la tumorigenesi influenzando negativamente lo sviluppo e la funzione delle cellule immunocompetenti. A differenza dei miRNA, il ruolo degli lncRNA e dei circRNA nella tumorigenesi del CSCC non è ancora ben compreso. I miRNA e gli lncRNA, che saranno oggetto di questo studio, sono stati selezionati in silico dalla dott.ssa S. De Summa che ha valutato tra gli lncRNA, correlati alla segnalazione PD1/PD-L1 e ai geni di risposta anti-PD1, quali fossero differenzialmente espressi nei tessuti tumorali di pazienti con CSCC rispetto a quelli ottenuti da donatori sani.

Scopo

1. Caratterizzazione clinica e chimico-clinica dei pazienti arruolati nello studio.
2. Caratterizzazione biomolecolare e immunologica per determinare i biomarcatori per prevedere la risposta a cemiplimab e per monitorare la sua efficacia in funzione del tempo di somministrazione, profilando i geni coinvolti nella risposta immunitaria e nell'infiammazione, studiando l'espressione di ncRNA selezionati (RNA lunghi non codificanti, miRNA e RNA circolari) e correlandoli con i cambiamenti nelle popolazioni di cellule dell'immunità sia circolanti che infiltranti il tumore.
3. Ottenimento di organoidi derivati dal paziente (PDO) da tessuto tumorale di pazienti con CSCC per l'analisi delle vie di segnalazione coinvolte nell'efficacia di cemiplimab.

Risultati

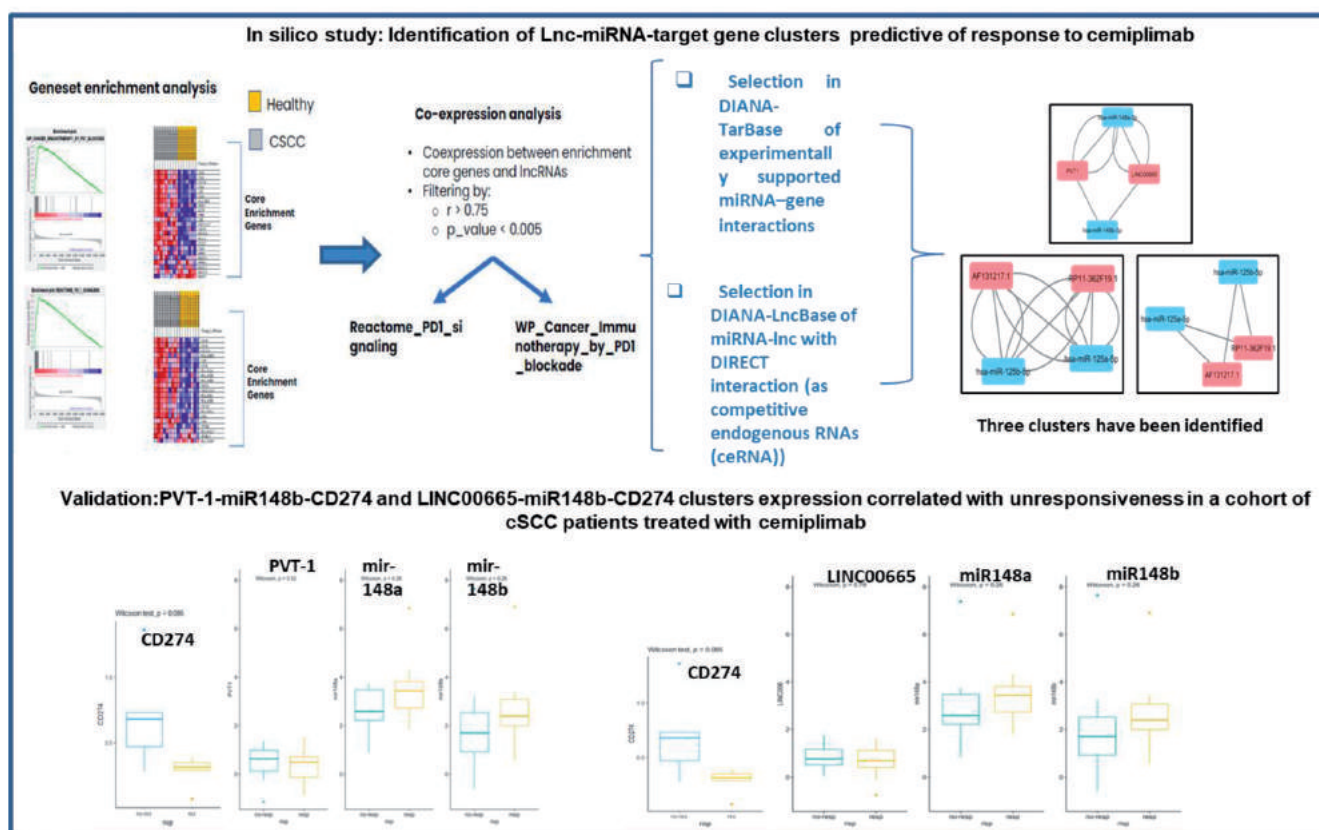
Nel 2022 sono stati raccolti campioni da 33 pazienti con CSCC (17 nuovi pazienti, 15 rivalutazioni). Analisi del ruolo predittivo della risposta a Cemiplimab dei 4miRNA circolanti e dei 4lncRNA circolanti trovati nel plasma di pazienti con CSCC prelevati prima dell'inizio dell'immunoterapia. L'analisi dei 4 miRNA selezionati mediante PCR digitale è stata completata su 33 pazienti.

Studio longitudinale per valutare se i 4 miRNA e i 4 lncRNA plasmatici possono essere biomarcatori per monitorare la risposta al cemiplimab. Le analisi sui 4 miRNA selezionati sono state completate su 5 pazienti con risposta completa, 22 con risposta parziale/malattia stabile e 6 con progressione.

Caratterizzazione biomolecolare (profilo di geni coinvolti nella risposta immunitaria e nell'infiammazione, studio dell'espressione di RNA circolari e valutazione del carico mutazionale in relazione alla risposta all'immunoterapia e agli esiti clinici. L'attività del gruppo di diagnostica molecolare e farmacogenetica che collabora è in corso. Nel 2023 sono stati raccolti campioni da 9 pazienti con CSCC (2 nuovi pazienti, 7 rivalutazioni). Analisi del ruolo predittivo della risposta a Cemiplimab dei 4miRNA circolanti e dei 4lncRNA circolanti trovati nel plasma di pazienti con CSCC prelevati prima dell'inizio dell'immunoterapia. L'analisi dei 4lncRNA mediante PCR digitale è stata completata su 33 pazienti.

Studio longitudinale per valutare se 4 miRNA e 4 lncRNA plasmatici possono essere biomarcatori per monitorare la risposta a cemiplimab. Le analisi sui 4 lncRNA selezionati sono state completate su 5 pazienti con risposta completa, 22 con risposta parziale/malattia stabile e 6 con progressione.

Caratterizzazione biomolecolare (profilo di geni coinvolti nella risposta immunitaria e nell'infiammazione, studio dell'espressione di RNA circolari e valutazione del carico mutazionale in relazione alla risposta all'immunoterapia e agli esiti clinici. L'attività del gruppo di diagnostica molecolare e farmacogenetica che collabora è in corso.



Scoprire il percorso molecolare della leucemogenesi guidata da mutazioni di CEBPA

P.I. Attilio Guarini, Giacomo Volpe

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Il 15% dei pazienti con leucemia mieloide acuta presenta mutazioni bialleliche nel gene CEBPA, un fattore di trascrizione essenziale per l'auto-rinnovamento delle cellule staminali ematopoietiche e la granulopoiesi. Ad oggi, non è ancora stato del tutto chiarito come l'acquisizione sequenziale di mutazioni CEBPA riconfiguri l'epigenoma per istruire la trasformazione mieloide e guidare l'instaurarsi della malattia clonale. Un ostacolo importante in questo sforzo è la mancanza di modelli di malattia clinicamente rilevanti per studiare l'instaurarsi e la progressione della malattia. Il nostro obiettivo è quello di generare una serie di modelli cellulari isogenici utilizzando hiPSCs caratterizzate da diverse combinazioni di mutazioni per studiare il loro effetto sulla trasformazione maligna.

Scopo

Ci proponiamo di generare un pannello di linee isogeniche di cellule staminali pluripotenti umane (hiPSC) con mutazioni CEBPA per studiarne le conseguenze molecolari e fenotipiche in vitro e in vivo. I nostri obiettivi sono:

1. Determinare i meccanismi con cui l'acquisizione di mutazioni CEBPA influenza la cinetica della differenziazione mieloide e istruisce un fenotipo leucemico in vitro;
2. Seguire le dinamiche di insediamento e propagazione della malattia in vivo;
3. Individuare le dipendenze genetiche critiche e gli interruttori molecolari bersagliabili nelle cellule leucemiche con mutazioni CEBPA.

Risultati

- Generazione di vettori di mutagenesi mediante clonazione di RNA guida (contro mutazioni C o N-terminali) in backbone retrovirali contenenti Cas9 in condizioni di resistenza agli antibiotici.
- Infezioni di hiPSC wild-type con i suddetti RNA guida per ottenere la mutagenesi.
- Screening di linee hiPSC per la presenza di mutazioni mediante sequenziamento Sanger.
- Isolamento, amplificazione e conservazione di nuove linee hiPSC mutanti.
- Caratterizzazione somatica delle linee hiPSC generate.
- Implementazione di saggi di proliferazione, pluripotenza e maturazione embrionale.
- Convalida della capacità di hiPSC sane e mutate di maturare in progenitori ematopoietici e cellule mieloidi mature.

Caratterizzazione del ruolo del recettore nucleare "Liver X receptor alpha (LXR α)" nei macrofagi che infiltrano il linfoma diffuso a grandi cellule (DLBCL) e studio della sua modulazione come possibile approccio terapeutico

P.I. Attilio Guarini, Sabino Ciavarella

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Il progetto si basa sull'ipotesi che nel DLBCL possa esistere una significativa diversità tra i pazienti al momento della diagnosi in termini di arricchimento di cellule immunitarie infiltranti il tumore, in particolare Mo. Queste sottopopolazioni immunitarie possono condividere caratteristiche fenotipiche simili ma differire nei programmi trascrizionali e nella funzione, influenzando in ultima analisi la sopravvivenza del paziente indipendentemente dall'eterogeneità genetica delle cellule tumorali. Quest'ultimo aspetto potrebbe acquisire un intrigante valore prognostico - e persino predittivo - non solo verso la terapia standard, ma anche verso nuove strategie che incorporano farmaci immunomodulatori come Ibrutinib, Lenalidomide e Bortezomib, con ampi effetti off-target sulla TME e un'efficacia clinica limitata a causa della mancanza di robusti predittori molecolari.

Scopo

- Identificazione del ruolo di LXR α nei macrofagi associati a DLBCL.
- Dimostrazione del valore prognostico di LXR α utilizzando diverse serie di casi indipendenti di DLBCL).

Risultati

Attualmente è in corso una fase di validazione meccanicistica del ruolo biologico dei recettori LXR in modelli in vitro di DLBCL attraverso lo sviluppo di organoidi. Questa fase del progetto ha prodotto dati preliminari sullo sviluppo di sistemi tridimensionali di co-coltura di cellule tumorali e microambientali (stromali e immunitarie).

Pubblicazioni

- Vegliante MC, et al. Hematol Oncol. 2022;
- Gian Maria Zaccaria, et al. Hemasphere 2023;
- Gian Maria Zaccaria, et al. Metodi e programmi informatici in biomedicina, 2023.

Ruolo di NDRG1 nel carcinoma mammario invasivo e nel sottogruppo triplo negativo. Valutazione del suo impatto clinico e delle implicazioni terapeutiche

P.I. Alfredo Zito

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

La proteina N-Myc downstream regulated gene 1 (NDRG1) è una proteina da stress coinvolta nell'ipossia, nella crescita cellulare, nel metabolismo lipidico e nei fenomeni di farmaco-resistenza. È nota come oncosoppressore, ma recenti studi hanno dimostrato, invece, la sua attività oncogenica nei fenotipi aggressivi di BC, evidenziando come l'espressione di NDRG1 sia associata a stadi avanzati di malattia, ad alto grado, all'insorgenza di metastasi cerebrali e sia legata a un peggiore esito clinico. Questi studi suggeriscono la possibilità di utilizzare NDRG1 sia come bersaglio terapeutico sia come biomarcatore prognostico nei fenotipi aggressivi di BC.

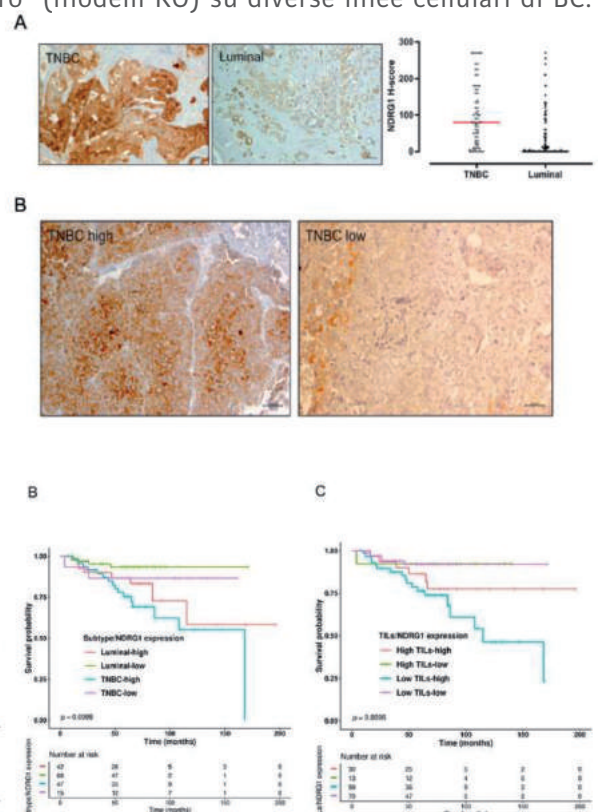
Scopo

- Valutare l'espressione di NDRG1 in una serie più ampia di BC e TNBC e analizzare l'associazione tra la sua espressione e il decorso clinico delle pazienti.
- Studiare la struttura genica di TNBCsNDRG1+ rispetto a TNBCsNDRG1-, per capire quali vie vengono attivate in presenza di un'elevata espressione di questa proteina;
- Chiarire il ruolo di NDRG1 attraverso studi funzionali "in vitro" (modelli KO) su diverse linee cellulari di BC.

Risultati

L'espressione proteica e genica di NDRG1 è risultata più elevata nei TNBC rispetto ai campioni luminali in 12 sezioni di tessuto incluse in paraffina. Questo dato è stato confermato dall'IHC su 212 carcinomi mammari primari. Inoltre, l'espressione di NDRG1 è risultata inversamente proporzionale ai recettori ER, PgR e Her2, e direttamente all'indice di proliferazione Ki67. Le curve di Kaplan- Meier hanno mostrato che le pazienti con una maggiore espressione di NDRG1 avevano una peggiore sopravvivenza libera da malattia (DFS). Abbiamo utilizzato un approccio di editing genico basato su CRISPR/Cas9 per inibire l'espressione di NDRG1.

Abbiamo osservato che le cellule NDRG1 knockout mostravano livelli di mRNA NDRG1 significativamente aumentati rispetto a ctr-CRISPR. Il silenziamento di NDRG1 ha ridotto significativamente la migrazione delle cellule MDA-MD-231 dopo 5 giorni. Inoltre, abbiamo osservato una significativa upregulation di NDRG1 nelle cellule MDA-MB-231 in condizioni di stress.



Studio dell'interazione tra i virus del papilloma umano e la proteina NHERF1 nelle lesioni pre-maligne e nei carcinomi cervicali

P.I. Alfredo Zito

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

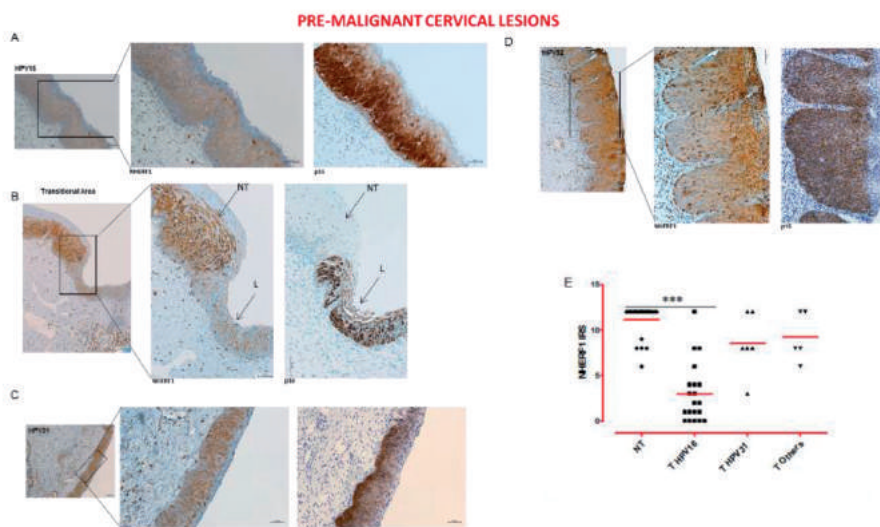
Uno dei principali fattori di rischio per il cancro cervicale è l'infezione da papilloma virus umani, in particolare quelli ad alto rischio oncogeno (HR-HPV). La transizione dall'infezione da HPV al cancro cervicale associato all'HPV è associata alla persistenza dell'infezione da HR-HPV e all'aumento dell'espressione delle oncoproteine virali E6 ed E7, che promuovono l'attività cancerogena del virus. La proteina E6 è in grado di interagire con le proteine contenenti un dominio PDZ, come la proteina adattatrice NHERF-1. È stato dimostrato che nelle lesioni cervicali di alto grado, la proteina E6 dell'HPV16 è in grado di indurre la degradazione della proteina NHERF-1 in modo più efficiente rispetto all'HPV18.

Scopo

Lo scopo del presente studio è quello di valutare le possibili variazioni nell'espressione della proteina NHERF-1 in una serie di lesioni genitali femminili causate da diversi tipi di LR-HPV e HR-HPV, cercando di chiarire se i diversi genotipi di HPV hanno la stessa efficienza degradativa dell'HPV16, nei confronti della proteina NHERF-1.

Risultati

È stata osservata una diminuzione del livello di espressione di NHERF-1 nelle verruche genitali positive per i tipi di HPV LR rispetto all'epitelio sano. I livelli di proteina NHERF-1 sono diminuiti soprattutto nelle lesioni pre-maligne e maligne positive all'HPV16, mentre gli altri tipi di HPV HR sembravano avere un effetto marginale. Nelle lesioni HPV16-positive, i livelli di proteina NHERF-1 sono correlati alla gravità della lesione cervicale, essendo meno espressi nelle lesioni pre-maligne di basso grado rispetto a quelle di alto grado.



Pubblicazioni

Alterazione dei livelli di proteina Na/H exchange regulatory factor-1 in lesioni anogenitali positive per papillomavirus umano di tipo 16 ad alto rischio mucosale. Saponaro C, Galati L, Gheit T, Pappagallo SA, Zambetti M, Zito FA, Cardone RA, Reshkin SJ, Tommasino M. *Virology*. 2022 Nov;576:69-73

Ruolo del Papillomavirus umano (HPV) e del virus di Epstein Barr (EBV) nello sviluppo dei tumori della testa e del collo

P.I. Alfredo Zito

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

I tumori testa-collo (HNC) comprendono un gruppo eterogeneo di neoplasie della cavità orale, della laringe e dell'orofaringe/ipofaringe. Circa il 90% di questi tumori sono istologicamente classificati come carcinomi a cellule squamose (HNSCC). Tra i vari agenti eziologici, il papilloma virus (HPV) sta assumendo un ruolo importante. È ormai assodato che gli HR-HPV sono responsabili di un sottogruppo di tumori orofaringei e di una bassa percentuale di tumori orali e laringei. Studi biologici hanno dimostrato in modelli in vitro di cheratinociti orali un ruolo di cooperazione virale tra HPV e virus di Epstein-Barr (EBV). Alcuni studi epidemiologici hanno confermato questa ipotesi, riportando la presenza di entrambi i virus nei casi di HNC, mentre altri non riportano alcuna associazione con l'EBV.

Scopo

- Identificazione di una casistica retrospettiva di HNC la presenza di EBV e/o HPV DNA/RNA su tessuto fissato e incluso.
- Valutare l'espressione immunoistochimica di p16 come marker surrogato dell'infezione da HR-HPV.
- Eseguire un'analisi retrospettiva per valutare l'impatto di HPV ed EBV sulla progressione della malattia rispetto ai corrispondenti tumori HPV/EBV negativi.
- Caratterizzare prospettivamente i biomarcatori virali nell'HNC.
- Correlare la positività dei biomarcatori virali con le caratteristiche istologiche del tumore.

Risultati

Identificazione del caso di studio.

Le caratteristiche degli RNA non codificanti nelle vescicole extracellulari urinarie come biomarcatore diagnostico non invasivo per il cancro alla prostata

P.I. Alfredo Zito, Giuseppe De Palma

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

La diagnosi di cancro alla prostata richiede una procedura invasiva non priva di complicazioni. Anche le vescicole extracellulari, derivate dalle vie urinarie e dalla prostata, vengono rilasciate nelle urine e contengono acidi nucleici puri anche di origine tumorale. Abbiamo condotto uno studio pilota di analisi trascrittomiche NGS su EVs isolate da campioni di urina di pazienti con PCa e pazienti con BPH che ci ha mostrato un'associazione con una firma di ncRNA deregolati.

Scopo

Verificare i risultati dello studio pilota, ovvero la capacità del profilo di ncRNA delle EV urinarie di consentire una diagnosi differenziale tra PCa e IPB, aumentando così il tasso diagnostico della biopsia prostatica grazie all'analisi delle vescicole extracellulari presenti nelle urine dei pazienti.

Risultati

Sviluppo di un saggio ddPCR specifico su EV-RNA per la quantificazione del miR-375. Quantificazione del miR-375 che conferma efficacemente una tendenza alla stratificazione dei casi basata su una up-regulation del miR-375 rilevabile nelle vescicole urinarie dei pazienti con punteggi Gleason più elevati.

Pubblicazioni

G. De Palma, E. Torchia, M. Notarangelo, V.F. Di Lorenzo, A. Tufaro, A. Mastroso, V.G. D'Agostino. Potenziale prognostico delle vescicole extracellulari urinarie-microroidi in pazienti affetti da cancro alla prostata (Poster al 3° Simposio della Società Italiana per le Vescicole Extracellulari, Urbino 13-15 Settembre 2023) *Extracell Vesicles Circ Nucleic Acids* 4:641-642, 2023. doi: 10.20517/evcna.2023.57

Studio Density-02: Analisi multiparametrica delle interrelazioni radio-metaboliche per la definizione del rischio di cancro personalizzato per le neoplasie della mammella

P.I. Daniele Laforgia

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

La densità mammografica è un importante fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma mammario: da qui è emersa l'esigenza di una stima più oggettiva da implementare attraverso l'accordo tra osservatori o l'utilizzo di software dedicati al calcolo automatico della densità come VOLPARA. Ad oggi esiste ancora un quadro incerto del reale impatto della densità associata al biotipo costituzionale sul rischio di cancro, in particolare emerge la necessità di strumenti che integrino le informazioni derivate dal BMI e dalla composizione corporea della paziente utilizzando l'analisi vettoriale della bioimpedenza (BIVA).

Scopo

L'obiettivo è valutare il ruolo dell'associazione tra composizione corporea, biotipo, parametri metabolici, densità e struttura mammografica nel rischio di insorgenza del tumore al seno nelle donne in premenopausa. In particolare, lo studio si propone di indagare l'associazione tra densità mammaria e fattori genetico-costituzionali (biotipo ginoide, androide intermedio) come fattore di rischio per l'insorgenza del tumore al seno, con l'obiettivo finale di definire un punteggio di rischio basato sulle caratteristiche mammografiche e sui parametri metabolici.

Risultati

Lo studio è attualmente in fase di arruolamento e sono state reclutate 44 donne, di cui 36 sane e 8 con tumore al seno. Tutte le partecipanti sono state sottoposte a valutazione nutrizionale mediante esame antropometrico e bioimpedenziometrico con somministrazione di un questionario sullo stile di vita e sulle abitudini alimentari e a un prelievo di sangue venoso utile per la determinazione dei parametri metabolici.

LINEA 2 | Sperimentazioni cliniche nell'era dell'oncologia di precisione

Panoramica

L'oncologia clinica ha visto profondi cambiamenti negli ultimi anni soprattutto grazie all'acquisizione di nuove conoscenze biologiche molecolari che possono essere utilizzate per vari scopi nel paziente. Specifiche alterazioni geniche o proteiche riscontrate nel singolo tumore sono diventate "bersagli" per terapie individualizzate con piccole molecole e/o moabs che comportano studi di farmacocinetica/dinamica di nuova concezione e studi clinici concettualmente innovativi (CDx, studi adattativi, studi unbrella/basket, ecc.) (Janiaud P et Al, CTR, 2019). Dall'altro lato, stiamo assistendo all'applicazione di una serie di nuove tecnologie medico-chirurgiche che permettono di sperimentare approcci di "Remote" e "Assisted Surgery" sempre meno invasivi e/o robotici (Bhardari M, Curr Op Oncol, 2020); anche tecniche diagnostiche sempre più sofisticate permettono di sperimentare nuovi approcci fisico-chimici integrati a livello locale (Schoenberg S, Oncologist, 2018). Infine, le terapie cellulari basate sull'ingegneria genetica dei linfociti T (cellule CAR-T) sono entrate con successo in onco-ematologia (Filley A, Front Oncol, 2020) aprendo importanti prospettive immunoterapeutiche anche per i tumori solidi. Tuttavia, l'applicabilità di queste nuove possibilità diagnostico-terapeutiche deve basarsi su un approccio olistico al paziente, sul suo reinserimento nella vita sociale e sull'attenzione alle nuove implicazioni etico-legali.

Obiettivi

Questi obiettivi ambiziosi richiedono la messa a punto di nuovi modelli di sperimentazione clinica e approcci al paziente fortemente "assistiti dalla tecnologia". In quest'ottica, in una prima area svilupperemo studi clinici in oncoematologia utilizzando informazioni biomolecolari relative al tumore e all'ospite, un approccio che richiederà l'ottimizzazione del biobanking di materiale biologico dei pazienti per studi farmacocinetici/dinamici e studi clinici concettualmente innovativi (CDx, studi adattativi, studi unbrella/basket) soprattutto per le patologie in cui l'oncologia mutazionale e l'immunoterapia (mammella, polmone, colon-retto, prostata, pancreas, linfoma, leucemia) giocano già un ruolo fondamentale. Anche alla chirurgia sarà richiesta una programmazione scientifica altamente innovativa con l'applicazione di nuove tecnologie anche robotiche che consentano una "Remote" e "Assisted Surgery" sempre meno invasiva e l'applicazione di nuove possibilità formative e interventistiche anche a distanza. Le nuove tecniche diagnostiche saranno al centro di nuovi approcci fisici e chimici integrati anche localmente. Infine, l'intero settore della sperimentazione clinica si avvarrà delle conoscenze acquisite in onco-ematologia con terapie cellulari basate sull'ingegneria genetica dei linfociti T (cellule CAR-T). L'ulteriore sviluppo dell'argomento richiederà l'attivazione della ns GMP Facility e il trasferimento del modello delle cellule CART anche a tumori solidi selezionati. L'applicabilità di queste nuove possibilità diagnostico-terapeutiche deve comunque basarsi su un approccio olistico al paziente, sul suo reinserimento nella vita sociale e sull'attenzione alle nuove implicazioni etico-legali. Questa linea di ricerca indirizzerà le sperimentazioni cliniche non profit dell'Istituto verso quelle che sono le aree più promettenti/innovative della ricerca oncologica. L'obiettivo sarà perseguito promuovendo specificamente le attività di biobanca di biospecie, lo sviluppo di studi clinici precoci basati su test diagnostici di accompagnamento e l'uso di tecnologie diagnostiche/terapeutiche innovative. È prevista una forte interazione con le attività della Linea 1, che trasferiranno i biomarcatori validati analiticamente, soprattutto di interesse biomolecolare e immunologico, alla fase di validazione clinica. Il tutto in un contesto di nuovo approccio olistico al paziente ed etico-legale.

Sviluppo di una firma molecolare per la caratterizzazione diagnostico-terapeutica dei linfomi della zona grigia mediastinica (Bio-mGZL)

P.I. Attilio Guarini, Sabino Ciavarella

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

I linfomi della zona grigia mediastinica (mGZL) rappresentano una rara entità di linfomi aggressivi con caratteristiche morfofenotipiche intermedie tra il linfoma di Hodgkin (HL) e il linfoma mediastinico primario (PMBL). Questi aspetti rendono la diagnosi patologica dei mGZL molto complessa e influenzano criticamente la scelta del miglior approccio terapeutico e l'esito di questi pazienti, che appare inferiore rispetto alle loro controparti oncologiche. Questo progetto mira ad applicare strumenti bioinformatici innovativi ai dati di espressione genica derivati da HL e PMBL per identificare una firma trascrittomiche utile per il supporto diagnostico delle mGZL, applicabile alla pratica clinica.

Scopo

Identificazione di una firma molecolare in grado di caratterizzare gli mGZL assegnandoli alla categoria biologica di HL o linfoma mediastinico primario (PMBCL).

Convalida della firma su una coorte indipendente di vita reale di HL, PMBL e GZL mediante la tecnologia Nanostring.

Risultati

Utilizzando approcci computazionali e la collaborazione con il Dipartimento di Matematica dell'Università di Bari, è stata identificata una firma di 168 geni caratteristici del microambiente e della componente tumorale dei linfomi HL e PMBCL. Questa firma è stata derivata da dati pubblici di Gene Expression Profiling e validata su una serie di casi reali indipendenti di HL, PMBCL e GZL resi disponibili dai centri collaboranti inclusi nella rete della Fondazione Italiana Linfomi. Ora completeremo sia il processo di validazione che la raccolta dei dati clinici associati ai dati molecolari.

Valutazione dell'impatto delle neoplasie mieloproliferative croniche sull'attività lavorativa

P.I. Attilio Guarini, Paolo Ditonno

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Il progetto mira a sottoporre a screening un'ampia popolazione di pazienti con neoplasie mieloproliferative croniche e a ricavare gli effetti che i trattamenti, i ricoveri e le caratteristiche intrinseche della malattia hanno sulla qualità della vita, con particolare riferimento all'attività lavorativa.

Scopo

Sviluppo di un CRF ad hoc sul sistema Redcap per la raccolta dei dati;

La raccolta dei dati è avvenuta attraverso la somministrazione guidata (medico/infermiere/psicologo) o autonoma (compresa consegnata al paziente dopo una breve spiegazione del funzionamento).

Risultati

Nel corso dell'anno, il gruppo di lavoro ha condotto una raccolta di dati retrospettivi per iniziare a valutare l'importanza della questione "attività lavorativa" all'interno di un gruppo di pazienti con neoplasie mieloproliferative cronicamente progressive. Il gruppo di lavoro ha ritenuto opportuno implementare la raccolta dei dati utilizzando un panel più ampio di questionari. L'obiettivo è quello di consentire induzioni più complesse sull'argomento in questione, pur mantenendo la metodologia finora adottata, che consiste nella somministrazione dei questionari da parte di personale specializzato (elemento discriminante per l'affidabilità dei dati raccolti).

Publicazioni

<https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/13301/487653/Risk-of-Disoccupazione-trai-cronici>

Miglioramento del percorso dei pazienti oncoematologici arruolati in studi clinici e implementazione tecnologica dei processi

P.I. Attilio Guarini, Carla Minoia

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Rafforzare i processi interni per l'arruolamento e il monitoraggio dei pazienti ematologici nell'ambito di studi clinici istituzionali profit e non profit.

Scopo

Creazione di un gruppo di lavoro composto da responsabili dei dati, coordinatori dello studio e clinici. Mappatura dello stato dell'arte delle sperimentazioni cliniche attive e attivanti
Interventi per l'identificazione precoce delle criticità e l'ottimizzazione delle risorse

Risultati

Nel 2022 è stato costituito il gruppo di lavoro preliminare, composto dai coordinatori dello studio dott. Fabio Pavone, Felice Clemente (fino a luglio 2022), Alessandro Passiatore (collaboratore), medico dott.ssa Carla Minoia, infermiere coordinatore della ricerca dott. Antonio Leuci.

Al 31.12.2022 erano attivi 31 studi clinici, di cui 20 attivamente reclutati. Sette di questi studi clinici sono stati attivati nell'anno 2022. In relazione alla fase della sperimentazione, n. 9 studi sono di fase II, n. 15 di fase III e i restanti sono osservazionali.

Sono in corso di elaborazione i dati di arruolamento per l'anno 2023. Si segnala che sono stati attivati nuovi studi relativi a patologie non precedentemente coinvolte nelle sperimentazioni ed è stato aperto un trial di fase II a paniere.

Pubblicazioni

- Argnani L, Broccoli A, Pellegrini C, Fabbri A, Puccini B, Bruna R, Tisi MC, Masia F, Flenghi L, Nizzoli ME, Musso M, Salerno M, Scalzulli PR, Dessì D, Ferrarini I, Pennese E, Lucchini E, Rossi FG, Minoia C, Gherlinzoni F, Musto P, Patti C, Stefoni V, Zinzani PL. Esiti reali del linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario trattato con terapia a base di polatuzumab vedotin. *Hemasphere*. 2022 Nov 11;6(12):e798. doi: 10.1097/HS9.0000000000000798. PMID: 36398133; PMCID: PMC9663137.
- Maggialetti N, Ferrari C, Nappi AG, Rubini D, Pisani AR, Minoia C, Granata V, Moschetta M, Stabile Ianora Amato A, Rubini G. Prevalenza e impatto clinico dei reperti incidentali sulle immagini TC non potenziate della PET/TC in pazienti con mieloma multiplo: il valore della refertazione radiologica nell'imaging ibrido multimodale. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Aug;26(16):5902-5910. doi: 10.26355/eurrev_202208_29529. PMID: 36066165.
- Puzzovivo A, Fioretti AM, Minoia C, Villoni R, Carbonara S, Graziano G, Pavone F, Guarini A, Oliva S. Monitoraggio ecocardiografico durante la somministrazione di antracicline nel linfoma di Hodgkin e non Hodgkin: la valutazione del Tei-index. *J Pers Med*. 2022 Feb 16;12(2):290. doi: 10.3390/jpm12020290

Validazione dei biomarcatori di sopravvivenza a lungo termine al linfoma e applicazione del Survivorship Care Plan come strumento di prevenzione terziaria

P.I. Attilio Guarini, Carla Minoia

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto e Obiettivi

Il progetto si propone di migliorare le conoscenze in termini di survivorship in collaborazione con le principali società scientifiche che conducono ricerca clinica sui linfomi e sui temi della survivorship e di potenziare l'assistenza e la ricerca clinica sullo stesso tema all'interno dell'Istituto, rafforzando il team di lavoro già impegnato nell'attuale progetto di ricerca coordinato nel triennio 2018-2021.

Risultati

Nell'anno 2022 si è concluso il Progetto di Ricerca Corrente 2018/2021 "Prevenzione della fertilità e valutazione degli stili di vita a rischio in pazienti con diagnosi di linfoma" (Delibera n. 68/2019), con la presentazione della richiesta di certificazione come centro PMA per il congelamento di tessuto ovarico a scopo di prevenzione della fertilità in giovani donne da avviare a chemioterapia con intento curativo, firmata dal Direttore Generale (prot. 22624 del 10/10/2022).

Pubblicazioni

- Silvestris E, Minoia C, Guarini A, Opinto G, Negri A, Dellino M, Tinelli R, G. Cormio, Paradiso AV, De Palma G. Ovarian Stems (OSCs) from the Cryopreserved Ovarian Cortex: Un potenziale per la neo-oogenesi in donne con infertilità correlata al trattamento del cancro: Un caso clinico e una revisione della letteratura. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022, 2, 2309-2320. <https://doi.org/10.3390/cimb44050157>
- Bari, A.; Gerardi, C.; Allocati, E.; Puzzovivo, A.; De Sanctis, V.; Tucci, A.; Balzarotti, M.; Franceschetti, S.; Merli, F.; Guarini, A.; Gini, G.; Minoia, C. Gestione clinica dei sopravvissuti a lungo termine dopo un linfoma di Hodgkin classico e un linfoma diffuso a grandi cellule B. *Cancers* 2022, 14, 5960. <https://doi.org/10.3390/cancers14235960>
- Di Molfetta S, Daniele A, Gerardi C, Allocati E, Minoia C, Loseto G, Giorgino F, Guarini A, De Sanctis V. Late Endocrine and Metabolic Sequelae and Long-Term Monitoring of Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma Survivors: Una revisione sistematica della Fondazione Italiana Linfomi. *Cancers*, *Cancers* 2022, 14(6), 1439; <https://doi.org/10.3390/cancers14061439>
- Nassi L, De Sanctis V, Loseto G, Gerardi G, Allocati E, Ciavarella S, Minoia C, Guarini A, Bari A. Secondi tumori nei sopravvissuti al linfoma Hodgkin classico e al linfoma diffuso a grandi cellule B. Una revisione sistematica della Fondazione Italiana Linfomi. *Cancers* 2022, *Cancers* 2022, 14(3), 519; <https://doi.org/10.3390/cancers14030519>
- Oliva S, Puzzovivo A, Gerardi C, Allocati E, De Sanctis V, Minoia C, Skrypets S, Guarini A, Gini G. Sequele cardiologiche tardive e monitoraggio a lungo termine nei sopravvissuti a linfoma Hodgkin classico e linfoma diffuso a grandi cellule B. Una revisione sistematica della Fondazione Italiana Linfomi. *Cancro* 2022, 14(1), 61; <https://doi.org/10.3390/cancers14010061>
- Dal Maso L, Santoro A, Iannelli E, De Paoli P, Minoia C, Pinto M, Bertuzzi AF, Serraino D, De Angelis R, Trama A, Haupt R, Pravettoni G, Perrone M, De Lorenzo F, Tralongo P; Gruppo di lavoro di Alleanza contro il Cancro (ACC) Survivorship Care and Nutritional Support. La cura del cancro e le conseguenze sull'assistenza ai sopravvissuti: Position Paper del Gruppo di Lavoro Survivorship Care di Alleanza Contro il Cancro (ACC). *Cancer Manag Res.* 2022 Oct 31;14:3105-3118. doi: 10.2147/CMAR.S380390. PMID: 36340999; PMCID: PMC9635309.

Studio dei meccanismi di risposta e resistenza all'immunoterapia e alla terapia target nel melanoma

P.I. Michele Guida

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Negli ultimi anni, la terapia del melanoma metastatico (MM) ha subito un cambiamento radicale grazie all'avvento di nuovi farmaci sia di tipo biologico (anti-BRAF e anti-MEK), indicati per i pazienti con mutazione BRAF (circa il 50%), sia di tipo immuno-modulatore costituiti da anticorpi monoclonali. La terapia con farmaci target anti-BRAF + anti-MEK è caratterizzata da una sopravvivenza libera da progressione di soli 12-14 mesi a causa dell'instaurarsi di meccanismi di resistenza durante il trattamento. I farmaci immunologici anti-PD-1, indicati sia per i pazienti con mutazione BRAF che per quelli senza mutazione, danno risposte obiettive intorno al 40% in monoterapia. Tuttavia, la metà dei pazienti mostra una resistenza primaria e circa il 10-15% sviluppa resistenza durante la terapia. Pertanto, è necessario identificare biomarcatori in grado di distinguere i pazienti responder da quelli non-responder per evitare terapie inutili, costose e prive di effetti collaterali a pazienti che non ne traggono beneficio. Parallelamente, è fondamentale mettere a punto nuovi approcci farmacologici per superarle.

Scopo

Il nostro progetto si propone di sviluppare i seguenti obiettivi: studio delle vescicole extracellulari (EVs) e del loro significato nei meccanismi di risposta e resistenza all'immunoterapia con inibitori del checkpoint; monitoraggio immunologico durante il trattamento immunoterapico al fine di identificare nuovi marcatori e meccanismi di risposta e resistenza; studio del ruolo predittivo della frequenza allelica (AF) delle mutazioni BRAF V600E e NRAS in pazienti con melanoma in stadio III (setting adiuvante) e IV (setting metastatico) trattati con terapia target e inibitori del checkpoint; studio del profilo metabolomico sul sangue periferico di pazienti con melanoma metastatico trattati con inibitori del checkpoint immunitario.

Risultati

Per quanto riguarda l'obiettivo 1, abbiamo misurato i livelli di PD-L1 e PD-1 e abbiamo dimostrato che alti livelli di EVs PD-1+ sono associati a una ridotta risposta all'immunoterapia anti-PD-1. Abbiamo anche eseguito studi funzionali che dimostrano che le EV circolanti riducono il traffico e il potenziale citotossico dei linfociti negli organoidi di melanoma. Per quanto riguarda l'obiettivo 2, le analisi multivariate hanno permesso di identificare l'insieme dei fattori immunologici che correlano con la risposta o la mancata risposta all'immunoterapia somministrata. Per quanto riguarda l'obiettivo 3, un gruppo di lavoro multicentrico composto da 22 centri italiani di riferimento per il melanoma e noi abbiamo raccolto i dati FA di 273 pazienti. La FA del gene BRAF è stata correlata al melanoma e alle caratteristiche cliniche dei pazienti e agli esiti clinici del trattamento. Per quanto riguarda l'obiettivo 4, abbiamo analizzato il profilo metabolomico sierico di 71 pazienti affetti da melanoma metastatico trattati con inibitori anti-checkpoint (43 di prima linea) dal 2017 al 2021. Le analisi preliminari hanno rivelato cambiamenti nei profili metabolomici (metaboliti e lipoproteine) durante l'immunoterapia. È stato sviluppato un modello di rischio prognostico che ha dimostrato di stratificare significativamente i pazienti ad alto e basso rischio sia per la OS che per la PFS.

Pubblicazioni

Serrati S, Di Fonte R, Porcelli L, De Summa S, De Risi I, Fucci L, Ruggieri E, Marvulli TM, Strippoli S, Fasano R, Rafaschieri T, Guida G, Guida M, Azzariti A. Le vescicole extracellulari circolanti sono biomarcatori di monitoraggio della risposta anti-PD1 e potenziatori della progressione tumorale e dell'immunosoppressione nel melanoma metastatico. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023 Sep 28;42(1):251

Lo STIGMA sociale del paziente con tumore al polmone e del fumatore: uno studio pilota per la rilevazione del fenomeno e la sperimentazione di un protocollo di intervento basato sull'EMDR

P.I. Domenico Galetta, Annamaria Catino

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Lo "stigma della salute" del paziente con cancro ai polmoni può portare a un'autovalutazione che prevede un giudizio sociale negativo. Il paziente fumatore, percependo il proprio stile di vita scorretto, tende a nascondere i sintomi di una malattia di cui si ritiene responsabile. L'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing, ovvero. Desensibilizzazione attraverso i movimenti oculari) permette al paziente, attraverso la desensibilizzazione e la ristrutturazione cognitiva, di cambiare prospettiva e adottare comportamenti più adattivi rielaborando i momenti emotivamente stressanti legati alle fasi della malattia e alla storia personale.

Scopo

Il progetto prevede di avviare un percorso di disassuefazione dal tabacco per i fumatori afferenti al centro antifumo attraverso la tecnica dell'EMDR. Tale supporto sarà fornito sia ai fumatori con patologia oncologica che ai non fumatori. Il progetto quindi, oltre alla rilevazione del fenomeno dello stigma, intende utilizzare e testare l'efficacia della tecnica EMDR nella riduzione dei sintomi di distress nei pazienti oncologici e nella cessazione del tabagismo per i fumatori oncologici e non.

Risultati

Sono state condotte ricerche di letteratura per strutturare il protocollo di intervento e definire lo stato dell'arte rispetto alle informazioni già note in letteratura sull'argomento del progetto. Reclutamento di collaboratori dedicati al progetto (1 data manager; n.1 biologo; n.1 psicologo). Presentazione e approvazione del comitato etico (prot.528/23). Attività di formazione: Approfondimenti in psico-oncologia e pratica clinica 2023; Compassion focus therapy; corso EMDR; partecipazione al Congresso Nazionale di Tabaccologia e al Congresso Mondiale del Cancro Polmonare. Rinnovo dei borsisti con n.1 amministrativo annesso e assunzione di 1 data manager. Sono stati coinvolti nell'arruolamento n.4 pazienti oncologici e n.10 fumatori.

Biomarcatori predittivi della risposta all'immunoterapia nel microcitoma polmonare

P.I. Domenico Galetta

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Il microcitoma polmonare è la forma più aggressiva con la maggiore tendenza alla metastatizzazione del tumore del polmone. L'immunoterapia aggiunta alla chemioterapia standard con derivati del platino ed etoposide aumenta la sopravvivenza mediana in modo statisticamente significativo, ma comunque in misura limitata. Pertanto, l'identificazione di fattori predittivi di risposta sembra essere un tema di notevole interesse in questi pazienti. A differenza del NSCLC, nel microcitoma polmonare non è stata trovata alcuna relazione tra l'espressione di PD-L1 e l'esito dell'immunoterapia. Ciò è probabilmente legato anche alla mancanza qualitativa e quantitativa di materiale bioptico in questi pazienti. Potrebbe quindi essere utile l'uso di surrogati di PD-L1 tissutali. Dato il tipo di materiale bioptico del microcitoma, sarebbe auspicabile poter verificare l'espressione dell'asse PD1/PD-L1 valutando PD1 e PD-L1 solubili o nelle vescicole extracellulari di pazienti con microcitomi sottoposti a trattamento immunoterapico.

Scopo

Lo scopo dello studio è identificare fattori predittivi di risposta all'immunoterapia nel microcitoma, motivati dall'attuale assenza di biomarcatori con tale funzione, in questo particolare istotipo di tumore polmonare. In particolare, l'obiettivo primario dello studio è valutare la correlazione tra checkpoint immunitari ed EVs con il tasso di risposta globale (ORR). Gli obiettivi secondari riguardano l'identificazione di possibili correlazioni tra i checkpoint immunitari e le EV con i parametri di sopravvivenza (sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione), normalizzando per le caratteristiche cliniche quali le sedi delle metastasi, l'età, il sesso e il performance status.

Risultati

Progetto che ha superato la validazione da parte del comitato etico del Policlinico di Bari in quanto identificato come studio osservazionale con farmaco (per la finalità legata all'identificazione di fattori predittivi di risposta all'immunoterapia), attualmente sottoposto e in attesa di valutazione

Pubblicazioni

- Longo V, Rizzo A, Catino A, Montrone M, Galetta D. Valutazione della sicurezza degli inibitori del checkpoint immunitario in combinazione con la chemioterapia per il trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule: Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati. Thorac Cancer. 2023 Apr;14(11):1029-1035. doi:10.1111/1759-7714.14842. Pubblicato il 3 marzo 2023. PMID: 36869579; PMCID: PMC10101844.
- Longo V, Pizzutilo P, Catino A, Montrone M, Pesola F, Marerch I, Galetta D. Fattori prognostici di sopravvivenza nel carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso: Un'analisi retrospettiva italiana real-world di 244 pazienti trattati nell'ultimo decennio. Thorac Cancer. 2022 Dec;13(24):3486-3495. doi: 10.1111/1759-7714.14712. Pubblicato il 5 novembre 2022. PMID: 36333988; PMCID: PMC9750807.

DATA-LUNG (Creazione di un database dotato di un'adeguata protezione dei dati sensibili attraverso un software aggiornato, che può essere utilizzato per il monitoraggio in tempo reale dell'epidemiologia dei dati, degli esiti delle diverse linee terapeutiche, dello studio delle sequenze terapeutiche e dell'attento monitoraggio delle tossicità nelle neoplasie polmonari)

P.I. Domenico Galetta, Pamela Pizzutilo

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Gli studi osservazionali sui farmaci sono di particolare importanza per il profilo di sicurezza in condizioni d'uso normali e su un gran numero di soggetti, per l'approfondimento dell'efficacia nella pratica clinica, per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e per la farmacoeconomia. Per le loro caratteristiche, gli studi osservazionali non comportano rischi aggiuntivi per i soggetti, ai quali vengono offerte le migliori condizioni di assistenza clinica. Già dal 2008 è stato istituito il Registro Nazionale degli Studi Osservazionali (Determinazione AIFA 31.3.2008 GUn 76) per garantire analisi descrittive e predisporre rapporti periodici. L'istituzione interna di una banca dati finalizzata all'archiviazione sicura delle tossicità cliniche, epidemiologiche, patologiche, molecolari, terapeutiche e farmaco-correlate consentirebbe di essere sempre aggiornati sugli esiti delle singole terapie sistemiche standardizzate, sull'esito delle sequenze terapeutiche e sulla sicurezza nel mondo reale soprattutto alla luce degli sviluppi terapeutici specifici degli ultimi anni. Non meno importante è la possibilità di utilizzare lo stesso database per monitorare con audit periodici l'adeguatezza dei tempi diagnostico-terapeutici per migliorare gli obiettivi interni.

Scopo

- Monitoraggio in tempo reale dell'incidenza presso la nostra UO di vari tumori polmonari in base alle caratteristiche cliniche, patologiche, biomolecolari e terapeutiche.
- Monitoraggio definito sull'esito e sulla sicurezza delle rispettive terapie.
- Avere a disposizione dati aggiornati per partecipare a studi osservazionali internazionali e proporre studi osservazionali interni.
- Capacità di valutare periodicamente l'adeguatezza dei tempi dei percorsi diagnostico-terapeutici interni (ad esempio, tempi di ricovero, tempi di diagnosi e inizio del trattamento) e di adeguarsi rapidamente in base a indicatori precisi.
- Migliorare in modo significativo l'evidenza del trattamento del tumore al polmone con una comprensione approfondita dei vantaggi e dei limiti della banca dati utilizzata. Attraverso la collaborazione con esperti in tecniche statistiche avanzate. Inoltre, l'integrazione con altri database multi-istituzionali su larga scala può determinare e rafforzare un processo di migliore comprensione dell'impatto di un determinato trattamento in una determinata popolazione e, in molte situazioni, può anche migliorare le prove sulla prognosi, sull'efficacia degli interventi e persino sulle disparità di trattamento.

Risultati

Grazie a questa banca dati, è stato possibile collaborare all'inclusione di circa 120 pazienti nel progetto osservazionale nazionale ATLAS e nel protocollo osservazionale Rational. Collaborando a livello nazionale agli abstract per AIOM ed ESMO.

Terapia forestale integrata con il trattamento immunoterapico di pazienti con neoplasia polmonare

P.I. Domenico Galetta, Vito Longo, Niccolò Varesano, Vito Lamorgese

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

La terapia forestale è in grado di migliorare molti aspetti della salute mentale di un individuo, come lo stress, l'ansia e la depressione. Tuttavia, i benefici associati alla terapia forestale si ripercuotono anche sul sistema immunitario, con un aumento delle cellule NK e della loro attività, un aumento della granulicina, della perforina e dei granzimi A/B, una riduzione delle cellule Treg, un aumento dei linfociti citotossici CD8 e un'attivazione di altri effettori del sistema immunitario destinati a contrastare lo sviluppo e la proliferazione delle cellule neoplastiche, nonché una variazione dei livelli sierici di IL-6, IL-8 e TNF- α .

Scopo

- Valutazione dell'impatto della terapia forestale su diversi aspetti psicologici del paziente.
- Pazienti, come stress, depressione e ansia.
- Analisi dei cambiamenti relativi alla popolazione di linfociti nel sangue
- Periferica.
- Analisi dei cambiamenti correlati all'espressione di citochine pro-infiammatorie.
- Impatto sulla fatica e sul controllo delle algie.
- Numero di progressioni a seguito di un intervento terapeutico integrato.

Risultati

Esperimento condotto su un gruppo pilota di 10 pazienti (6 maschi; età media 59,6 anni, d.s.12) che hanno effettuato n. 6 esposizioni settimanali di 2h ciascuna in bosco (Murgia pugliese). Sono state eseguite determinazioni relative allo stato delle citochine infiammatorie, al linfocitogramma e allo screening emozionale pre e post intervento.

Valori predittivi della cardiotoxicità in pazienti con cancro del colon-retto trattati per la prima volta con fluoro-pirimidine, sia in pazienti adiuvanti che metastatici

P.I. Stefano Oliva, Agata Puzzovivo

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Le fluoropirimidine sono tra i farmaci più utilizzati nel trattamento del cancro coloretale. I fattori di rischio per lo sviluppo di cardiotoxicità da fluoropirimidine sono: età > 55 anni, malattia renale preesistente (clearance della creatinina < 30 ml/min), ipertensione, dislipidemia, fumo, storia di cardiopatia ischemica. Per prevenire le reazioni avverse, le linee guida AIOM raccomandano l'analisi farmacogenetica della DPYD per i polimorfismi noti. Tuttavia, sono stati identificati altri polimorfismi per i quali è necessario sviluppare uno strumento di analisi.

Scopo

L'obiettivo principale dello studio è quello di individuare una profilazione genica da utilizzare insieme agli strumenti diagnostici strumentali e di laboratorio adottati nella comune pratica clinica per identificare i pazienti ad alto rischio di cardiotoxicità.

Risultati

Arruolamento di 30 pazienti. Due pazienti persi al follow-up. Il 7% degli arruolati presenta un polimorfismo associato a un'alterazione patogenetica del gene DPYD, per il quale si raccomanda una riduzione dell'85% delle fluoropirimidine. Il 7% presenta un polimorfismo del gene UGT associato a un'alterazione patogenetica, per il quale si raccomanda una riduzione del 70% dell'irinotecan. A un mese di follow-up, il 43% dei pazienti mostra valori comparabili di indice di resistenza intrarenale (RI).

Suoni confortevoli: Infusione di speranza con i pazienti della camera sterile

P.I. Pietro Milella

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

L'isolamento prolungato in camera sterile è un'esperienza che espone il paziente ematologico alla fragilità psicologica. Uno degli aspetti che contribuisce a mantenere un'elevata qualità di vita è la speranza. Per promuovere il benessere psicologico, il metodo specializzato di Guided Imagery and Music (GIM) è riconosciuto tra gli interventi di musicoterapia "ricettiva" come una modalità funzionale di musica classica specifica per suscitare esperienze trasformative in cui l'immaginario viene evocato durante l'ascolto musicale. Raggiunto uno stato di profondo rilassamento, vengono suscitate immagini spontanee e potenziali momenti epifanici di profondità relazionale, emozioni positive e trascendenti nell'ascoltatore, così da consolidare un senso di sicurezza e consolazione.

Scopo

- Valutare l'impatto multifattoriale della musicoterapia ricettiva in pazienti con neoplasie ematologiche durante il ricovero per trapianto autologo di cellule staminali sui seguenti indicatori:
- Frequenza cardiaca e pressione sanguigna, cortisolo salivare;
- Speranza, qualità della vita (sintomi: dolore, insonnia, nausea, astenia), disagio psicologico, ansia e depressione.
- Ridurre il disagio psicologico durante l'isolamento prolungato.
- Migliorare la qualità del ricovero ospedaliero offrendo ai pazienti un'esperienza umanizzante "misurabile".
- Comprendere la relazione tra speranza e disagio psicologico.

Risultati

A seguito di uno studio della letteratura, sono stati identificati i questionari da somministrare ai pazienti e lo studio È stato presentato al Comitato Etico.

Screening e valutazione psicologica nel progetto "Interventi musicali con pazienti affette da cancro al seno: effetti psicologici e cardiologici".

P.I. Pietro Milella

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Il progetto nasce dall'esigenza di effettuare un adeguato Screening e Assessment psicologico delle pazienti arruolate nello Studio "Interventi musicali con pazienti affette da tumore al seno: effetti psicologici e cardiologici"; di mettere a fuoco un'attenta strategia metodologica di conduzione dello studio, differenziando il ricercatore (musicoterapeuta) dallo psicologo clinico. Questa figura è incaricata di indagare le seguenti componenti: Stress, Ansia, Depressione, Rabbia, Ricerca di Aiuto; Crescita Post-Traumatica; Fatica; Salute Fisica e Salute Mentale. La "Guided Imagery with Music" (Helen Bonny - G.I.M.), nota in letteratura come approccio musicoterapico ricettivo ad orientamento psicologico umanistico e transpersonale, è oggi uno degli approcci più accreditati a livello mondiale. Gli strumenti di valutazione della musicoterapia devono essere standardizzati attraverso una serie di test psicometrici.

Scopo

- Effettuare lo screening delle variabili psicologiche in pazienti della Breast Unit ed eleggibili per lo studio di musicoterapia. Somministrazione al T0 di test psicologici e raccolta dati.
- Effettuare, nel corso delle successive sessioni di musicoterapia, l'interazione delle variabili psicologiche correlate ai parametri cardiologici in pazienti ambulatoriali della Breast Unit (in chemioterapia ev neoadiuvante o adiuvante in chemioterapia ev di prima/seconda linea così come dettagliato nello studio già in essere).
- Creare e aggiornare il database con l'inserimento degli scoring emersi dall'assessment psicologico.

Risultati

- Iscrizione con valutazione psicologica
- Monitoraggio della presenza di variabili psicologiche correlate ai parametri cardiologici in concomitanza con l'intervento di musicoterapia ai tempi T (T1/T7) indicati dal protocollo di ricerca.
- Operazionalizzazione: i punteggi grezzi ottenuti sono stati standardizzati.

Traduzione e convalida della versione italiana della Checklist Concerns and Health Identifier for Medical Patients (CHIMP_Cancer)

P.I. Pietro Milella

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Il disagio emotivo è definito come un'esperienza emotiva spiacevole di natura multifattoriale e psicologica (cioè cognitiva, comportamentale ed emotiva), sociale e/o spirituale, che può interferire con la capacità di affrontare efficacemente il cancro, il suo quadro sintomatologico e il percorso terapeutico previsto (NCCN, 2012). L'individuazione, il monitoraggio e la diagnosi precoce del disagio emotivo consentono di sviluppare in anticipo un intervento terapeutico adeguato.

Scopo

- Tradurre la lista di controllo Concerns and Health Identifier for Medical Patients (CHIMP_Cancer) in italiano.
- Validare la versione italiana della checklist Concerns and Health Identifier for Medical Patients (CHIMP_Cancer).
- Rilevare il disagio emotivo percepito, correlato alle aree di preoccupazione soggettiva del paziente oncologico, al fine di identificare fattori di stress e problemi, intervenire preventivamente, rispondere a esigenze specifiche e promuovere un percorso di cura di qualità.

Risultati

Sviluppo di un database di raccolta dati, nel quale sono stati inseriti e resi operativi i dati grezzi raccolti per n. 340 pazienti.

LINEA 3 | Scienza e tecnologia computazionale dell'intelligenza artificiale: I driver per un'oncologia digitale

Panoramica

Il termine Big Data è stato coniato originariamente dagli scienziati della NASA nel 1997, in seguito alla difficoltà di visualizzare e memorizzare un insieme di dati troppo grande.

Negli ultimi anni, le informazioni digitali nel mondo sono più che raddoppiate e il fenomeno è in continua espansione. In particolare, la medicina è uno dei principali protagonisti di questa crescita. I Big Data relativi alla salute crescono più rapidamente di quelli di altri settori, grazie a quattro importanti fenomeni:

- Sviluppo di tecniche di refertazione digitale (cartelle cliniche e file elettronici);
- Sviluppo digitale dell'imaging (radiologico e patologico);
- Sviluppo delle scienze omiche (genomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica) sia in massa che in singola cellula;
- Sviluppo dell'"Internet degli oggetti" (IoT), ovvero lo sviluppo di sensori in grado di rilevare informazioni dal corpo umano in tempo reale (ad esempio, gli smartwatch).

Gli algoritmi di apprendimento automatico (ML) e lo sviluppo di sistemi informatici basati sull'intelligenza artificiale si stanno sviluppando di pari passo con la crescita dei Big Data; ad esempio, si stanno sviluppando sistemi di supporto alla diagnostica nel campo della radiomica o della patomica. Inoltre, le scienze computazionali per l'omica si stanno sviluppando per espandere la capacità di integrazione dei dati, come la trascrittomica spaziale.

Obiettivi

La disponibilità di Big Data, sia strutturati che non strutturati, può consentire lo sviluppo di algoritmi di ML allo scopo di addestrare sistemi di IA. È proprio attraverso l'IA che i dati disponibili possono essere analizzati e interpretati per formulare ipotesi e ottenere risposte utili per una migliore prevenzione, diagnosi precoce e trattamento, adattato alle peculiarità del singolo paziente. In particolare, lo sviluppo delle nuove scienze "omiche" (genomica, trascrittomica, metabolomica, ecc.) e della strumentazione high throughput ha prodotto, in un'area scientifica originariamente legata soprattutto ad attività di laboratorio e di imaging, una forte richiesta di supporto da parte del settore dell'informatica avanzata e del calcolo ad alte prestazioni. È quindi necessario e possibile perseguire gli obiettivi di efficacia, efficienza e appropriatezza tipici della medicina attuale, attraverso l'utilizzo di tecnologie in grado di affinare e innovare le informazioni ottenute con le metodologie epidemiologiche classiche.

In questa prospettiva, le aree di specifico interesse in Oncologia per l'applicazione di tali tecnologie sono:

- Sviluppo di algoritmi innovativi per migliorare la cura dei pazienti (fenotipizzazione, monitoraggio, terapia personalizzata);
- Sviluppo di una diagnostica computerizzata più accurata applicabile specificamente all'imaging automatizzato;
- Gestione (automazione, ottimizzazione dei costi);
- Ricerca e sviluppo nelle scienze omiche (genomica, trascrittomica, radiomica, patomica, farmacogenomica, metabolomica, ecc.)

Implementazione di un algoritmo di intelligenza artificiale su preparati istologici di pazienti con carcinoma mammario Luminale B HER2-negativo come surrogato del test genomico Endopredict

P.I. Alfredo Zito

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

I sistemi di "Digital Pathology (DP)" e di Intelligenza Artificiale (AI), attraverso l'analisi di immagini quantitative digitalizzate, sono in grado di riconoscere e quantificare pattern complessi e di mettere in relazione tra loro i vari costituenti dei tessuti, permettendo di estrarre importanti informazioni biologiche. Negli ultimi anni, l'uso di test genomici predittivi del rischio di metastasi a distanza in pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale di tipo Luminal B HER2-negativo è stato sempre più implementato nella pratica clinica oncologica per identificare con sicurezza le pazienti per le quali è indicata la chemioterapia adiuvante in aggiunta alla sola terapia ormonale. Purtroppo, i costi di questi test sono particolarmente elevati e non sempre sono disponibili in tutti i centri diagnostici.

Scopo

Il nostro studio si propone di valutare se, attraverso l'applicazione di algoritmi di IA su immagini digitalizzate di preparati istologici di carcinoma mammario, sia possibile identificare un insieme di biomarcatori digitali che possano costituire un valido surrogato di tali test biomolecolari.

Risultati

Identificazione del caso di studio.

Identificazione di un algoritmo di intelligenza artificiale per migliorare l'accuratezza diagnostica delle neoplasie mieloproliferative in fase iniziale su biopsie osteomidollari

P.I. Alfredo Zito

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

La diagnosi delle neoplasie mieloproliferative (MPN) richiede l'integrazione di dati clinici, morfologici e genetici. Nonostante i progressi nelle scoperte delle basi genetiche e molecolari delle MPN, la valutazione morfologica della biopsia osteomidollare (BM) rimane il gold standard per differenziare i sottotipi di MPN e le forme reattive che possono mimarle. Tuttavia, la valutazione morfologica è fortemente limitata dall'uso di criteri soggettivi e qualitativi difficili da riprodurre. Le NPM sono un gruppo di patologie in cui mutazioni genetiche driver (JAK2, CALR, MPL) della via MPL-JAK-STAT nella cellula staminale ematopoietica promuovono una proliferazione eccessiva di una o più linee ematopoietiche. La policitemia vera (PV) (con mutazione JAK2V617F in >95%), la trombocitemia essenziale (TE) e la mielofibrosi primaria (MF) sono le forme più comuni e possono presentare aspetti clinico-laboratoristici e morfologici sovrapponibili che possono rendere difficile la diagnosi soprattutto nelle fasi iniziali della malattia e nei casi triplo-negativi (TN) dal punto di vista molecolare (5-10% dei casi di TE e MF).

Scopo

Studiare una serie di casi di BM reattivo/non neoplastico e BM con NPM in fase iniziale con sistemi di patologia digitale per:

- la quantificazione di specifiche popolazioni cellulari nell'emopoiesi;
- la descrizione sistematica dell'architettura dei tessuti e delle popolazioni ematopoietiche distinte;
- l'identificazione, l'analisi quantitativa e la rappresentazione di aspetti dei megacariociti, come quelli della citologia, della distribuzione topografica, della variazione delle dimensioni delle cellule, in relazione all'atipia nucleare e alla segmentazione, alla complessità e all'aggregazione cellulare;
- il grado di fibrosi 0/1.

Risultati

Identificazione di una serie di casi di 120 pazienti, per i quali è stata eseguita la colorazione con ematosilina-eosina della biopsia. Selezione delle aree significative per l'analisi e l'addestramento di un modello di intelligenza artificiale.

Implementazione di una piattaforma computerizzata di pazienti "real-life" e progettazione e sviluppo di strumenti prognostici in oncoematologia utilizzando tecniche di "machine learning".

P.I. Attilio Guarini, Sabino Ciavarella

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

La raccolta di informazioni relative ai dati istologici, molecolari e di esito del trattamento dei pazienti affetti da linfoma è notevolmente rallentata dall'utilizzo di materiale cartaceo altamente frammentato e non strutturato. Il progetto si pone in continuità con i risultati derivanti dall'attività di sviluppo di uno strumento informatico, denominato ARGO (automatic record generator for onco-hematology), in grado di raccogliere in modo semi-automatico informazioni epidemiologiche, molecolari e patologiche direttamente da referti istopatologici cartacei relativi a biopsie di casi di linfoma e di eseguire registrazioni sistematiche nella piattaforma ReDCAP.

Scopo

Estensione della convalida ARGO ai referti raccolti nei centri internazionali. Progettazione di una versione "Beta" di un'applicazione che consenta di fotografare il referto cartaceo durante l'attività ambulatoriale e di creare automaticamente la cartella clinica in REDCap. Supporto agli studi clinici per la gestione automatizzata della selezione dei pazienti idonei all'arruolamento in uno studio clinico.

Risultati

I rapporti in lingua inglese sono stati catalogati e pronti per essere analizzati.

Pubblicazioni

- G.M. Zaccaria, V. Colella, S. Colucci, F. Clemente, F. Pavone, M.C. Vegliante, F. Esposito, G. Opinto, A. Scattone, G. Loseto, C. Minoia, B. Rossini, A.M. Quinto, V. Angiulli, L. A. Grico, A. Fama, S. Ferrero, R. Moia, A. Di Rocco, F.M. Quaglia, V. Tabanelli, A. Guarini e S. Ciavarella. Generazione di schede di refertazione elettronica da referti di patologia mediante ARGO, Automatic Record Generator for onco-hematology. Rapporto scientifico.
- M.C. Vegliante, S. Mazzara, G.M. Zaccaria, S. De Summa, F. Esposito, F. Melle, G. Motta, G. Opinto, G. Volpe, A. Bucci, G. Gargano, A. Enjuanes, V. Tabanelli, S. Fiori, C. Minoia, F. Clemente, A. Negri, A. Gulino, G. Morello, A. Scattone, A.F. Zito, S. Tommasi, C. Agostinelli, U. Vitolo, A. Chiappella, A. Rambaldi, E. Derenzini, P.L. Zinzani, B. Casadei, A. Rivas-Delgado, A. López-Guillermo, E. Campo, C. Tripodo, A. Moschetta, A. Guarini, S.A. Pileri e S. Ciavarella. NR1H3 (LXR α) è associato a macrofagi pro-infiammatori, predice la sopravvivenza e fornisce un razionale per una nuova immunomodulazione nel linfoma diffuso a grandi cellule b. *Hematol Oncol.* 2022; 1- 12. <https://doi.org/10.1002/hon.3050> - IF: 5.27.
- S. Ferrero, D. Grimaldi, E. Genuardi, D. Drandi, G.M. Zaccaria, B. Alessandria, M. Ghislieri, M. Ferrante, A. Evangelista, B. Mantoan, G. De Luca, P.M. Stefani, F. Benedetti, I. Casaroli, M. Zanni, C. Castellino, V. Pavone, M. Petrini, F. Re, S. Hohaus, G. Musuraca, N. Cascavilla, A.G. Congiu, A.M. Liberati, S. Cortelazzo e M. Ladetto (PI). Valutazione puntuale e cinetica completa della MRD nel linfoma a cellule del mantello, per conto della Fondazione Italiana Linfomi. *Blood* 2022; [blood.2021014270](https://doi.org/10.1182/blood.2021014270). DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2021014270> - IF: 25.48.

Stratificazione prognostica nel carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato non resecabile e valutazione della risposta al trattamento chemio-radioterapico: applicazioni delle tecnologie di intelligenza artificiale

P.I. Domenico Galetta, Michele Montrone

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

I pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio III rappresentano circa un terzo di tutti i pazienti affetti da NSCLC e sono un gruppo piuttosto eterogeneo, che comprende potenziali candidati alla chirurgia radicale, pazienti candidati alla terapia neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico e forme localmente avanzate di NSCLC (LA) non suscettibili di chirurgia ma candidate alla chemio-radioterapia curativa (CRT). Il gold standard di trattamento per il NSCLC LA non resecabile è la CRT concomitante in pazienti con buon performance status, superiore alla sequenziale in termini di sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da progressione (PFS)¹. L'aggiunta dell'immunoterapia di consolidamento (IT) con durvalumab dopo la CRT nei soggetti con malattia stabile o responsiva ha ulteriormente migliorato gli esiti dei pazienti²⁻⁶ ed è lo standard della pratica clinica nei soggetti con PD-L1 TPS $\geq 1\%$ ⁷. Il beneficio dell'IT, sebbene indiscusso in tutti i pazienti, è maggiore quando viene iniziato precocemente dopo la CRT. Una delle principali limitazioni nella pratica clinica è la tempistica della rivalutazione radiologica dopo la CRT, un requisito essenziale per iniziare i pazienti PD-L1-positivi che non sono progrediti all'IT. Il ritardo nella rivalutazione e nell'avvio dell'IT potrebbe ridurre il beneficio dell'IT stessa. Le caratteristiche morfologiche della malattia estratte dalla tomografia computerizzata (TC) e dai vetrini digitali delle biopsie tumorali, utilizzando algoritmi di intelligenza artificiale (AI), hanno il potenziale per essere utilizzate come marcatori predittivi di risposta nei pazienti con NSCLC non resecabile sottoposti a CRT definitiva⁸.

Scopo

L'obiettivo della ricerca è determinare se nel LA-NSCLC le caratteristiche della TC basale ed eventualmente dei vetrini digitalizzati della biopsia tumorale possano migliorare la stratificazione del rischio.

La ricerca, di natura retrospettiva, prevede la valutazione della capacità dei metodi di deep learning di prevedere la risposta alla sola CRT in una popolazione non selezionata per PD-L1, sulla base della TC basale. Ciò consentirebbe in futuro di accelerare l'accesso all'IT di consolidamento migliorando l'esito e fornirebbe la base per caratterizzare i fattori predittivi della risposta alla CRT e all'IT con importanti implicazioni cliniche e biologiche.

Risultati

Screening e arruolamento di 30 pazienti. Identificazione delle scansioni TC pre-trattamento chemio-radioterapiche e definizione delle lesioni target. Definizione della risposta radiologica ottenuta dopo la chemio-radioterapia per ciascun paziente in base alle lesioni target delle scansioni TC pre-trattamento e post-trattamento.

Sviluppo di modelli predittivi di risposta alla terapia di prima linea nei pazienti con mesotelioma pleurico non resecabile con tecniche di intelligenza artificiale

P.I. Domenico Galetta, Annamaria Catino

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Il mesotelioma pleurico maligno è una neoplasia rara generalmente diagnosticata in fase avanzata, la cui terapia di prima linea è costituita da trattamenti sistemici. Il disegno dello studio, di natura osservazionale retrospettiva, prevede l'analisi di dati clinici, istopatologici e radiologici al fine di prevedere l'esito terapeutico. L'analisi radiomica delle radiografie e delle biopsie digitalizzate sarà interpretata utilizzando modelli di intelligenza artificiale, con l'obiettivo di integrare l'algoritmo decisionale del clinico e realizzare un'oncologia di precisione.

Scopo

L'obiettivo principale del progetto è sviluppare un sistema automatizzato e personalizzato di supporto alle decisioni terapeutiche per prevedere la risposta alla terapia dei pazienti con mesotelioma pleurico avanzato. Saranno sviluppati modelli automatizzati per la pianificazione e il monitoraggio dell'efficacia terapeutica basati sull'analisi radiomica delle immagini radiologiche e istopatologiche, nonché su dati clinico-anamnestici e fattori di rischio come la precedente esposizione all'amianto.

Risultati

È stato addestrato un modello di intelligenza artificiale predittiva e i risultati sono stati oggetto di una presentazione orale alla conferenza.

Previsione della pneumopatia in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio III trattati con chemio-radiazioni utilizzando tecniche di intelligenza artificiale su dati clinici e di imaging

P.I. Raffaella Massafrà

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio III trattati con chemio-radioterapia (CRT) seguita o meno da immunoterapia, è stato possibile osservare l'insorgenza di patologie secondarie al trattamento, come la PR (polmonite da radiazioni). Sebbene la riduzione della dose di radioterapia possa ridurre il rischio di polmonite, ciò potrebbe allo stesso tempo alterare il controllo del tumore. Inoltre, va tenuto conto del fatto che alcuni pazienti sono sottoposti a un trattamento di CRT in combinazione con l'immunoterapia, e ciò può comportare l'insorgenza di una pneumopatia derivante anche dall'effetto cumulativo dei due trattamenti. Pertanto, l'applicazione dell'analisi radiomica delle immagini radiologiche ha aperto l'orizzonte a nuovi approcci per identificare biomarcatori predittivi della tossicità e/o della risposta a una terapia in diversi campi biomedici.

Scopo

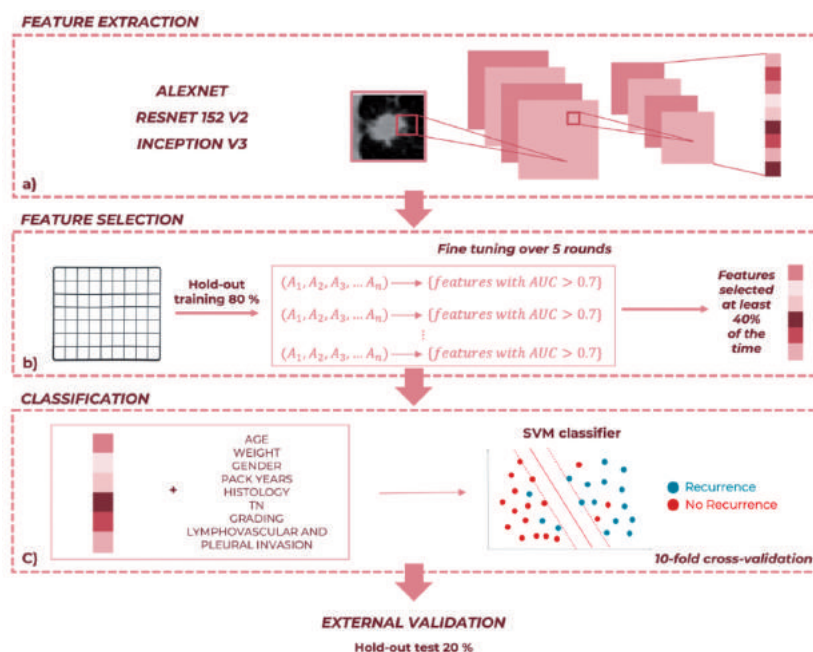
L'obiettivo primario di questo studio è sviluppare un modello di intelligenza artificiale in grado di prevedere l'insorgenza precoce di PR, in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio III trattati con chemio-radioterapia (CRT), attraverso l'analisi di immagini TC acquisite dal radioterapista prima dell'inizio del trattamento chemio-radioterapico. Inoltre, per i pazienti che sono anche sottoposti a immunoterapia, un ulteriore obiettivo dello studio è quello di valutare, mediante un secondo modello di intelligenza artificiale, se gli ispessimenti che il paziente eventualmente presenta dopo un periodo iniziale di trattamento siano indicativi di pneumopatia o di progressione della malattia.

Risultati

In attesa di arruolare un numero adeguato di pazienti per sviluppare il modello di cui sopra, è stato analizzato un database pubblico contenente scansioni TC di pazienti affetti da NSCLC con l'obiettivo di prevedere la recidiva della malattia.

Pubblicazioni

Bove S, Fanizzi A, Fadda F, Comes MC, Catino A, ... & Massafrà R. (2023) Un approccio di transfer learning basato su TC per predire la recidiva di NSCLC: Il valore aggiunto della regione peritumorale. PLoS ONE 18(5): e0285188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285188>



Modelli di intelligenza artificiale per la previsione dello stato linfonodale e della recidiva di malattia in pazienti con melanoma T2-4 basati sulla patologia digitale

P.I. Raffaella Massafra

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Lo stato del linfonodo sentinella (LSN) è un fattore prognostico cruciale per la sopravvivenza dei pazienti affetti da melanoma. Sarebbe auspicabile determinare la probabilità di LSN+ con procedure meno invasive ma accurate. È inoltre fondamentale prevedere la probabilità di recidiva nei pazienti T2-4 con linfonodi non compromessi, perché sebbene siano disponibili terapie adiuvanti efficaci per prevenire la recidiva, esse presentano una tossicità significativa e sono molto costose. È quindi necessario evitare ai pazienti trattamenti potenzialmente tossici e/o inefficaci. L'intelligenza artificiale e la patologia digitale possono servire a questo scopo.

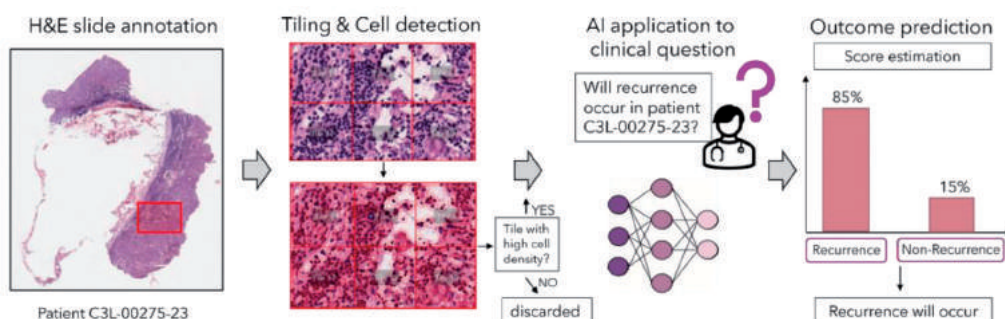
Scopo

1. Sviluppo di un sistema di supporto per la previsione precoce dello stato di LSN (prima della BLSN) dei pazienti affetti da melanoma T2-4, basato sull'analisi delle sezioni istologiche del tumore primario (patologia digitale) e sui dati clinici del paziente prima del trattamento.

2. Sviluppo di un sistema di supporto per la previsione precoce della recidiva entro 2 anni dalla diagnosi di pazienti affetti da melanoma T2-4 e LSN- basato sull'analisi delle sezioni istologiche del tumore primario (patologia digitale), dell'indice mitotico e dei dati clinici del paziente prima del trattamento.

Risultati

Abbiamo creato un modello di deep learning con l'obiettivo di identificare biomarcatori prognostici dai vetrini digitalizzati di melanoma primario colorati in ematossilina-eosina per prevedere la recidiva della malattia nei pazienti con melanoma cutaneo. I vetrini si riferiscono a una coorte di 43 pazienti in stadio I-III del database pubblico del Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium Cutaneous Melanoma (CPTAC-CM) e sono stati prima annotati dai nostri patologi e poi forniti come input al nostro modello. Il modello è stato ulteriormente validato su vetrini digitalizzati relativi a un test indipendente, ovvero una coorte di validazione di 11 pazienti affetti da melanoma, i cui dati sono stati raccolti presso il nostro Istituto. L'algoritmo è stato ottimizzato e validato su una coorte di 94 pazienti con melanoma in stadio IB-IIC.



Pubblicazioni

Comes, M. C., Fucci, L., Mele, F., Bove, S., Cristofaro, C., De Risi, I., ... & Massafra, R. (2022). Un modello di deep learning basato sulle immagini dell'intero vetrino per prevedere la sopravvivenza libera da malattia nei pazienti affetti da melanoma cutaneo. *Scientific Reports*, 12(1), 20366.

Previsione dello stato di HPV in pazienti con tumore testa-collo localmente avanzato

P.I. Raffaella Massafra

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

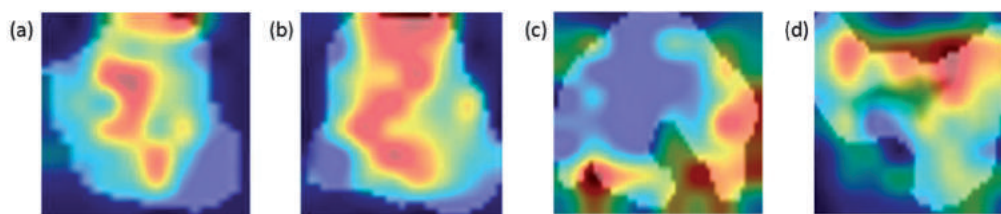
Nell'ambito dei tumori orofaringei (OPC), la prognosi è spesso legata al papilloma virus umano (HPV). Tuttavia, lo stato dell'HPV viene rilevato mediante test di laboratorio, che di solito richiedono la raccolta di campioni biologici dai pazienti, risultando così costosi e invasivi. In questo scenario emergente, sarebbe necessario poter definire metodi non invasivi ma accurati per valutare lo stato dell'HPV, in grado di sostituire accuratamente i test di laboratorio. Si potrebbero sviluppare modelli predittivi non invasivi che forniscano una previsione precoce, cioè prima della terapia, dello stato dell'HPV (+/-) sfruttando metodologie avanzate di intelligenza artificiale.

Scopo

Sviluppo di un sistema di supporto alle decisioni terapeutiche basato sulla previsione dello stato dell'HPV (+/-) in pazienti con OPC in base a caratteristiche quantitative estratte da immagini digitalizzate del campione biotipico e caratteristiche cliniche, in modo da sostituire i test di laboratorio invasivi e costosi per la valutazione dello stato dell'HPV.

Risultati

Abbiamo proposto i risultati preliminari relativi a un modello di previsione dello stato HPV spiegabile. Abbiamo utilizzato 499 pazienti (356 HPV+ e 143 HPV-) estratti dal dataset pubblico OPC-Radiomics per addestrare la rete neurale convoluzionale (CNN) Inception-V3 end-to-end. Il volume tumorale lordo (GTV) è stato estratto da immagini TC pre-trattamento e utilizzato per addestrare una CNN. Abbiamo applicato la tecnica di interpretabilità Gradient-weighted Class Activation Mapping (Grad-CAM). L'algoritmo XAI eseguito, cioè GRADcam, ha dimostrato che le aree più coinvolte nel processo decisionale del classificatore sono quelle all'interno dell'immagine e quelle sui bordi. Per quanto riguarda i pazienti HPV+ classificati correttamente, le aree più informative sono quelle più interne al tumore, mentre per i pazienti HPV- classificati correttamente, le aree più coinvolte sembrano essere concentrate sui bordi. Il modello di classificazione ha fornito all'utente finale un'informazione aggiuntiva rispetto all'accuratezza della classificazione, data dalla visualizzazione delle aree di maggiore interesse a fini predittivi per ciascun caso esaminato. Un simile strumento di supporto potrebbe contribuire ad aumentare la fiducia nell'utilizzo del modello di IA, meno inteso come black-box.



Esempi di mappe di attivazione riferite a pazienti correttamente classificati, generate dall'algoritmo gradMAP. Le prime due immagini si riferiscono a due casi HPV+, mentre le ultime due immagini si riferiscono a due casi HPV-. Le aree rosse sono le regioni che hanno influenzato maggiormente il processo di assegnazione della classe positiva o negativa.

Uso di modelli di intelligenza artificiale mediante apprendimento automatico per identificare le caratteristiche degli esiti clinici, come la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale, in pazienti affette da carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico localmente avanzato trattate con la combinazione di inibitori clinici della chinasi 4/6 e terapia ormonale

P.I. Francesco Giotta

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Le linee guida internazionali e nazionali concordano sul fatto che l'endocrinoterapia sia la terapia di scelta per la maggior parte delle pazienti con carcinoma mammario avanzato endocrino-responsivo, cioè positivo ai recettori ormonali e HER2-negativo. Gli inibitori della chinasi ciclina-dipendente (CDK4/6) di ultima generazione, come ribociclib, palbociclib e abemaciclib, hanno dimostrato una notevole efficacia clinica e bassi profili di tossicità in associazione alla terapia ormonale nel trattamento del carcinoma mammario metastatico ER+/HER2-. Le chinasi CDK4/6 sono attivate dal legame con la loro proteina regolatrice, la ciclina D, e regolano le fasi da G1 a S del ciclo cellulare attraverso la fosforilazione della proteina Rb. Questi farmaci mostrano tutti un'elevata selettività per CDK4/6, ma profili di inibizione diversi su altre chinasi che potrebbero tradursi in un'azione biologica diversa e in effetti tossici su cellule non tumorali.

Scopo

L'obiettivo del progetto è quello di sviluppare un sistema di supporto basato sull'intelligenza artificiale considerando le seguenti caratteristiche, al fine di identificare caratteristiche predittive di esiti clinici quali la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico localmente avanzato trattate con la combinazione di inibitori della ciclina chinasi 4/6 e terapia ormonale.

- Stato della menopausa: pre- e postmenopausa
- Ormonosensibilità
- Terapia di prima linea vs terapia di seconda linea
- Terapia ormonale: inibitori dell'aromatasi vs fulvestrant
- Terapia effettuata alla progressione

Risultati

Reclutamento di un numero sufficientemente adeguato di pazienti per l'analisi.

Sviluppo di un sistema di supporto per la previsione dello stato linfonodale in pazienti con cancro al seno basato sull'analisi di immagini ecografiche con tecniche di intelligenza artificiale

P.I. Francesco Giotta

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Dopo una diagnosi iniziale di tumore al seno, le pazienti vengono sottoposte a ulteriori esami diagnostici volti a valutare lo stato metastatico dei linfonodi ascellari. Per le pazienti il cui stato linfonodale è negativo all'esame clinico e strumentale, è obbligatoria la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB). Sebbene la SLNB sia una procedura ad alto rendimento, si tratta di un esame costoso e lungo che può causare diversi effetti collaterali.

Scopo

Questo studio si propone di sviluppare un modello di intelligenza artificiale in grado di prevedere precocemente lo stato metastatico del linfonodo sentinella in pazienti con carcinoma mammario analizzando esclusivamente le immagini ecografiche del tumore primario acquisite dal radiologo al momento della diagnosi. L'ecografia, infatti, è l'esame diagnostico più frequentemente eseguito nella pratica clinica sia per la diagnosi del tumore al seno che per la valutazione dello stato linfonodale ed è la tecnica meno espansiva e invasiva rispetto ad altri strumenti diagnostici.

Risultati

Sono stati condotti studi preliminari sui dati clinici dei pazienti arruolati, sviluppando modelli di apprendimento automatico per la previsione dello stato metastatico del linfonodo sentinella di questi pazienti. È iniziata la raccolta di immagini ecografiche relative ai pazienti risultati arruolabili nella fase precedente dello studio.

Pubblicazioni

Lombardi, A.; Amoroso, N.; Bellantuono, L.; Bove, S.; Comes, M.C.; Fanizzi, A. ... & Massafra R. Accurate Evaluation of Feature Contributions for Sentinel Lymph Node Status Classification in Breast Cancer. Appl. Sci. 2022, 12, 7227. <https://doi.org/10.3390/app12147227>



Impiego di modelli di intelligenza artificiale per valutare, in base alle caratteristiche radiometriche, l'efficacia della terapia neoadiuvante a singolo o doppio blocco anti HER-2 in combinazione con la chemioterapia in pazienti con carcinoma mammario HER-2-positivo

P.I. Agnese Latorre
Data di inizio: 2022
Data di scadenza: 2024

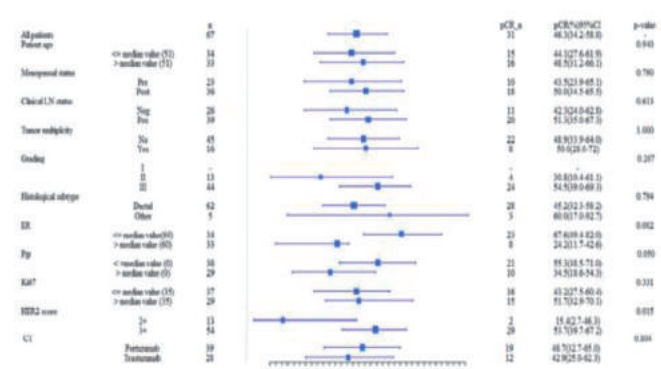
Contesto

Circa il 15-20% dei tumori al seno sono classificati come HER2-positivi (HER2+), caratterizzati da un fenotipo clinico più aggressivo e da una prognosi peggiore. In questo sottogruppo la chemioterapia neoadiuvante (NAC) è diventata una pratica clinica standard. L'aggiunta di trastuzumab alla NAC raddoppia approssimativamente la percentuale di pazienti con carcinoma mammario HER2+ che ottengono una risposta patologica completa (pCR). Le pazienti con pCR hanno dimostrato una prognosi migliore rispetto a quelle con malattia residua dopo la terapia neoadiuvante. Il doppio blocco HER2 con pertuzumab e trastuzumab può aumentare ulteriormente il tasso di pCR.

Scopo

Lo studio si propone di esaminare retrospettivamente/prospettivamente l'efficacia della NAC in combinazione con trastuzumab o con il doppio blocco di trastuzumab e pertuzumab, in una popolazione di pazienti con carcinoma mammario HER2+ in fase iniziale, afferite al nostro Istituto. Lo scopo dello studio è valutare la risposta al trattamento in termini di pCR nelle due popolazioni in studio e correlare questo risultato con le caratteristiche cliniche delle pazienti, la risposta clinico-radiologica, valutata mediante mammografia o risonanza magnetica della mammella, al fine di esplorare se la risposta radiologica può essere un indicatore prognostico di pCR.

Risultati



Abbiamo definito un algoritmo di apprendimento automatico basato su caratteristiche cliniche per prevedere il raggiungimento della pCR alla NAC in pazienti HER2-positivi. Abbiamo innanzitutto valutato la significatività dell'associazione delle caratteristiche cliniche con l'esito (pCR) su dati raccolti retrospettivamente relativi a 67 pazienti afferenti all'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II". Successivamente, abbiamo eseguito una procedura di selezione delle caratteristiche per identificare un

sottoinsieme di caratteristiche da utilizzare per l'addestramento dell'algoritmo di apprendimento automatico. Abbiamo scoperto che l'esito era significativamente associato allo stato ER, allo stato Pgr e all'HER2.

Pubblicazioni

Fanizzi, A., Latorre, A., Bavaro, D. A., Bove, S., Comes, M. C., Di Benedetto, E. F., ... & Massafra, R. (2023). Valutazione del potere prognostico dei parametri clinici per predire la risposta alla terapia neoadiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo: Un approccio di apprendimento automatico. *Cancer Medicine*, 12(22), 20663-20669.

Sviluppo di uno strumento di supporto alla scelta del trattamento basato sulla radiomica per la pianificazione e il monitoraggio dell'efficacia dell'immunoterapia PD-(L)1 in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato

P.I. Annarita Fanizzi

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

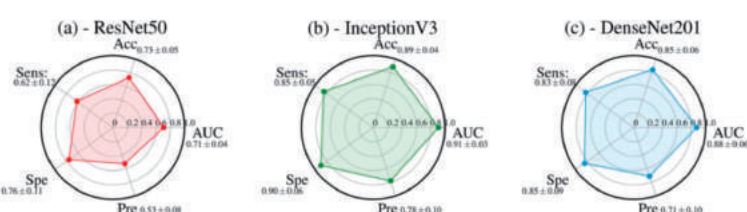
Studi recenti hanno dimostrato che il blocco dei checkpoint immunitari ha migliorato significativamente gli esiti clinici dei pazienti affetti da carcinoma polmonare. Tuttavia, attualmente solo l'espressione di PDL1 rappresenta il biomarcatore approvato per il trattamento immunoterapico su cui si basa la scelta terapeutica nei pazienti con NSCLC avanzato o in stadio IV, sebbene la capacità di prevedere la resistenza o il beneficio dell'immunoterapia con un'accuratezza clinicamente significativa costituisca una delle più importanti "esigenze insoddisfatte" nell'attuale scenario terapeutico di questi tumori. Molti fattori, tra cui l'eterogeneità del tumore e i cambiamenti dinamici nell'espressione di PDL1 durante la terapia, possono influenzare la risposta terapeutica in questi pazienti. Pertanto, anche per questo tipo di pazienti esiste la necessità di definire strumenti di medicina personalizzata in grado di prevedere precocemente la risposta o la resistenza all'immunoterapia nei pazienti con NSCLC avanzato, sia per selezionare meglio i pazienti più responsivi all'immunoterapia, visti i costi e la possibile tossicità associati al trattamento con questi farmaci.

Scopo

- Sviluppo di un modello di supporto alla pianificazione del trattamento che predice la risposta IT in base alle immagini TC pretrattamento e alle informazioni cliniche di base;
- Valutazioni mediche specifiche per genere o sesso, come definite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), per quanto riguarda la risposta alla terapia.

Risultati

Sono stati raccolti retrospettivamente dati e immagini di pazienti con NSCLC in stadio IV sottoposti a immunoterapia. Inoltre, l'analisi radiometrica delle immagini TC ha già mostrato un grande potenziale nella risoluzione di questo compito; in particolare, sono già state proposte reti neurali convoluzionali (CNN) che hanno fornito buone prestazioni. Recentemente, sono stati introdotti i Vision Transformers (ViT), che hanno raggiunto prestazioni comparabili e persino migliori rispetto alle CNN tradizionali nella classificazione delle immagini. L'obiettivo del lavoro proposto è stato quello di confrontare le prestazioni di diversi algoritmi di deep learning allo stato dell'arte per prevedere la recidiva del cancro in pazienti affetti da NSCLC. In questo lavoro, utilizzando un database pubblico di 144 pazienti, abbiamo implementato un approccio di transfer learning per prevedere la recidiva di pazienti affetti da NSCLC a partire da immagini TC, confrontando le loro prestazioni con quelle delle CNN allo stato dell'arte.



Pubblicazioni

Fanizzi, A., Fadda, F., Comes, M.C. et al. Confronto tra trasformatori di visione e reti neurali convoluzionali per prevedere la recidiva del cancro al polmone non a piccole cellule. *Sci Rep* 13, 20605 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48004-9>

Trascrittomica a singola cellula e patomica nel carcinoma del colon

P.I. Simona De Summa, Oronzo Brunetti

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Il cancro del colon (CC) è una delle neoplasie a più alta incidenza al mondo. L'evoluzione delle conoscenze scientifiche, con l'emergere delle cosiddette scienze "omiche" e la sintesi di terapie biologiche e immunologiche, ha permesso di introdurre il principio della medicina di precisione anche in oncologia, sconvolgendo gli approcci terapeutici per molti tumori. L'immunoterapia di prima linea ha dimostrato efficacia nella seppur piccola percentuale di neoplasie del colon con instabilità dei microsatteliti. Sebbene diverse linee guida abbiano cercato di fornire indicazioni, talvolta anche diverse, sui parametri clinici, di laboratorio e patologici che stratificano il rischio di recidiva e giustificano l'uso della chemioterapia adiuvante, i meccanismi di stratificazione biologica sul rischio di recidiva non sono chiari. L'avvento dell'omica a singola cellula ha reso possibile l'esplorazione dell'eterogeneità tumorale. L'uso di questi metodi ci permetterà di conoscere aspetti biologici inesplorati e di identificare marcatori genomico-tissutali in grado di stimare il rischio di recidiva. Questi marcatori potrebbero essere identificati in modo non invasivo nella biopsia liquida attraverso il monitoraggio periodico del paziente, in sincronia con il follow-up clinico standard.

Scopo

Si propone uno studio osservazionale retrospettivo/prospettico con i seguenti obiettivi:

- identificare modelli genomico-strutturali in grado di identificare fattori di rischio per la recidiva e la validazione in una coorte indipendente;
- confermare l'importanza della biopsia liquida nel monitoraggio e nella previsione del rischio di malattia, utilizzando i biomarcatori identificati nella fase retrospettiva;
- confronto tra il sequenziamento standard e il sequenziamento Nanopore di quarta generazione.

Risultati

Sono stati arruolati i casi della coorte retrospettiva sottoposti a sequenziamento di una singola cellula. Inoltre, è stato organizzato un gruppo di lavoro comprendente patologi, biologi e tecnici di laboratorio per finalizzare il protocollo di trascrittomica spaziale. Inoltre, i primi casi dello studio prospettico sono stati arruolati nella biopsia liquida.

Implementazione del progetto "datawareomics": attività di importazione di dati omici all'interno del "data-lake" e sviluppo di algoritmi di "machine-learning".

P.I. Vito Angiulli

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

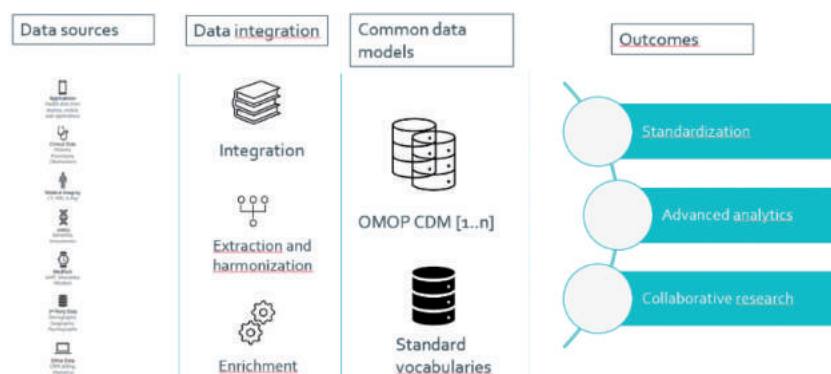
Le malattie oncologiche, classificate per origine, tessuto, differenziazione e diffusione, rivelano le loro peculiarità da dati "non strutturati" provenienti dalla "multiomica" (genomi, epigenomi, metabolomi, ecc.), dalla "radiomica" (immagini diagnostiche provenienti da entrambe le specialità di imaging e anatomia patologica), da dati "clinici" (referti) e "real life" (PROM) e da dati "strutturati" presenti nei database di gestione delle informazioni cliniche. La raccolta di tutte queste informazioni in un cosiddetto "data-lake" di ricerca che abbiamo definito "datawareomics" può consentire una comprensione olistica della biologia, colmando il divario genotipo-fenotipo e ottenendo, attraverso i meccanismi tipici dell'intelligenza artificiale e dei motori rule-driven, miglioramenti nella prognosi, nella previsione fenotipica e nel trattamento oncologico.

Scopo

Gli obiettivi del progetto sono la raccolta e l'importazione sistematica di tutti i dati nel "lago dei dati della ricerca" e la successiva catalogazione e implementazione di algoritmi di IA. L'approccio sperimentale prevede l'importazione e l'organizzazione dei dati dai database delle Unità Operative (UO) con la standardizzazione della terminologia secondo l'iniziativa "Observational Health Data Science and Informatics" (OHDSI), l'organizzazione in un modello "OMOP-compliant", la pseudonimizzazione e l'applicazione di metodologie "block-chain" per il controllo della qualità dei dati, lo studio di fattibilità della ricerca e l'implementazione di modelli ML-DL con metodologie supervisionate e non. I sotto-obiettivi sono la previsione della risposta alla terapia e della recidiva/morte dei pazienti oncologici, con un processo che comprende la preparazione dei dati e la validazione dell'accuratezza del modello.

Risultati

Dopo aver individuato le procedure di pseudonimizzazione più adatte (keyed hashing), i dati delle varie fonti sono stati estratti con tecniche di interoperabilità standard (database access, messaggi HL7/FHIR, ecc.) anche da fonti non strutturate, sottoposti a filtraggio ETL, standardizzati alla terminologia OHDSI con ATHENA e organizzati tutti i dati, strutturati e non, in un'ipotesi di modello OMOP-CMS. È stata avviata la metodologia per la costruzione del catalogo dei dati osservativi presenti a scopo di ricerca. Infine, è stata dimensionata l'infrastruttura IAAS per ospitare il "data-lake" sul Cloud di InnovaPuglia e sono state dimensionate e richieste le licenze Oracle nell'ambito del "Regional Unlimited Licence Agreement" della Regione Puglia.



LINEA 4 | Nuovi modelli organizzativo-gestionali in oncologia

Panoramica

La scienza medica, e l'oncologia in particolare, manifesta alcune "tendenze" inequivocabili, quali:

- La personalizzazione delle terapie sulla base di informazioni diagnostico-predittive di rischio più accurate, che portano tuttavia a un aumento dei costi relativi;
- La contestualizzazione clinica delle terapie sulle specificità del paziente con lo sviluppo di modelli di progressione della malattia, comorbidità e relazione con gli esiti (traiettorie di malattia);
- La disponibilità di un maggior numero di dati diagnostici e clinici "digitali o digitalizzati" su pazienti strutturati e non strutturati;
- La necessità di gestire la complessità della patologia oncologica del paziente in contesti decisionali multiprofessionali e multidisciplinari a informazione condivisa;
- La disponibilità di tecnologie di connettività e IoT, che consentono in modo sicuro approcci innovativi e/o di telemedicina, può innovare l'organizzazione dei percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali in termini di efficienza ed efficacia;
- La necessità di iniziare a valutare sistematicamente le relazioni causali e prognostiche delle malattie con i dati ambientali (ecobiologici, strutturali e socioculturali) per supportare i responsabili politici;
- La necessità di comprovare con analisi di costo-efficacia l'appropriatezza e il rapporto costo-efficacia (miglior risultato con risorse limitate) delle scelte sanitarie per i pazienti.

La Linea di Ricerca proposta riguarda lo sviluppo di "nuovi modelli organizzativo-gestionali in oncologia" (cfr. PNR-Par. 5.1.1., Art. 7) per produrre evidenze scientifiche finalizzate a migliorare l'economicità organizzativa in termini di equità, accesso ai servizi e solidarietà con le risorse disponibili. Le attività riguarderanno: a) Reti locali, nazionali e internazionali: dati, cataloghi, servizi; b) Sistematizzazione delle valutazioni di HTA; c) Telemedicina dalla sperimentazione all'accreditamento; d) Modellazione e accreditamento dei PDTA; e) Sostenibilità della medicina di precisione; f) Governance dei dati; g) Governance della proprietà intellettuale (UTT).

Obiettivi

Lo sviluppo dell'Oncologia di Precisione ha portato a un netto miglioramento degli esiti clinici ma anche ad altri effetti di forte impatto sociale quali: l'economicità delle terapie mirate; l'importanza dell'affidabilità di valutazioni diagnostiche predittive-prognostiche sempre più sofisticate e costose; la NECESSITA' di percorsi PDTA innovativi, condivisi e adeguati ai nuovi outcome; le possibilità offerte dalla telemedicina nella revisione del modello di assistenza ospedaliera/territoriale/domiciliare; la necessità di sviluppare modelli multidisciplinari innovativi per la gestione del paziente oncologico in grado di produrre, integrare e gestire informazioni cliniche, biomolecolari, genetiche e patologiche. Su questa base, le attività di ricerca mireranno a creare meccanismi stabili, automatizzati e "GDPR compliant" di raccolta di dati strutturati e de-strutturati, nei processi ordinari di gestione del paziente, nella standardizzazione delle classificazioni, della semantica e delle ontologie nei cataloghi disponibili nelle reti di ricerca (es. Big Health Data) e delle risorse e dei servizi di elaborazione disponibili nelle reti; sperimentazione, valutazione e accreditamento di modelli organizzativi nella diagnostica di laboratorio (MTB), nella diagnostica per immagini (telepatologia), nell'assistenza (deospedalizzazione delle cure), nell'informazione medica da parte di "team MDT" (teleconsulto) in telemedicina; modellare formule organizzative di mix ospedalieri, territoriali e domiciliari di percorsi diagnostico-terapeutici raccogliendo gli esiti (efficienza ed efficacia) per la valutazione sistematica HTA dei modelli organizzativi; verificare l'impatto economico e gestionale derivante dall'utilizzo dei drug companion test; valorizzare sistematicamente la conoscenza e la proprietà intellettuale come elemento unificante.

Formazione e monitoraggio delle competenze dell'infermiere addetto agli studi clinici.

P.I. Elsa Vitale

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

A partire da maggio 2021, l'IRCCS Istituto Tumori di Bari ha assunto infermieri di ricerca da impiegare nelle attività di assistenza ai pazienti arruolati in studi sperimentali. Il reclutamento dell'infermiere di ricerca viene effettuato dall'ufficio risorse umane, attingendo da graduatorie di concorso pubblico, attraverso un contratto a tempo determinato di un anno rinnovabile. Ogni infermiere è assegnato a un PI ed è supervisionato dal mentore clinico che è il coordinatore infermieristico dell'UO a cui è assegnato. L'acquisizione delle competenze in campo lavorativo viene monitorata a un mese e a tre mesi dagli infermieri afferenti alla Direzione Scientifica. I suddetti infermieri ricercatori sono inoltre impegnati nelle attività dei Team Multidisciplinari che si occupano dei PDTA dei pazienti oncologici afferenti all'Istituto stesso. L'assegnazione alle UO avviene secondo precisi criteri stabiliti preventivamente dalla CTS dell'IRCCS. A partire da luglio 2023, l'IRCCS ha inoltre assunto 3 ricercatori sanitari infermieri con un contratto di Piramide della Ricerca.

Scopo

- Definire tempi e modalità ottimali per l'acquisizione e il monitoraggio di competenze infermieristiche avanzate volte a garantire la migliore pratica e la sicurezza dell'assistenza infermieristica da erogare al paziente sottoposto a sperimentazione farmacologica con farmaci antitumorali (e quindi ad alto rischio).
- Definire le mansioni dell'infermiere di ricerca (JD), tenendo conto di quanto già suggerito dal Ministero della Salute, dall'AIFA, dalle società scientifiche italiane e internazionali.
- Creazione e somministrazione di un questionario strutturato per la rilevazione e il successivo monitoraggio delle competenze descritte nel JD. In via preliminare sarà utilizzato per verificare gli input e individuare i bisogni formativi.
- Redazione di un Piano Formativo Annuale (per tre anni), approvazione da parte della Direzione Strategica, organizzazione degli eventi, accreditamento ECM e successiva implementazione.

Risultati

È stato addestrato un modello di intelligenza artificiale predittiva e i risultati sono stati oggetto di una presentazione orale alla conferenza.

Approccio Lean

P.I. Vito Angiulli

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

La tempestività, l'appropriatezza terapeutica, l'aderenza e la continuità delle cure sono fondamentali per il successo dell'assistenza al paziente, influenzando la sostenibilità del Sistema Sanitario. Il successo di una corretta presa in carico dipende da un'organizzazione che consenta di inserire il paziente in un percorso efficiente volto a ottimizzare le risorse. Il miglioramento della qualità delle cure è una priorità per i sistemi sanitari, con un numero crescente di strutture che adottano le pratiche Lean per riorganizzare il sistema, ridurre gli sprechi e soddisfare gli standard di qualità richiesti.

Scopo

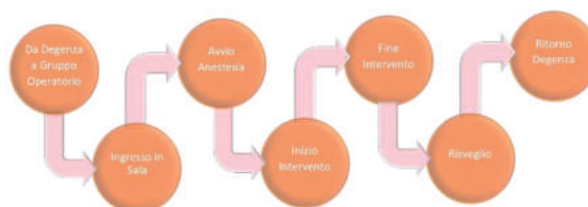
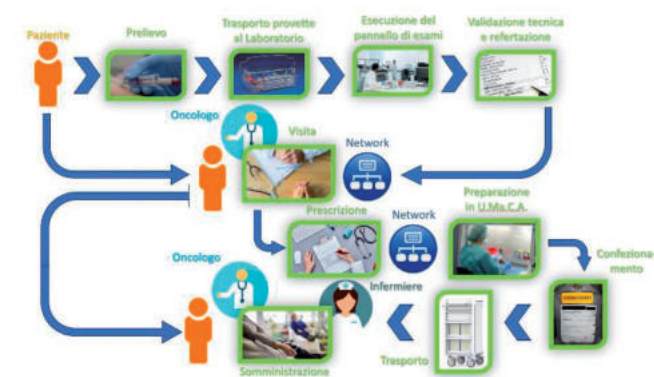
L'obiettivo del progetto è applicare la metodologia "Lean" ai processi chiave dell'IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II:

- Somministrazione di chemioterapia;
- Funzionamento del Gruppo Operativo;
- Attività del C.d.O.

Risultati

Per le chemioterapie, sono state mappate tutte le attività: esami di laboratorio, visite, prescrizioni di farmaci, loro preparazione e distribuzione, e infine somministrazione e misurazione dei tempi per le procedure di:

- Ritiro con rilevamento di pannelli di test di laboratorio tipici e determinazione del "Turn Around Time".
- Esecuzione di visite con determinazione per ogni ambulatorio della "coda" di medici (n. servitori), dei flussi di arrivo e dei tempi di servizio e della logica (FIFO);
- Preparazione di terapie con determinazione del numero di principio attivo e dei raggruppamenti di preparazione.
- Somministrazione della terapia con determinazione del numero di sedie per struttura (n. di servitori) e della durata secondo i protocolli (quantità e flusso di farmaco).



Per le attività chirurgiche in sala operatoria, sono state mappate tutte le attività: trasferimenti dai reparti di degenza al blocco operatorio, ingresso in sala, anestesia, intervento, risveglio, uscita dalla sala e ritorno al reparto di degenza. Le attività, tutte sequenziali, sono state misurate, così come le stanze attive e il personale. Sono state condotte diverse interviste con tutti i professionisti e le équipe operative.

Sarcomi dei tessuti molli: un modello di approccio di rete

P.I. Michele Guida

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto

Con la Direttiva europea 2011/24/UE, sono nate le Reti di Riferimento Europee (ERN) o reti virtuali volte a facilitare l'accesso a un'assistenza sanitaria transfrontaliera di alta qualità, coinvolgendo centri clinici e di ricerca altamente specializzati. Tra queste reti, EURACAN rappresenta la rete di riferimento europea per i tumori rari. Il valore di un'organizzazione di questo tipo è particolarmente rilevante nei casi di malattie e tumori rari, patologie complesse e a bassa prevalenza e che, come tali, coinvolgono pazienti dispersi in un'ampia area geografica. Nella regione Puglia, i tumori rari causano un alto tasso di migrazione sanitaria. Per arginare questo problema, l'U.O. Tumori Rari e Melanoma è diventata quindi un luogo di accoglienza per i pazienti e i familiari coinvolti dai sarcomi dei tessuti molli, e collabora con i laboratori sperimentali dell'Istituto per studiare le caratteristiche genetico-molecolari e microambientali dei diversi istotipi di sarcoma e definire nuovi bersagli molecolari per terapie mirate innovative, riportando in letteratura casi clinici e case series attraverso il coinvolgimento di centri nazionali.

Scopo

- Raccolta di tutta la casistica regionale in un database comune attraverso la creazione di una piattaforma inizialmente accessibile ai medici oncologi delle varie unità operative oncologiche della regione e successivamente ai medici di base.
- Partecipazione alla creazione di banche dati europee nell'ambito della rete ERN/EURACAN.
- Analisi delle peculiarità dei bisogni psicologici dei pazienti con sarcomi.
- Definizione di percorsi diagnostico-terapeutici unificati e condivisi per la Regione Puglia sui sarcomi dei tessuti molli.
- Raccolta centralizzata di campioni biologici (sangue, tessuto tumorale, ecc.) presso la Biobanca dell'Istituto al fine di ottenere una serie di casi per poter validare le analisi in silico di biomarcatori predittivi e bersagli terapeutici, e per allestire colture cellulari anche in 3D.
- Validazione in modelli preclinici di terapie a bersaglio molecolare.

Risultati

È stata avviata la raccolta centralizzata di campioni biologici (sangue, plasma, siero, tessuto tumorale) che saranno utilizzati per stabilire modelli di coltura organotipica 3D. Inoltre, è stato avviato un tavolo di lavoro con l'Agenzia regionale per la salute e il benessere sociale (AReSS Puglia) per sviluppare un modello di Rete regionale per i tumori rari e la sua successiva implementazione.

PNC000002 - "DARE - Prevenzione digitale lungo tutto l'arco della vita"

P.I. Prof. L. Chiari - Università di Bologna "Alma Mater Studiorum"

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Dott.ssa Raffaella Massafra

Studio pilota P.I. WP3 - 3.2d Dr. R. Massafra

Studio pilota P.I. WP4.b Dr. A. Azzariti

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2026

Contesto

Il progetto DARE (DigitAl lifelong pRevEntion) è un'iniziativa, finanziata con fondi europei, di ampio respiro finalizzata alla creazione e allo sviluppo di temi di prevenzione delle malattie, tra cui l'oncologia, attraverso l'uso di tecnologie digitali. Prevede la partecipazione di 48 Centri di ricerca con competenze multidisciplinari (tecniche, etico-legali e organizzative) suddivisi in 3 Spoke. Ogni centro proporrà studi pilota che, dopo un accurato processo di valutazione interna al consorzio e l'approvazione dei Comitati Etici dei centri che arruolano i pazienti, passeranno alla fase di sviluppo. Il nostro Istituto è Centro Affiliato n. 7 dello Spoke 3: DIGITALLY-ENABLED SECONDARY AND TERTIARY PREVENTION (Principal Investigator Prof. Massimo Federici - UniRoma2) ed è coinvolto nei progetti relativi al WP3: Digital Tools for Screening and Early Diagnosis (responsabile Prof. Massimo Federici - UniRoma2) e WP4: Digitally-enabled Biomarker Discovery (responsabile Prof. Paola Pontrelli - Università di Bari).

Scopo

- Il Laboratorio di Farmacologia Sperimentale è coinvolto in 2 studi pilota afferenti al WP4, WP4.3a e WP4.3b WP4.3a Pilot Study: Potential Liquid-Biopsy/Cytology Biomarkers for early diagnosis and monitoring of HPV positive and negative Gynecological Cancers (PI: Prof. Luisa Torsi). Il nostro istituto sarà coinvolto nell'arruolamento delle 60 pazienti HPV positive e 60 HPV negative e nella raccolta e conservazione dei campioni. Questi includono cellule di spazzolamento cervicale e campioni di sangue e urina che saranno raccolti e utilizzati come materiale per i test di biopsia liquida sulla presenza di particolari ceppi di HPV. La piattaforma SiMoT utilizzerà sia campioni di tessuto che di liquidi per la fase iniziale di addestramento del test e per la convalida. Le misure di rilevamento saranno analizzate con tecniche di apprendimento automatico. WP4.3b Studio pilota: Potential Liquid-Biopsy/Cytology Biomarkers for Early Diagnosis and Monitoring of HPV Positive and Negative Gynecological Cancers (PI: Dr. Amalia Azzariti) - Scopo: identificare nuovi biomarcatori nella biopsia liquida/citologia per la diagnosi precoce dei tumori ginecologici, HPV positivi o negativi.
- Il Laboratorio di Biostatistica e Bioinformatica è promotore di uno studio pilota afferente al WP3: "Approcci radiogenomici che predicono la risposta alla terapia neoadiuvante in pazienti con carcinoma mammario" (PI: Dott.ssa Raffaella Massafra). Questo progetto si propone di implementare un modello di intelligenza artificiale basato sull'integrazione multimodale di diagnostica molecolare avanzata, imaging radiologico e istologico e dati clinici, al fine di prevedere una risposta patologica completa precoce in pazienti sottoposte a terapia neoadiuvante. Avendo a disposizione tali dati all'interno del nostro istituto, possiamo definire uno studio osservazionale retrospettivo.

Risultati

WP4.3b: È stata eseguita un'analisi in silico preliminare utilizzando i set di dati sul cancro dell'endometrio e dell'ovaio del repository CPTAC. In particolare, è stato eseguito un confronto tumori/normali utilizzando il pacchetto python `cptac()` per individuare le fosfoproteine significativamente deregolate. L'analisi ha selezionato 20 fosfoproteine che sono differenzialmente espresse nei tumori dell'endometrio e dell'ovaio rispetto a quelli sani. Di queste proteine, caveolina 1(Y14), HSPB6(S16) e LRP1(S4523) sono state identificate con un forte razionale scientifico come geni soppressori del tumore nell'epitelio ovarico umano, in grado di diminuire le lesioni squamose intraepiteliali di alto grado e le cellule di carcinoma cervicale, e coinvolte nella formazione del carcinoma endometriale, rispettivamente. Abbiamo già messo a punto il sistema di rilevamento e genotipizzazione del DNA di HPV mediante Single-Step PCR e Reverse Line Blot (AMPLIQUALITY HPV-TYPE EXPRESS v3.0-AB Analytical) e abbiamo analizzato 3 campioni di pazienti con carcinoma cervicale. Abbiamo iniziato la caratterizzazione delle proteine PTM analizzando p-AKT e p-STAT3 mediante Western Blot in 4 pazienti con cancro cervicale e 4 pazienti sane e l'analisi metabolomica su 4 campioni di urina di 4 pazienti con cancro.

WP3 - 3.2d: Dall'inizio a oggi, abbiamo valutato i criteri di eleggibilità di un gruppo di 200 pazienti con carcinoma mammario, sottoposte a chemioterapia neoadiuvante presso il nostro Istituto. In questo periodo è iniziato l'arruolamento (54 pazienti) e sono state raccolte sia le immagini radiologiche (esami di risonanza magnetica pre-trattamento) sia i campioni istologici. I vetrini istologici colorati con ematossilina ed eosina sono stati digitalizzati da uno scanner performante (Aperio AT2, Leica Biosystems) per ottenere vetrini digitali.

PNC-E3-2022-23683266 PNC - HLS - DA - Diagnostica Avanzata -LHS-DA (INNOVA)

P.I. L. Blandini - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Dott.ssa Amalia Azzariti

Data di inizio: 2023

Data di scadenza: 2026

Contesto

Il progetto propone la creazione di una nuova piattaforma di diagnostica avanzata (INNOVA) che incorpora 43 strutture pubbliche e private che operano nell'ambito del sistema sanitario nazionale (SSN) e della ricerca sulle scienze della vita in tutta Italia. La piattaforma promuoverà lo sviluppo di un ecosistema che assorbirà approcci diagnostici avanzati validati, favorendone la diffusione e l'utilizzo commerciale in ambito clinico. L'obiettivo principale è rendere disponibili numerosi biomarcatori fenotipici di danno d'organo e sviluppare un sistema integrato e avanzato di piattaforme molecolari e di imaging, fornendo così nuovi strumenti per la prevenzione, la diagnosi precoce e il monitoraggio farmacologico delle malattie umane, secondo i principi della medicina personalizzata e di precisione. Si prevede di implementare innanzitutto la diagnostica molecolare convalidando i biomarcatori e le vie coinvolte nelle malattie non trasmissibili (neurologiche, cardiovascolari, degenerative, vascolari, infiammatorie, metaboliche e tumorali), con particolare attenzione a quelle con difficoltà di diagnosi, scarsa risposta terapeutica e problemi di prognosi. La rete esaminerà i modi per passare dalla diagnostica standard alle future strategie multimodali che possono migliorare i risultati e le decisioni cliniche personalizzate. La rete beneficerà della massa critica di competenze tecnologiche fornite dai suoi membri per sviluppare procedure condivise che portino a nuovi strumenti, metodi e linee guida nel campo della nuova diagnostica avanzata.

Scopo

Il nostro Istituto è coinvolto in questo progetto nei WP4 e WP5. Gli obiettivi dei due WP sono:
WP4: L'obiettivo è sviluppare un hub di riferimento nazionale ad alta risoluzione basato sulla biopsia liquida per la diagnostica di prossima generazione sfruttando i fluidi corporei dei pazienti. A tal fine, verranno utilizzate tecnologie all'avanguardia basate su NGS, PCR digitale, proteomica e metabolomica per fornire attività di servizio per scopi pubblici e commerciali.

WP5: L'obiettivo è sviluppare strumenti di raccolta e fusione di dati multimodali per creare modelli predittivi affidabili, secondo i singoli WP. L'integrazione di imaging, omica, clinica e demografica consentirà di effettuare analisi avanzate a più livelli per creare algoritmi diagnostici innovativi.

Risultati

WP4: Dopo un'indagine iniziale per definire l'omogeneità della base tecnologica dei vari centri partecipanti al WP4, sono stati definiti 2 Ring Studies, 4.1 e 4.2, per testare la riproducibilità delle analisi condotte nei centri afferenti eseguite su materiale sintetico utilizzando tecniche quali NGS e Digital PCR. Il primo è già stato realizzato da tutti i centri e si attendono i risultati, la cui elaborazione è a carico del gruppo dell'Istituto Regina Elena di Roma; il secondo è stato ritardato a livello centrale per la consegna dei materiali e sarà sviluppato non appena questi saranno disponibili. Sono stati inoltre definiti i prossimi progetti su cui si concentrerà il consorzio. Il nostro Istituto ha accettato di partecipare a 2 studi sull'uso della biopsia liquida nelle patologie del cancro alla prostata e del NSCLC e ne ha proposti 2, di cui si sta scrivendo la sinossi.

WP5: Definizione dei processi di armonizzazione dei dati.

PNRR-POC-2022-12376580: Analisi dell'HPV e dei biomarcatori del fluido corporeo dell'ospite come strategia non invasiva per la rilevazione della recidiva del cancro della testa e del collo

P.I. Dr. Giovanni Blandino (IRE, Roma) -Università di Milano, Milano

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Dott.ssa Raffaella Massafra

Data di inizio: 2023

Data di scadenza: 2025

Contesto

La recidiva locoregionale, che si verifica in quasi il 50% dei pazienti con HNSCC, è la principale causa di morte per cancro, poiché la risposta alla terapia dei pazienti con HNSCC ricorrente è molto scarsa. Ad oggi, il monitoraggio della recidiva di HNSCC si basa principalmente su piattaforme di imaging (MRI e PET) e sul campionamento istologico diretto del paziente combinato con test genetici specifici. Entrambi gli approcci sono invasivi, costosi e spesso inefficaci. In questo progetto, proponiamo la validazione di una firma di miRNA già brevettata, associata al DNA di HPV, nei tessuti e nei fluidi corporei del tumore della testa e del collo, come biomarcatori predittivi e prognostici di pazienti affetti da HNSCC recidivanti. Questo obiettivo sarà perseguito utilizzando coorti retrospettive e prospettiche di pazienti affetti da HNSCC arruolati sinergicamente dalle istituzioni proponenti.

Scopo

Gli obiettivi di questo progetto sono:

WP1: Metodologia dello studio e arruolamento dei pazienti.

WP2: Valutazione di miRNA e ctDNA da tessuti e biopsie liquide di pazienti con HNSCC

WP3: Valutazione dell'HPV DNA da tessuti e biopsie liquide di pazienti con HNSCC

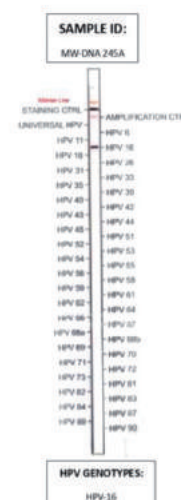
Il laboratorio di Farmacologia Sperimentale, sotto la supervisione del Dr. A.Azzariti, è coinvolto nel WP2 di task per l'analisi multipla di 4 miRNA utilizzando la tecnologia Luminex e nel WP3 per la determinazione della presenza di infezione da HPV e la successiva genotipizzazione in campioni di biopsia liquida dei partner.

Genotipizzazione HPV

Risultati

Durante questi primi mesi, sono state sviluppate le procedure per il rilevamento e la genotipizzazione dei ceppi di HPV. Ad oggi, è stata analizzata la prima tranche di campioni arrivati dal centro di coordinamento. Inoltre, stiamo ultimando la procedura per l'analisi multipla dei 4 miRNA.

Numero	ID	Estratto	Risultati
1	241I	ctDNA	HPV-16
2	255A	ctDNA	Negativo
3	260A	ctDNA	HPV-16
4	261A	ctDNA	HPV-16
5	271D	ctDNA	Negativo
6	281A	ctDNA	HPV-16
7	366L	tDNA	HPV-16
8	366V	tDNA	HPV-16
9	375 Linf	tDNA	Negativo
10	377T	tDNA	HPV-16
11	381T	tDNA	HPV-16
12	241A	MW-DNA	Negativo
13	241C	MW-DNA	Negativo
14	241G	MW-DNA	Negativo
15	245A	MW-DNA	HPV-16
16	271H	MW-DNA	Negativo



PNRR-MAD-2022-12376508: Disegnare il ruolo della tau nella patogenesi del carcinoma ovarico e nella resistenza ai farmaci

P.I. Perego Paola Maria Chiara (INT_Milano) - Istituto Besta, Milano

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Dott.ssa Amalia Azzariti

Data di inizio: 2023

Data di scadenza: 2025

Contesto

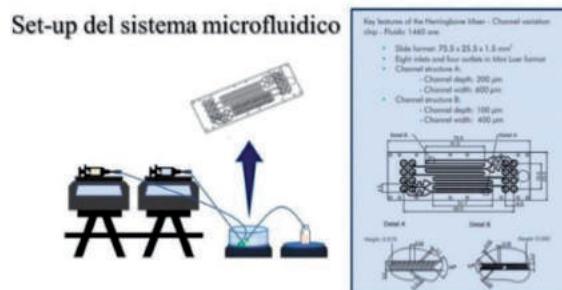
La proteina tau, associata al microtubulo, svolge un ruolo nella patogenesi delle malattie neurodegenerative chiamate tauopatie. Inoltre, la tau è riconosciuta come una proteina multitasking con un ruolo nella stabilità cromosomica, come evidenziato dalla presenza di aberrazioni cromosomiche e aneuploidie nelle cellule periferiche e nei tessuti cerebrali di pazienti portatori di una mutazione tau e dal coinvolgimento della tau nella protezione e trascrizione del DNA e della cromatina. Su questa base, è stato dimostrato che le mutazioni della tau aumentano il rischio di cancro e possono modulare percorsi rilevanti per il cancro, implicando così che la funzione della tau può contribuire all'eziopatogenesi del cancro. Il coinvolgimento della tau nella resistenza ai farmaci è ancora poco conosciuto. Poiché la tau è fisicamente associata ai microtubuli, può influire sulla risposta agli stabilizzatori dei microtubuli come i taxani, utilizzati nella terapia di prima linea del carcinoma ovarico. Inoltre, l'evidenza del ruolo della tau nella stabilità del genoma suggerisce il suo coinvolgimento nella resistenza agli agenti che danneggiano il DNA, come il cisplatino e gli inibitori della poli-ADP ribosio polimerasi, clinicamente disponibili per la gestione del carcinoma ovarico. È noto che la maggior parte dei tumori ovarici è aneuploide, ma le cause e il significato di questa aneuploidia sono solo parzialmente compresi.

Scopo

Sulla base di queste premesse, l'obiettivo generale di questo progetto è analizzare il ruolo della tau nella patogenesi del carcinoma ovarico e nella resistenza ai farmaci. Si studierà il ruolo della tau nell'insorgenza del carcinoma ovarico esprimendo tau wild-type e mutata in modelli cellulari non tumorali e valutando il loro potenziale tumorigenico mediante saggi morfologici e funzionali. In un ampio pannello di linee cellulari di carcinoma ovarico, l'espressione della tau sarà correlata alla risposta/resistenza ai farmaci utilizzando approcci di guadagno e perdita di funzione. Verranno utilizzate nanoparticelle ibride derivate dalla fusione di membrane cellulari di carcinoma e liposomi, caricate con acidi nucleici diretti verso la tau (cioè piccoli RNA interferenti, siRNA) sviluppati nel nostro Laboratorio di Farmacologia Sperimentale. Infine, verrà eseguito uno studio traslazionale su campioni derivati da pazienti. Gli organoidi derivati da pazienti con cancro ovarico saranno generati e sfruttati per convalidare il contributo della tau alla resistenza ai farmaci. Inoltre, saranno effettuate analisi dei livelli di tau in campioni di tumore e biopsie liquide di pazienti.

Risultati

Durante questi primi mesi del progetto, nell'ambito delle competenze specifiche del nostro Istituto, sono state arruolate pazienti e sono stati raccolti campioni di sangue e di tessuto, che sono stati e saranno utilizzati per generare organoidi da analizzare successivamente. Inoltre, sono state coltivate linee cellulari di cancro ovarico per l'isolamento delle membrane cellulari che saranno utilizzate per ottenere le nanoparticelle ibride composte da liposomi e membrane di cellule tumorali e che costituiranno il dispositivo per il trasporto selettivo di siRNA per silenziare il gene Tau.



Schematizzazione del set-up automatizzato per la produzione di nanosistemi particellari in flusso. In dettaglio, le caratteristiche della geometria interna del dispositivo microfluidico.

PNRR-MAD-2022-12376059: Un approccio multiomico per identificare le firme di risposta e resistenza all'immunoterapia nel linfoma diffuso a grandi cellule B R/R

P.I. Dr. Carmelo Carlo Stella (Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Mirasole S.p.A.)

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Dr. Sabino Ciavarella

Data di inizio: 2023

Data di scadenza: 2025

Contesto

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) è il sottotipo più comune di linfoma non-Hodgkin (NHL) e rappresenta il 35-40% di tutti i NHL. In media, il 50% dei DLBCL di nuova diagnosi guarisce con la chemioimmunoterapia di prima linea, mentre il 40% è refrattario o recidiva non più di 12 mesi dopo la terapia di prima linea e risponde male alla terapia di salvataggio. Le cellule T con recettore dell'antigene chimerico (CAR-T) hanno migliorato sostanzialmente l'esito del DLBCL primario refrattario o con recidiva precoce (R/R). Tuttavia, circa il 50% dei pazienti trattati con cellule CAR-T non raggiunge il controllo della malattia a lungo termine, sollevando la questione clinicamente rilevante dell'identificazione appropriata dei pazienti che rispondono alle CAR-T. Più di recente, gli ingaggiatori bi-specifici di cellule T, come Glofitamab, sono emersi come agenti critici in grado di indurre un controllo prolungato della malattia in una proporzione significativa di DLBCL R/R. Analogamente alle cellule CAR-T, i biomarcatori di risposta e i meccanismi di resistenza agli anticorpi bispecifici rimangono sconosciuti. La comprensione dei determinanti molecolari della resistenza alle diverse categorie di terapie immunoattivanti altamente attive è fondamentale per definirne l'uso razionale. La mancanza di strumenti robusti per la previsione dell'esito della malattia, il monitoraggio dell'eradicazione della malattia e l'analisi della resistenza/sensibilità alle immunoterapie rappresentano un limite significativo per l'ottimizzazione del processo decisionale terapeutico e la progettazione di programmi terapeutici innovativi per il DLBCL R/R.

Scopo

- Indagare l'eterogeneità mutazionale della malattia e l'evoluzione clonale mediante sequenziamento del ctDNA in pazienti sottoposti a terapia con cellule T auto o anticorpi bispecifici;
- Analizzare le pbmc e le cellule T circolanti nei pazienti che ricevono una terapia con cellule CAR-T o anticorpi bispecifici e nei pazienti che falliscono la terapia con cellule CAR-T dirette verso il CD19 ma che rispondono al glofitamab;
- Studiare il microambiente tumorale in DLBCL R/R sottoposti a immunoterapia;

Risultati

I linfociti CD3+ saranno isolati e saranno condotte analisi trascrittomiche. La cinetica di espansione delle cellule T CAR sarà monitorata anche mediante citometria a flusso. Per identificare le caratteristiche della TME che influenzano l'efficacia dell'immunoterapia, caratterizzeremo i campioni bioptici dei pazienti prima e dopo la terapia utilizzando i dati del Digital Spatial Profiling o del sequenziamento dell'RNA.

PNRR-MAD-2022-12376441: Interazioni tra cellule leucemiche e microambiente come responsabili della cronicizzazione nella LLC

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Dott.ssa Carla Minoia, Dott. Attilio Guarini

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2025

Contesto

La leucemia linfatica cronica (LLC) è un esempio paradigmatico di neoplasia cronica che colpisce la popolazione anziana con un elevato carico socio-economico per i pazienti, i care-giver e il Sistema Sanitario Nazionale italiano. La LLC è la leucemia più comune tra gli adulti nei Paesi occidentali e la sua incidenza è in aumento a causa dell'incremento dell'aspettativa di vita della popolazione generale. Inoltre, la LLC è caratterizzata da un'alta prevalenza dovuta a una lunga sopravvivenza globale mediana, dell'ordine di decenni, dovuta alla lunga storia naturale della malattia ma anche ai progressi terapeutici con l'uso di nuove terapie mirate senza chemioterapia. In questo progetto, ci proponiamo di indagare le vie e le molecole cruciali che sono responsabili del comportamento cronico della malattia e della sua progressione clinica che si verifica in una parte dei pazienti.

Scopo

- Disegnare l'effetto del microambiente sulle cellule della LLC.
- Svelare il contributo delle componenti microambientali nella progressione della LLC.

PNRR-POC-2022-12375862: Un approccio multi-omico per l'individuazione di fusioni geniche nelle neoplasie ematologiche: verso un miglioramento dello screening diagnostico e del targeting terapeutico - FUSION-TARGET

P.I. Prof. Giovanni Martinelli (IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST s.r.l)

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Dr. Giacomo Volpe

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2025

Contesto

Le fusioni geniche generate da traslocazioni cromosomiche o da altri meccanismi sono coinvolte nella trasformazione maligna. Molte di esse sono state implicate nella leucemogenesi, comprese traslocazioni comuni e rare con significato prognostico o terapeutico. Tuttavia, l'identificazione di trascritti di fusione a scopo diagnostico è attualmente limitata a poche traslocazioni di nota rilevanza clinica. Inoltre, gli approcci basati sul sequenziamento dell'RNA (RNA-seq), che consentirebbero di identificare un maggior numero di traslocazioni, non sono utilizzati in clinica a causa della complessità dell'analisi dei dati. Il FUSION-TARGET mira a identificare nuove fusioni geniche e a caratterizzare il loro potenziale leucemico, al fine di sviluppare nuovi modelli cellulari e molecolari per lo studio di nuovi approcci terapeutici per il trattamento delle leucemie.

Scopo

- Raccogliere una coorte di pazienti con leucemia mieloide acuta (1000 pazienti in 2 anni tra i 4 centri coinvolti)
- Generazione di librerie di sequenziamento WGS per l'identificazione di nuove fusioni geniche
- Generazione di vettori di manipolazione genetica per l'inserimento di tali fusioni geniche in modelli cellulari IPS per lo studio degli stessi.
- Caratterizzazione molecolare delle alterazioni patologiche prodotte da tali fusioni geniche e definizione di potenziali nuovi bersagli terapeutici

Risultati

- Raccolta di una coorte di campioni (15 nel nostro centro) che sono stati inviati al centro di coordinamento "IRST Meldola" per la generazione di librerie di sequenziamento.
- Generazione e sequenziamento di librerie WGS e RNA-seq in tutti i pazienti raccolti
- Analisi dei dati omici (attualmente in corso)
- Implementazione e validazione del sistema di manipolazione genetica utilizzando la piattaforma hiPSC e validazione del sistema CRISPR/Cas9 per la mutagenesi nel nostro laboratorio.

PNRR - Sviluppo e validazione di un dispositivo biomedico per il rilevamento, la caratterizzazione e l'analisi dei dati.

Rimozione delle cellule tumorali circolanti dal sangue periferico dei pazienti per il trattamento e l'eliminazione dei tumori.

Diagnosi del cancro - EVOLUZIONE -

P.I. Dr.ssa Paola Ulivi (Istituto scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori)

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Dott.ssa Brunella Pilato

Data di inizio: 2023

Data di scadenza: 2025

Contesto

Il progetto mira a progettare, implementare e valutare un dispositivo in grado di contare, catturare e successivamente caratterizzare le CTC circolanti, finalizzato a trattamenti oncologici personalizzati. Il progetto si avvale di dispositivi/approcci tecnologici innovativi sviluppati presso l'IRST (CTC-sorting) e l'UniSannio (unità di rilevamento e caratterizzazione basata sul Raman).

Scopo

L'interesse per le CTC nel campo dell'oncologia sta crescendo, poiché l'ampia varietà di informazioni specifiche che si possono ottenere attraverso il loro conteggio e la loro caratterizzazione molecolare consente e consentirebbe ai medici di migliorare esponenzialmente la gestione dei pazienti. Data la complessità dell'analisi, le CTC sono considerate principalmente come un marcatore di prognosi.

PNRR - Riclassificazione sistematica delle varianti di importanza sconosciuta nei geni che predispongono al cancro attraverso l'apprendimento automatico applicato agli schermi funzionali basati su CRISPR

P.I. IEO

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Dott.ssa Stefania Tommasi

Data di inizio: 2023

Data di scadenza: 2025

Contesto

Gli algoritmi per classificare le varianti germinali nei geni predisponenti al cancro (CPG) sono ancora inefficienti, poiché una percentuale crescente di varianti segnalate rimane di significato sconosciuto (VUS). Una segnalazione di VUS non consente ai medici di avere informazioni adeguate per quanto riguarda la profilassi e il trattamento (ad esempio, inibitori di PARP) o lo screening familiare. Le informazioni biologiche, basate sulle conseguenze funzionali delle varianti genetiche sulla funzione delle proteine, possono essere notevolmente migliorate utilizzando gli schermi ad alto rendimento offerti dalla tecnologia CRISPR1 e i recenti progressi nelle informazioni strutturali offerti dal CryoEM3.

Inoltre, gli algoritmi di apprendimento automatico (ML), come quello recentemente pubblicato dall'agenzia leader (IEO) Renovo2, possono prevedere la patogenicità con un'accuratezza superiore al 95% e possono essere utilizzati per informare la classificazione delle varianti VUS o non segnalate. L'accuratezza degli algoritmi ML può diminuire significativamente per i geni raramente mutati, che sono spesso associati a livelli inferiori di evidenza genetica, funzionale o clinica; tuttavia, l'aggiustamento della soglia del punteggio RENOVO per la classificazione della patogenicità in base all'evidenza specifica del gene (per esempio, saggi funzionali dedicati) può migliorare significativamente l'accuratezza.

Proponiamo di valutare sistematicamente le associazioni genotipo-fenotipo nei CPG utilizzando schermi CRISPR ad alto rendimento; questi dati saranno integrati con i dati strutturali emergenti per addestrare un nuovo algoritmo di classificazione basato su ML, con l'obiettivo di ridurre significativamente il tasso di VUS dei CPG.

Scopo

Obiettivo specifico 1: mappare sistematicamente le CPG VUS funzionalmente impattate attraverso schermi high throughput basati su CRISPR.

Obiettivo specifico 2: costruire un database per integrare le informazioni strutturali e funzionali dei geni predisponenti al cancro (CPG).

Obiettivo specifico 3 Formare algoritmi basati su ML per migliorare l'interpretazione delle varianti.

PNRR - Cancro di origine sconosciuta: spostamento del paradigma dalle neoplasie eterogenee indefinite a un nuovo tipo di tumore derivante dalle cellule staminali del cancro attraverso specifici meccanismi patogenetici e vie disregolate bersagliabili

P.I. Prof.ssa Carla Boccaccio (Candiolo Cancer Center)

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Dr. Alfredo Zito

Data di inizio: 2023

Data di scadenza: 2025

Contesto

I carcinomi di primitività sconosciuta (CUP) sono entità cliniche e patologiche difficili, che descrivono pazienti con metastasi multiple in assenza di un tumore anatomicamente o istologicamente riconoscibile. La definizione di CUP si applica attualmente ad almeno il 2-5% di tutti i tumori maligni e caratterizza una sopravvivenza mediana < 1 anno, rappresentando quindi un problema clinico irrisolto. Finora, i CUP sono stati studiati principalmente con obiettivi pragmatici: (i) scoprire la firma molecolare o epigenetica di un "tessuto di origine" putativo e trattarli di conseguenza; (ii) identificare i geni tumorali mutati e applicare terapie mirate personalizzate.

Scopo

L'obiettivo dello studio è raccogliere campioni di materiale biologico da pazienti affetti da CUP, incluso tessuto tumorale vitale da biopsie o procedure chirurgiche, tessuto tumorale archiviato e fissato in paraffina (FFPE) e fluidi biologici, al fine di definire il profilo molecolare dei CUP, con particolare attenzione agli oncogeni coinvolti nella crescita invasiva e nei processi di staminalità (MET, RON, AXL, MER, TYRO3) e correlare lo stato genetico e la risposta ai bersagli farmacologici in modelli preclinici, compresi i CUP xenopatici/sferoplastici.

PNRR-MAD-2022-12376570 - Identificazione dei meccanismi patogenetici comuni alla base dei carcinomi a cellule squamose del tratto anogenitale e della regione testa-collo per sviluppare strategie terapeutiche globali

P.I. Tornesello Maria Lina (Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale)

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Dr. Oronzo Brunetti

Data di inizio: 2023

Data di scadenza: 2025

Contesto

I carcinomi a cellule squamose (SCC) che originano dall'epitelio mucoso del tratto anogenitale e della regione della testa e del collo (in particolare del tratto orale e orofaringeo) condividono percorsi cancerosi comuni che sono innescati principalmente da un gruppo di fattori di rischio, come l'invecchiamento, il fumo, il consumo di alcol e, in misura minore, l'infezione da papillomavirus umano (HPV). Attualmente, i trattamenti standard per questi tumori prevedono la radioterapia, la chemioterapia o la chirurgia, tutti con effetti devastanti sui siti anatomici bersaglio. Pertanto, per migliorare i risultati dei pazienti, sono urgentemente necessarie terapie alternative con maggiore efficacia e minori effetti collaterali. Il gruppo proponente ha recentemente osservato che le mutazioni attivanti nel promotore della telomerasi trascrittasi inversa (TERTpm) sono frequenti in questo contesto e causano una maggiore espressione di TERT sia negli SCC orali (60%) che in quelli genitali (20%-60%). Alti livelli di espressione della TERT endogena nelle cellule tumorali possono innescare percorsi oncogenici extra-telomerici e la tumorigenesi, che richiedono nuovi approcci terapeutici combinati, tra cui gli inibitori della telomerasi. Recentemente hanno anche dimostrato che l'upregulation di SIRT1 legata all'HPV nel SCC orofaringeo, caratterizzato da una disregolazione dell'espressione di TERT e da p53 wild-type, provoca la deacetilazione e una maggiore stabilizzazione di p53. L'inibizione di SIRT1 con la piccola molecola EX527 determina il ripristino di p53 nel SCC della cervice e dell'orofaringe, rendendo le cellule tumorali più sensibili agli agenti genotossici o alle radiazioni ionizzanti. Inoltre, un nuovo approccio di editing genico, più efficace di CRISPR/Cas9, è stato sviluppato dal gruppo proponente per colpire le cellule neoplastiche portatrici di mutazioni specifiche. Ci proponiamo quindi di identificare le vie molecolari comuni alla base dello sviluppo del SCC nel tratto anogenitale e nella regione della testa e del collo e di sviluppare interventi terapeutici mirati all'ospite contro questi tumori.

Scopo

1. Caratterizzare le piattaforme molecolari alla base della riattivazione della telomerasi e della sovraespressione di SIRT1 nel SCC anogenitale e della testa e del collo, nonché nelle linee cellulari derivate dal SCC, insieme al loro significato clinico.
2. Stabilire organoidi da SCC derivati da pazienti utilizzando sia fibroblasti associati al cancro (CAF) sia cellule tumorali squamose per rispecchiare l'architettura e il microambiente del tumore, utili per saggi di screening della responsabilità ai farmaci in vitro.
3. Valutare nuove combinazioni terapeutiche, compreso un sistema di editing g-RNA/dCas9 a doppia rottura del DNA termicamente inducibile, in topi NOD scid gamma (NSG) incistati con organoidi derivati da tumori orali, orofaringei e anogenitali come surrogato clinico di tumori umani.

Ricerca Finalizzata 2018 - Definizione e sperimentazione di un nuovo modello di governo clinico basato sull'integrazione di strumenti quali Health Technology Assessment, Linee Guida di Pratica Clinica, Percorsi Clinici e misurazione della performance sanitaria per la pianificazione, l'implementazione e la gestione di interventi sanitari in diversi setting - INTEGRATE-HEALTH-GOV

Sperimentatore principale Ente proponente: Istituto Nazionale della Sanità

Sperimentatore principale IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II": Francesco Giotta

Ricercatori collaboratori: Massafra Raffaella, Zito Francesco Alfredo

Centri partecipanti:

WP1 - Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale HTA

WP2 - Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità Asst Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

WP3 - Istituto Ortopedico Galeazzi Direzione scientifica

WP4 - Istituto Nazionale del Riposo e della Cura degli Anziani Dipartimento di Medicina Geriatrica

WP5 - Istituto Tumori Giovanni Paolo II UOC Oncologia Medica

WP6 - Toscana AOUC Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

WP7 - Toscana Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa - SSSA

WP8 - Regione Veneto - Azienda Zero

Data di inizio: settembre 2020

Data di scadenza: settembre 2025

Contesto

Il progetto multicentrico ha l'obiettivo di definire un modello di governance per l'introduzione di politiche e programmi sanitari nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano basato sull'integrazione di strumenti quali l'Health Technology Assessment (HTA), le Clinical Practice Guidelines (CPGs) e i Clinical Pathways (CPs), ponendo l'accento sulla creazione di partnership tra i vari stakeholder, in particolare cittadini/pazienti e professionisti. In particolare, per il nostro Istituto l'obiettivo specifico dello studio è la sperimentazione dell'utilizzo integrato della metodologia HTA con tecniche di machine learning utilizzate per la costruzione di sistemi automatizzati di supporto decisionale ai clinici nello sviluppo di percorsi di cura personalizzati. L'approccio di machine learning sarà applicato alla gestione di un complesso percorso di cura multidisciplinare, e fornirà elementi di supporto alle decisioni dei clinici.

Scopo

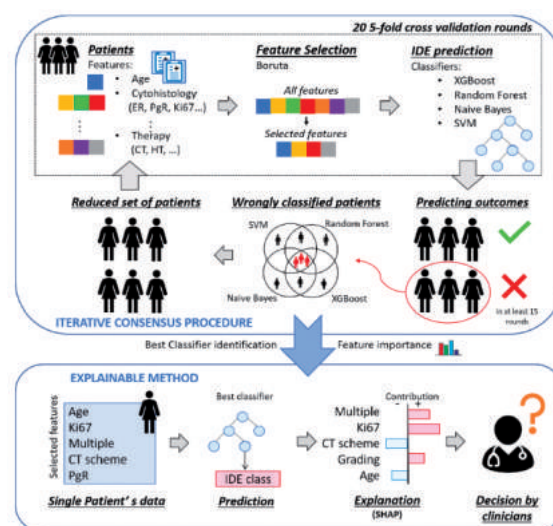
Gli obiettivi fissati per questo progetto sono:

1. stesura del PDTA seguendo alcuni passaggi fondamentali indicati dal Metodo del Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze,
2. sviluppo di un metodo automatizzato per supportare le decisioni terapeutiche
3. integrazione della valutazione del percorso di cura della breast unit con il sistema di supporto decisionale

Risultati

La ricerca svolta negli ultimi due anni si concentra essenzialmente sullo sviluppo di sistemi di supporto alle decisioni diagnostiche e terapeutiche per le pazienti affette da tumore al seno, utilizzando tecniche di intelligenza artificiale. Fondamentalmente, sono stati sviluppati 3 compiti di ricerca: (i) previsione dello stato linfonodale, (ii) previsione della risposta alla terapia neoadiuvante e (iii) previsione della recidiva di malattia nelle pazienti sottoposte a terapia adiuvante. Questi modelli si adattano quindi a più punti del percorso terapeutico di una paziente affetta da carcinoma mammario, ossia allo stadio della diagnosi

per la previsione dello stato linfonodale, all'inizio della terapia neoadiuvante e alla fine della terapia adiuvante. Inoltre, con l'obiettivo di fornire ai medici uno strumento in grado di colmare il divario tra la pratica clinica e le informazioni fornite dall'intelligenza artificiale, abbiamo sviluppato modelli predittivi contestuali attraverso un approccio di intelligenza artificiale spiegabile. Tale sistema a valle della previsione per il singolo paziente fornisce una rappresentazione grafica uniforme di come il classificatore sia giunto a una particolare conclusione. In questo modo, il medico ha la possibilità di valutare più consapevolmente il suggerimento fornito dal sistema automatico, che è fondamentalmente il risultato della modellazione di dati retrospettivi raccolti nel tempo su pazienti simili.



Publicazioni

- 1 Fanizzi, A., Graps, E., Bavaro, D. A., Farella, M., Bove, S., Campobasso, F., ... & Massafra, R. (2023). Valutazione del rapporto costo-efficacia delle strategie di riduzione delle liste d'attesa per un reparto di radiologia senologica: un caso di studio reale. *BMC Health Services Research*, 23(1), 526.
- 2 Un approccio di apprendimento automatico per prevedere la contrattura capsulare dopo la postmastectomia. *Radioterapia in pazienti con cancro al seno*. DA Bavaro, A Fanizzi (co-first), S Iacovelli, S Bove, MC Comes, C Cristofaro, ... *Sanità* 11 (7), 1042 1 (2023)
- 3 Massa atriale destra accidentale in un paziente con carcinoma pancreatico secondario: Un case report e una revisione della letteratura. Analizzare la classificazione degli eventi di malattia invasiva del cancro al seno attraverso l'intelligenza artificiale spiegabile. R Massafra, A Fanizzi (co-first), N Amoroso, S Bove, MC Comes, D Pomarico, ... *Frontiere della Medicina* 10, 1116354 7 (2023)
- 4 Massafra R, Bove S, La Forgia D, Comes MC, Didonna V, Gatta G, Giotta F, Latorre A, Nardone A, Palmiotti G, Quaresmini D, Rinaldi L, Tamborra P, Zito A, Rizzo A, Fanizzi A, Lorusso V (2022). Un'analisi di sopravvivenza libera da eventi di malattia invasiva per indagare il ruolo del Ki67 rispetto all'età delle pazienti con cancro al seno: Uno studio retrospettivo di coorte. *CANCERS*, vol. 14, ISSN: 2072-6694
- 5 Massafra R, Comes MC, Bove S, Didonna V, Diotaiuti S, Giotta F, Latorre A, La Forgia D, Nardone A, Pomarico D, Ressa, CM, Rizzo A, Tamborra P, Zito A, Lorusso V, Fanizzi A (2022). Un approccio di machine learning ensemble per la classificazione degli eventi di malattia invasiva del cancro al seno a 5 e 10 anni. *PLOS ONE*, vol. 17, e0274691, ISSN: 1932-6203
- 6 Amoroso N, Pomarico D, Fanizzi A, Didonna V, Giotta F, La Forgia D, Latorre A, Monaco A, Pantaleo E, Petruzzellis N, Tamborra P, Zito A, Lorusso V, Bellotti R, Massafra R (2021). Una tabella di marcia verso le terapie del cancro al seno supportate dall'intelligenza artificiale spiegabile. *APPLIED SCIENCES*, vol. 11, ISSN: 2076-3417
- 7 Comes MC, Fanizzi A, Bove S, Didonna V, Diotaiuti S, La Forgia D, Latorre A, Martinelli E, Mencattini A, Nardone A, Paradiso AV, Ressa CM, Tamborra P, Lorusso V, Massafra R (2021). Previsione precoce della risposta alla chemioterapia neoadiuvante sfruttando un approccio di transfer learning sulla DCE-MRI mammaria. *SCIENTIFIC REPORTS*, vol. 11, ISSN: 2045-2322.
- 8 Comes MC, La Forgia D, Didonna V, Fanizzi A, Giotta F, Latorre A, Martinelli E, Mencattini A, Paradiso AV, Tamborra P, Terenzio A, Zito A, Lorusso V, Massafra R (2021). Previsione precoce della recidiva di cancro al seno in pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante: Un approccio di transfer learning su DCE-MRI. *CANCERS*, vol. 13, ISSN: 2072-6694.
- 9 Fanizzi A, Pomarico D, Paradiso A, Bove S, Diotaiuti S, Didonna V, Giotta F, La Forgia D, Latorre A, Pastena MI, Tamborra P, Zito A, Lorusso V, Massafra R (2021). Previsione dello stato del linfonodo sentinella in pazienti con cancro al seno con linfonodi clinicamente negativi: Uno studio di convalida. *CANCERS*, vol. 13, ISSN: 2072-6694.
- 10 Fanizzi A, Ressa MC, Gatta G, Cristofaro C., De Santis V, Didonna V, Diotaiuti S, La Forgia D, Petruzzellis N, Tamborra P, Lorusso V, Massafra R (2021). Sopravvivenza libera da malattia dopo terapia conservativa della mammella vs. mastectomia di pazienti con carcinoma mammario t1/2 e assenza di metastasi linfonodali: La nostra esperienza. *SCIENZE APPLICATE*, ISSN: 2076-3417.
- 11 Bove, S., Comes, M.C., Lorusso, V... & Massafra R. Un approccio radiomico basato sugli ultrasuoni per predire lo stato linfonodale in pazienti con cancro al seno clinicamente negativo. *Sci Rep* 12, 7914 (2022).

Ricerca Finalizzata 2021 - PEERAD - PrEdicting Endopredict score with RADiomics: un nuovo modello di radiomica basato sull'intelligenza artificiale per guidare il trattamento adiuvante in pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce, a rischio intermedio, positivo ai recettori ormonali HER2 negativo

Sperimentatore principale: Dott.ssa Annarita Fanizzi - IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II-Bari);

Unità di collaborazione:

Radiodiagnostica orientata al seno, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari;

Direttore dell'Unità di Biologia Molecolare Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria - Ospedali Riuniti, Foggia - Referente dell'Unità Collaborativa;

Direttore Medico U.O. Livello Oncologico, Ospedale San Paolo (Asl), Bari - Referente Unità Operativa Collaborativa.

Contesto

Il decreto del Ministero della Salute del maggio 2021 stabilisce le pazienti affette da carcinoma mammario suscettibili di eseguire test genomici per le quali il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina adiuvante è controverso. Sul mercato sono disponibili diversi test genomici. L'EndoPredict (EP) è un classificatore di prognosi molecolare basato sulla valutazione di 12 geni nelle cellule di BC. Il rimborso di questi test è stato approvato solo in alcune regioni italiane. Pertanto, è urgente esplorare nuovi strumenti prognostici affidabili e meno costosi in questo contesto.

Scopo

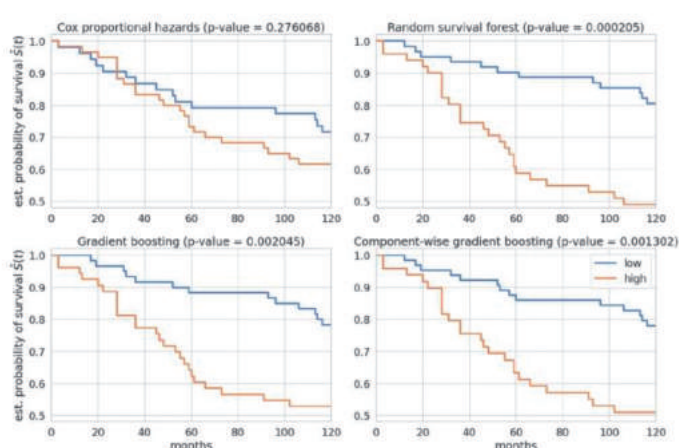
Gli obiettivi di questo progetto sono: progettazione e definizione di un CDM per la raccolta sistematica dei dati relativi alla popolazione in studio; sviluppo e validazione di un sistema automatizzato per la previsione del Recurrence Score Risk generato dal test genomico EP; studio di validazione del risultato del test genomico EP valutato su dati retrospettivi (pazienti con più di 10 anni di follow-up per le quali non è stato possibile effettuare il test genomico al momento del primo tumore al seno); valutazione dell'impatto clinico ed economico dell'utilizzo del modello PEERAD sul governo clinico e sulla qualità di vita (QoL) delle pazienti.

Risultati

Sono stati raccolti dati clinici retrospettivi relativi a un insieme di circa 145 pazienti eleggibili per il test genomico Endopredict e per i quali era noto il follow-up terapeutico almeno 5 anni dopo la fine della terapia ormonale. I dati di questo set di pazienti sono stati analizzati con tecniche di machine learning per prevedere la sopravvivenza libera da malattia a 5 e 10 anni dalla fine del trattamento. I modelli di sopravvivenza machine learning hanno discriminato accuratamente i pazienti a basso e ad alto rischio, e quindi un ampio gruppo che può essere risparmiato dalla chemioterapia aggiuntiva alla terapia ormonale. I modelli di sopravvivenza basati sull'apprendimento automatico addestrati sui dati clinici hanno discriminato accuratamente i pazienti a basso e ad alto rischio.

Pubblicazioni

Fanizzi, Annarita, et al. "Modelli di sopravvivenza con apprendimento automatico addestrati su dati clinici per identificare pazienti ad alto rischio con cancro al seno HER2 negativo responsivo agli ormoni". Scientific Reports 13.1 (2023): 8575.



Sviluppo di un predittore di rischio basato sull'immunosenescenza per i pazienti anziani con linfoma diffuso a grandi cellule B

FONDAZIONE: FIL CLUB (341.000 euro)

P.I. Sabino Ciavarella

Data di inizio: 2023

Data di scadenza: 2026

Contesto

Il "Progetto Anziani", uno studio prospettico della Fondazione Italiana Linfomi (FIL), ha recentemente sviluppato l'Elderly Prognostic Index (EPI), un prognostico clinico per i pazienti anziani affetti da DLBCL. Tuttavia, c'è ancora un bisogno insoddisfatto per i pazienti anziani (soprattutto quelli fragili), che potrebbero beneficiare di nuove terapie, come anticorpi bispecifici, immunomodulatori e terapie cellulari, la cui efficacia potrebbe essere influenzata dall'immunosenescenza. Questo progetto rappresenta un'opportunità unica per studiare un vasto sottoinsieme di pazienti anziani arruolati nel "Progetto Anziani", utilizzando la trascrittomico globale e in situ per acquisire dati dall'intero ecosistema tumorale (tessuto bioptico centralizzato) in linea con le informazioni cliniche standardizzate. Questo approccio potrebbe analizzare in modo inedito il TME in contesti di fragilità e non, identificando biomarcatori/tipologie di cellule correlate alla fragilità e predittive di sopravvivenza e/o tossicità.

Scopo

1. Scoprire biomarcatori legati alla fragilità/tipi di cellule predittivi di sopravvivenza e/o tossicità facilmente e routinariamente rilevabili su tessuti FFPE nella pratica clinica.
2. Identificare popolazioni di cellule immunitarie distinte all'interno del TME utilizzando un approccio basato sulla trascrittomico per indagare il loro fenotipo, lo stato funzionale, le relazioni spaziali e le interazioni tra i diversi sottogruppi di età e forma fisica.
3. Indagare se l'invecchiamento e la forma fisica (sCGA) a livello sistemico siano correlati all'invecchiamento cellulare nel TME.

Risultati

L'intero flusso di lavoro dello studio sarà effettuato su 200 campioni di DLBCL (comprendenti sia casi EBV+ che EBV) con tessuto FFPE adatto al sequenziamento dell'RNA e alla trascrittomico spaziale in situ a singola cellula utilizzando il CosMx™ SMI (150 campioni dal Progetto Anziani, 150 campioni da un'ulteriore coorte di pazienti DLBCL reali di età inferiore a 65 anni) e convalida IHC/IF (50 campioni dal Progetto Anziani). I dati trascrittomici saranno abbinati alle categorie sGCA (fit, unfit e frail) e EPI (low, intermediate e high risk) dei pazienti corrispondenti. Avvio dell'attività di estrazione dell'RNA da tessuti bioptici FFPE e controllo della qualità prima della profilazione RNAseq

REALIZZAZIONE DI UN LABORATORIO DI INTERESSE REGIONALE PER LA PRODUZIONE DI "ATPM" (Advanced Therapeutic Medicinal Products) nel contesto del "Life Science Hub"

Fondazione: Piano operativo salute (FSC 2014-2020) - traiettoria 4 - codice locale progetto T4-AN-01

Sperimentatore principale: PI, Attilio Guarini IRCCS (Istituto Tumori "Giovanni Paolo II");

Altri centri coinvolti:

REGIONE PUGLIA - Struttura speciale di "Coordinamento del mercato sanitario";

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù;

Università del Salento;

Università degli Studi di Bari Aldo Moro;

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - Opera di San Pio da Pietralcina;

IRCCS "Saverio De Bellis";

Fondazione Policlinico Universitario IRCCS "Agostino Gemelli";

Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia;

Contesto

Ottimizzazione delle prospettive per l'implementazione di unità di produzione di CAR T presso l'Istituto Tumori di Bari, in relazione all'istituzione di un'unità di produzione di CAR T per la realizzazione di prodotti accademici e l'adeguata formazione del personale di laboratorio. A tal proposito, sono in corso le procedure per l'attivazione di un'Unità di Sperimentazione Clinica di Fase 1 e l'avvio delle attività sperimentali presso il Laboratorio di Terapie Cellulari dell'UOC di Ematologia e Terapia Cellulare (Direttore: Attilio Guarini) dell'IRCCS "Giovanni Paolo II". Questo laboratorio, dotato di 4 camere a pressione negativa per la produzione GMP di immunocompetenti e di 1 "CliniMACS Prodigy", è stato dotato della necessaria fornitura di gas medicali (CO₂) per lo sviluppo di colture cellulari primarie e processi di espansione come prerequisito per la produzione decentrata di prodotti commerciali. L'adeguamento del Laboratorio agli standard normativi è andato di pari passo con l'implementazione della capacità di biobanking e di utilizzo del materiale biologico con particolare riferimento alle neoplasie ematologiche (linfomi diffusi a grandi cellule B e leucemie mieloidi acute).

Scopo

- Attività di formazione specialistica continua attraverso accordi con centri nazionali altamente specializzati nel campo delle terapie cellulari;
- Manipolazione di cellule linfocitarie derivate da sangue periferico e/o midollare (ottenute secondo le normali procedure di pratica clinica e che non richiedono ulteriori prelievi ad hoc) di soggetti con linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfoblastica acuta e leucemia mieloide.

Risultati

L'adeguamento del Laboratorio agli standard normativi è andato di pari passo con l'implementazione della capacità di biobanking e l'utilizzo di materiale biologico con particolare riferimento alle neoplasie ematologiche (linfomi diffusi a grandi cellule B e leucemie mieloidi acute). Sono stati generati diversi modelli di coltura di cellule tumorali in sistemi bi e tridimensionali sottoposti a caratterizzazione immunofenotipica, test di citotossicità, caratterizzazione della sterilità e della stabilità dell'espansione e del mantenimento nel tempo.

Sviluppo di una piattaforma per l'implementazione clinica dell'oncologia di precisione nelle regioni del centro-sud - COESIT

Fondazione: Piano operativo salute (FSC 2014-2020) - codice locale progetto T3-AN-06

Sperimentatore principale: PI, Stefania Tommasi IRCCS (Istituto Tumori "Giovanni Paolo II");

Altri centri coinvolti:

REGIONE PUGLIA - Struttura speciale di "Coordinamento del mercato sanitario";

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù;

Università del Salento;

Università degli Studi di Bari Aldo Moro;

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - Opera di San Pio da Pietralcina;

IRCCS "Saverio De Bellis";

Fondazione Policlinico Universitario IRCCS "Agostino Gemelli";

Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia;

Contesto

Le istituzioni che partecipano a COESIT hanno le competenze tecniche per garantire l'implementazione. Tutti i centri partecipanti hanno laboratori di genomica coinvolti in progetti di ricerca oncologica e, più in generale, hanno una documentata esperienza nella conduzione di programmi di ricerca. Infine, le istituzioni che partecipano a COESIT hanno anche competenze specifiche in diverse aree della ricerca oncologica, come lo studio delle sindromi tumorali ereditarie, l'identificazione di biomarcatori prognostici e predittivi, la conduzione di studi clinici di fase I, lo sviluppo di pipeline bioinformatiche e l'intelligenza artificiale, che si completano a vicenda nel contesto del cluster. La creazione di una rete di laboratori con procedure standardizzate e la disponibilità di ampie collezioni di campioni biologici e dati clinico-patologici faciliteranno la possibilità di partecipare con successo ad altri bandi di ricerca competitivi a livello nazionale e internazionale. Soprattutto, l'infrastruttura di ricerca creata da questo progetto potrà proporsi come partner privilegiato di aziende private operanti nel settore farmaceutico e biotecnologico. In particolare, la disponibilità di una massa di dati "real world" sulla frequenza e sul valore prognostico e predittivo delle alterazioni genomiche, con un focus sulle regioni meridionali, fornirà un importante vantaggio competitivo al raggruppamento di istituzioni che partecipano al COESIT nello stabilire accordi con aziende farmaceutiche e biotecnologiche. Infine, la scoperta di biomarcatori prognostici o predittivi aprirà la possibilità di brevettare nuove modalità diagnostiche, eventualmente da sviluppare anche in collaborazione con partner privati.

Scopo

Il progetto mira a creare una rete di laboratori di riferimento nelle regioni del centro-sud Italia per la caratterizzazione genomica delle neoplasie, finalizzata all'implementazione dell'oncologia di precisione e personalizzata nella pratica clinica. Si tratta di potenziare i laboratori di genomica delle istituzioni partecipanti, condividere le procedure analitiche e bioinformatiche e creare un database comune di dati genomici e clinico-patologici su cui basare gli studi volti a: (i) valutare l'impatto dell'eterogeneità tumorale sull'efficacia delle terapie a bersaglio molecolare e dell'immunoterapia; (ii) definire la frequenza di mutazioni germinali patogene nei pazienti oncologici delle regioni del centro e del sud Italia e ricercare nuovi geni di predisposizione al cancro; e (iii) studiare la correlazione tra il profilo genetico, la presenza di specifiche firme mutazionali e l'esposizione ad agenti cancerogeni legati a fattori ambientali e/o allo stile di vita.



Nel loro insieme, questi studi 83 aumenteranno le conoscenze specifiche sulle caratteristiche genomiche delle neoplasie dei pazienti dell'Italia centrale e meridionale e favoriranno l'implementazione clinica della medicina di precisione e personalizzata basata sull'analisi genomica.

Risultati

La prima fase del progetto ha previsto la condivisione e la standardizzazione delle procedure di sequenziamento, assicurando che i risultati dei sequenziamenti eseguiti in centri diversi possano essere riuniti in un unico database. Il ruolo di riferimento per la diagnosi e il trattamento dei tumori maligni delle istituzioni partecipanti nelle rispettive aree regionali, gli elevati volumi di assistenza e la presenza di biobanche istituzionali organizzate garantiranno inoltre la disponibilità di un numero adeguato di casi e di materiale biologico per l'attuazione del progetto.

Progetto Tecnopolo per la Medicina di Precisione-CUP B84I 18000540002

D2.2 Sviluppo di nuovi idrogeli e di un sistema microfluidico per la generazione di modelli 3D derivati dal paziente a partire da tessuti tumorali (T2.2.2. Ottimizzazione della creazione di PDO di tumori ematologici e screening di farmaci).

D4.1 Produzione di cellule T CAR di grado clinico sfruttando approcci non virali per la trasduzione delle cellule T

Sperimentatore principale: Dr. Attilio Guarini, Dr. Sabino Ciavarella

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2029

Contesto

D2.2 - La medicina di precisione in oncematologia ha sempre più bisogno di modelli preclinici per studiare la biologia dello sviluppo della malattia e la resistenza ai trattamenti. I risultati emergenti suggeriscono l'importanza di implementare sistemi di coltura cellulare tridimensionali "derivati dal paziente" per lo sviluppo di processi di medicina personalizzata ad alte prestazioni per la previsione prognostica e la "riposizione di farmaci".

D4.1 - Sono attualmente in corso numerosi studi per affinare le tecniche di ingegneria cellulare delle cellule effettrici immunitarie a scopo terapeutico. Tra questi, l'uso di nanoparticelle (NPs) per trasdurre PBMC (cellule mononucleari del sangue periferico) e linfociti T CD8+, nonché CAR, rappresenta il razionale di studio di questa attività progettuale. In questo modo, tutti i linfociti e le PBMC trasdotti con le NPs sono, allo stesso tempo, facilmente visibili con la GFP attraverso la citofluorimetria e la microscopia a fluorescenza.

Scopo

D2.2 - Ottimizzazione di un protocollo di formazione di sferoidi derivati da linee cellulari di linfoma diffuso a grandi cellule (DLBCL) acquistate negli anni passati direttamente dall'American Type Culture Collection (ATCC). Circa dieci linee di DLBCL saranno utilizzate per studi di co-cultura con componenti del microambiente, come citotipi stromali e macrofagi (linee cellulari), in strutture 3D utilizzando diverse composizioni di polimeri privi di animali (come chitosano e gelatina).

D4.1 - Ottimizzazione della trasduzione dei linfociti TCD4 mediante nanoparticelle.

Risultati

D2.2 - Per ridurre il tempo di formazione degli sferoidi per un potenziale uso con linee primarie, è stata sviluppata un'altra combinazione di idrogeli (chitosano/gelatina 1:1) per ottimizzare il protocollo riducendo il tempo di formazione degli sferoidi a quattro giorni. Per valutare la vitalità e la morfologia sono state utilizzate tecniche di citofluorimetria a flusso e di immunoistochimica. Nonostante il raggiungimento di risultati preliminari, non è stato possibile programmare ulteriori esperimenti propedeutici alla stesura del manoscritto a causa di un significativo rallentamento nell'approvvigionamento dei reagenti utili allo svolgimento delle attività di laboratorio;

D4.1 - Le PBMC sono state isolate mediante centrifugazione su gradiente di densità Ficoll-Histopaque dal buffy coat; quindi, i linfociti T CD8+ sono stati isolati utilizzando un sistema di microsferi magnetiche. Dopo aver isolato le PBMC ed estratto i linfociti T CD8+, le due linee cellulari sono state trasdotte con le NP e l'efficienza della trasduzione è stata valutata mediante microscopia a fluorescenza e citofluorimetria.

In questa prima fase di analisi, non sono state osservate cellule GFP-positive, e quindi trasdotte, con le NP in nessuno dei punti temporali analizzati e a nessuna delle diverse concentrazioni di NP testate. Tuttavia, mediante saggi di citofluorimetria è stato osservato che un'alta concentrazione di NPs causa un'elevata morte cellulare soprattutto nei momenti successivi (giorno 10 e 14), accentuata più nei linfociti T CD8+ che nelle PBMC.

Progetto Tecnopolo per la Medicina di Precisione-CUP B84I 18000540002

Sperimentatore principale: Dott.ssa Amalia Azzariti

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2025

Contesto

Le attività del Laboratorio di Farmacologia Sperimentale nell'ambito del progetto Technopole for Precision Medicine si concentreranno su:

- Sullo sviluppo di colture organotipiche tridimensionali generate da materiale tumorale ex-vivo, come gli organoidi derivati da pazienti (PDO), e colture stabili da cellule hiPS, al fine di creare collezioni di colture organotipiche tridimensionali che saranno conservate presso la Biobanca Istituzionale dell'Istituto. Queste colture organotipiche tridimensionali saranno raccolte e conservate in modo da poter essere espanse e riutilizzate in un secondo momento, consentendo lo screening di nuove opportunità terapeutiche nella Medicina personalizzata del paziente donatore o in studi di ricerca, previa approvazione del Comitato tecnico scientifico competente. I sistemi di coltura cellulare complessi, basati sull'uso di matrici tridimensionali biocompatibili (idrogel) e di dispositivi microfluidici organ-on-chip, sono uno strumento di indagine innovativo per lo studio di tessuti di pazienti sani e malati allo scopo di sviluppare trattamenti innovativi e personalizzati. Questi imitano in vitro la struttura tridimensionale degli organi e dei tessuti umani e hanno sostituito nello screening dei farmaci le colture cellulari 2D che non consentivano di replicare condizioni sperimentali simili a quelle del paziente a causa dell'assenza del microambiente nativo costituito da altre popolazioni cellulari (immunitarie, collagene, fibroblasti, ecc.). Questi complessi sistemi di coltura cellulare, caratterizzati dal mantenimento del cross-talk che si instaura tra le cellule patologiche e il microambiente circostante, consentono l'identificazione di biomarcatori di progressione della malattia e di risposta/resistenza ai farmaci e di nuovi bersagli terapeutici per terapie target-oriented attraverso una dettagliata caratterizzazione molecolare e fenotipica (ad esempio, profilo mutazionale, trascrittomico e proteomico, secrezione di citochine, eterogeneità clonale, ecc. Tuttavia, anche i migliori modelli di coltura 3D non riescono a imitare le proprietà cellulari di un organo sotto molti aspetti, comprese le interfacce tessuto-tessuto (ad esempio, epitelio ed endotelio vascolare) di fondamentale importanza nello studio di terapie come l'immunoterapia, che ha come protagonisti le cellule dell'immunità trasportate dal flusso sanguigno. L'applicazione della microfluidica negli organ-on-chip consente un trasporto e una consegna efficienti di soluti e cellule dell'immunità a colture organotipiche tridimensionali.
- Un crescente interesse per la biopsia liquida, cioè l'analisi dei fluidi biologici con metodi non invasivi, riguarda lo studio e l'analisi di ncRNA a vescicole extracellulari (EVs) come nuovi biomarcatori di diagnosi, prognosi o previsione della risposta alle terapie. Le EVs, fisiologicamente rilasciate e internalizzate da tutti i tipi di cellule, sono responsabili non solo della comunicazione cellula-cellula, ma sono anche considerate cruciali nella regolazione dei processi metastatici e di resistenza ai farmaci in oncologia, nella progressione delle malattie neurodegenerative e come bersagli terapeutici o potenziali sistemi di rilascio di farmaci e/o terapie geniche. Le tecniche standard limitano notevolmente l'indagine di questi biomarcatori e intercettare le vescicole portatrici di informazioni "patologiche" tra tutte quelle rilasciate fisiologicamente nel torrente circolatorio è una delle sfide più difficili per l'analisi in campo clinico. Questa attività si propone di utilizzare un dispositivo microfluidico in combinazione con metodi ottici (analisi in microscopia a fluorescenza) accoppiati alla caratterizzazione molecolare, utilizzando marcatori di membrana delle EVs, identificate sul dispositivo in modo sequenziale. L'obiettivo è quello di ottenere prove della presenza simultanea di più di un

marcatore (puntando successivamente alla loro quantificazione). Saranno valutati metodi di intrappolamento reversibile (utilizzando particelle di TiO₂, modulando il Ph della soluzione) o irreversibile utilizzando la chimica di funzionalizzazione dei canali microfluidici in plastica. Sarà poi valutata l'interazione con anticorpi marcati mediante microscopia a fluorescenza. Questo dispositivo è destinato a rappresentare una tecnologia trasversale rispetto a diverse applicazioni sia in oncologia che in neurologia. Le informazioni derivanti dalla caratterizzazione della composizione, in termini di biomarcatori, della membrana delle EVs sono considerate molto importanti per la comprensione dei processi patologici in corso che coinvolgono le cellule da cui le EVs provengono.

- Gli approcci nanotecnologici nei sistemi di rilascio possono migliorare la somministrazione di agenti terapeutici specifici, come fattori di crescita, proteine, peptidi, DNA, RNAi e farmaci, fondamentali per varie applicazioni che vanno dalla terapia del cancro alla terapia genica. In generale, i sistemi a rilascio controllato sono in grado di fornire molecole biologicamente attive nel dosaggio ottimale per lunghi periodi, aumentando così l'efficacia terapeutica e massimizzando la compliance del paziente. L'uso di nanoparticelle migliorerà la capacità di utilizzare farmaci tossici, scarsamente solubili o relativamente instabili.

Scopo

- IncRNA da tessuti di cancro alla prostata: A) Estrazione dell'RNA da tessuti di cancro alla prostata e analisi degli IncRNA mediante RT-PCR o PCR digitale per stabilire il protocollo migliore per l'analisi degli IncRNA. B) Isolamento delle EV dalle urine di pazienti affetti da cancro alla prostata, estrazione dell'RNA dalle EV e analisi degli IncRNA mediante RT-PCR o PCR digitale al fine di stabilire il miglior protocollo per l'analisi degli IncRNA. C) Studi di correlazione con i parametri clinici dei pazienti affetti da cancro alla prostata. D) Sviluppo di transistor ad alta mobilità elettronica (HEMT) basati su substrati di nitruro di gallio (GaN) e nitruro di alluminio (AlGaN). Un singolo sensore sarà convalidato per il dosaggio di IncRNA. A seconda dell'analita selezionato da rilevare, le prestazioni del sensore saranno confrontate con quelle dei sensori chirali e convalidate.
- Caratterizzazione dei miRNA in campioni di plasma di pazienti CSCC: A) I miRNA e gli IncRNA identificati nei campioni di plasma di pazienti con CSCC come predittori di Cemiplimab saranno valutati nelle PBMC come modulatori dell'espressione di PD1/PD-L1. B) I miRNA e IncRNA identificati in campioni di plasma di pazienti con CSCC come predittori di Cemiplimab saranno valutati nelle EV isolate dal plasma come modulatori dell'espressione di PD1/PD-L1. C) Sviluppo di transistor ad alta mobilità elettronica (HEMT) basati su substrati di nitruro di gallio (GaN) e nitruro di alluminio (AlGaN). Un singolo sensore sarà validato per il dosaggio di miRNA e IncRNA. A seconda dell'analita selezionato da rilevare, le prestazioni del sensore saranno confrontate con quelle dei sensori chirali e convalidate.
- Nuovo idrogel per la generazione di PDO antitumorali A) Nei tumori solidi come il melanoma, il cancro del colon-retto, i tumori ginecologici e i tumori testa-collo, i PDO saranno generati da tessuti di pazienti affetti da cancro in condizioni standard e in matrice di alginato. I PDO saranno valutati per il loro tasso di crescita e le loro caratteristiche morfologiche e funzionali. Sensori idrogel plus per il biosensing di pH, O₂ e lattato e lo screening di farmaci in dispositivi microfluidici. Regolazione della matrice di alginato in presenza e assenza di sensori per il biosensing di pH, O₂ e lattato, caratterizzazione fisico-chimica e screening di farmaci. B) Screening farmacologico di PDO di pazienti oncologici utilizzando il sistema



- microfluidico per valutare l'efficacia dell'immunoterapia in presenza di PBMC o il rilascio di citochine e fattori solubili dopo l'aggiunta della terapia target. C) Studi di correlazione tra lo screening dei farmaci nei PDO e i parametri clinici dei pazienti.
- Sistema biomimetico di somministrazione di farmaci: A) Isolamento delle membrane dalle cellule e costruzione di nanocarrier ibridi ottenuti fondendo i liposomi con le membrane delle cellule tumorali (per ottimizzare la somministrazione di farmaci direttamente alle cellule tumorali). Caratterizzazione fisico-chimica dei sistemi di rilascio difarmaci biomimetici mediante AFM, TEM, NTA, ecc. e il caricamento dei farmaci selezionati. B) Caratterizzazione dell'attività antitumorale dei sistemi di somministrazione di farmaci biomimetici in modelli tumorali 2D e 3D.

Risultati

- L'analisi dei dati precedenti ha mostrato che nella nostra serie di casi costituita da tessuti di cancro alla prostata, 3 dei 7 lncRNA selezionati sono risultati espressi a un livello superiore rispetto a quelli dell'iperplasia prostatica. Per considerare questi lncRNA come biomarcatori di diagnosi precoce, si è deciso di iniziare con la determinazione della loro concentrazione nelle urine e poi, se necessario, nelle EV. Le determinazioni saranno effettuate mediante estrazione degli lncRNA dalle urine, loro amplificazione e analisi in RT-PCR o Digital-PCR. Per gli lncRNA che si dimostrano più promettenti, lo sviluppo di un sensore per la loro rilevazione sarà effettuato in collaborazione con Nanotec. Lo studio dell'espressione di miRNA e lncRNA nel plasma di pazienti con CSCC è stato completato e l'analisi statistica
- della correlazione con i dati clinici per determinare la loro predittività di risposta a Cemiplimab è in corso. Il passo successivo sarà quello di identificare tra gli 8 biomarcatori in analisi quelli più promettenti come predittori di risposta all'anti-PD1 e di sviluppare con i colleghi di Nanotec il sistema innovativo per il loro rilevamento. È inoltre in corso l'identificazione di pazienti con CSCC i cui PBMC sono disponibili per studi di correlazione tra popolazioni selezionate di questi e la risposta a Cemiplimab.
- Sono state completate le analisi citofluorimetriche delle vescicole extracellulari isolate dal liquido di lavaggio post-operatorio di 35 pazienti con cancro del colon e sono in corso le analisi statistiche dei dati citofluorimetrici acquisiti.
- Dopo le opportune modifiche al protocollo standardizzato dai colleghi di Nanotec per la crescita di sferoidi in alginato, la validità dell'utilizzo di questa matrice per la crescita di organoidi di pazienti oncologici (PDO) è stata confermata grazie allo scambio di ricercatori tra i due partner coinvolti. Attualmente è in fase di sviluppo il protocollo per la crescita di PDO in presenza di sensori di pH e O₂. Questo tipo di esperimenti permetterà di analizzare questi parametri durante lo screening dei farmaci. Il modello di studio scelto è il cancro del colon.
- La caratterizzazione fisico-chimica delle NPs è stata completata utilizzando metodologie come la diffusione dinamica della luce (DLS), l'analisi di tracciamento delle nanoparticelle (NTA) e il trasferimento di energia di risonanza (FRET). Queste analisi hanno confermato la natura ibrida di questi nuovi nanosistemi per la somministrazione di farmaci. La loro capacità di essere incorporati nelle cellule tumorali è stata valutata selezionando un gruppo di cellule provenienti da diverse patologie oncologiche. Questi esperimenti consentiranno di valutare la selettività verso le cellule di melanoma. È in corso uno screening farmacologico per valutare l'aumento dell'attività di alcuni farmaci quando vengono incapsulati in questi sistemi ibridi appena sintetizzati.

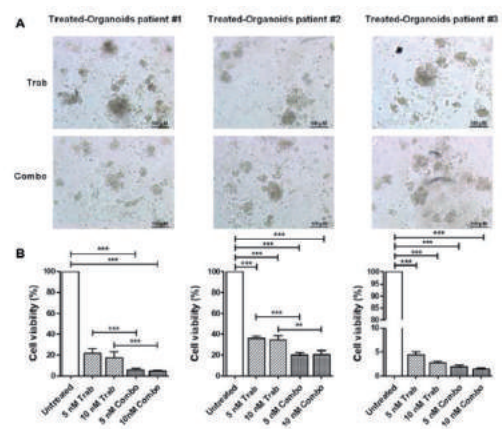


FIGURE 4 Viability assay in CC ex vivo model corroborates the efficacy of combination treatment. (A) Representative images of patient #1-, patient #2-, and patient #3-PDOs treated with 10 nM of trabectedin alone or combined with propranolol for 48 h; scale bar 100 μ m. (B) Histogram plots of cell viability (%) reported as the mean \pm SD of these independent experiments; ***p < 0.01, ****p < 0.001.

Pubblicazioni

- Serratì S, Di Fonte R, Porcelli L, De Summa S, De Risi I, Fucci L, Ruggieri E, Marvulli TM, Strippoli S, Fasano R, Rafaschieri T, Guida G, Guida M, Azzariti A. Le vescicole extracellulari circolanti sono biomarcatori di monitoraggio della risposta anti-PD1 e potenziatori della progressione tumorale e dell'immunosoppressione nel melanoma metastatico. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023 Sep 28;42(1):251. doi: 10.1186/s13046-023-02808-9. PMID: 37759291
- Di Fonte R, Strippoli S, Garofoli M, Cormio G, Serratì S, Loizzi V, Fasano R, Arezzo F, Volpicella M, Derakhshani A, Guida M, Porcelli L, Azzariti A. Il cancro cervicale trae beneficio dalla combinazione della trabectedina con il β -bloccante propranololo: valutazioni in vitro ed ex vivo in organoidi derivati da pazienti. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jun 13;11:1178316. doi: 10.3389/fcell.2023.1178316. eCollection 2023. PMID: 37384250
- Altini N, Marvulli TM, ruolo FA, Caputo M, Tommasi S, Azzariti A, Brunetti A, Prencipe B, Mattioli E, De Summa S, Bevilacqua V. Il ruolo della traduzione non accoppiata immagine-immagine per la normalizzazione del colore delle macchie nella classificazione istologica del cancro coloretale. *Comput Methods Programs Biomed.* 2023 Jun;234:107511. doi: 10.1016/j.cmpb.2023.107511. Pubblicato il 26 marzo 2023. PMID: 37011426
- Onesto V, Forciniti S, Alemanno F, Narayanankutty K, Chandra A, Prasad S, Azzariti A, Gigli G, Barra A, De Martino A, De Martino D, Del Mercato LL. Sondaggio dei flussi di fermentazione e delle reti di scambio di una singola cellula tramite nanofibre ibride sensibili al pH. *ACS Nano.* 2023 Feb 28;17(4):3313-3323. doi: 10.1021/acsnano.2c06114. Pubblicato il 27 dicembre 2022. PMID: 36573897
- Porcelli L, Di Fonte R, Pierri CL, Fucci L, Saponaro C, Armenio A, Serratì S, Strippoli S, Fasano R, Volpicella M, Daprile R, Tommasi S, Ressa CM, Guida M, Azzariti A. Organoidi derivati da pazienti con melanoma metastatico BRAFV600E;K601Q e analisi di docking per prevedere la risposta alla terapia mirata. *Pharmacol Res.* 2022 Aug; 182:106323. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106323. Pubblicato il 22 giugno 2022. PMID: 35752358
- Serratì S, Guida M, Di Fonte R, De Summa S, Strippoli S, Iacobazzi RM, Quarta A, De Risi I, Guida G, Paradiso A, Porcelli L, Azzariti A. Le vescicole extracellulari circolanti che esprimono PD1 e PD-L1 predicono la risposta e mediano la resistenza all'immunoterapia con inibitori del checkpoint nel melanoma metastatico. *Mol Cancer.* 2022 Jan 18;21(1):20. doi: 10.1186/s12943-021-01490-9

Progetto Tecnopolo per la Medicina di Precisione - Biomarcatori predittivi della risposta agli inibitori del checkpoint immunitario

Sperimentatore principale: Dott.ssa Stefania Tommasi

Data di inizio: 2019

Data di scadenza: 2025

Contesto

Il tumore del colon è una delle malattie con il più alto tasso di incidenza e mortalità tra le patologie oncologiche. Grazie all'avvento delle tecnologie di sequenziamento ad alto rendimento, è stato possibile classificare i tumori non solo in base alle caratteristiche oncologiche ma anche a quelle molecolari. Anche il cancro del colon è stato classificato molecolarmente in quattro cosiddetti sottotipi molecolari di consenso (CMS). Tuttavia, come per molte altre malattie, la classificazione molecolare non è entrata nella pratica clinica perché è una classificazione che richiede l'analisi dell'intero trascrittoma.

Pertanto, ci proponiamo di identificare una metodologia applicabile nella pratica clinica. Inoltre, l'integrazione delle caratteristiche istologiche mediante la patologia digitale potrebbe rendere lo strumento da costruire ancora più potente.

Scopo

1. Identificazione di un pannello applicabile nella pratica clinica per la sottotipizzazione molecolare del cancro del colon
2. Costruzione di un set di dati multiomici locali che comprende alterazioni del DNA, stato dei microsatelliti, trascrittoma e immagini dell'intero vetrino (WSI) in ematossilina-eosina.

Risultati

Studio in silico per l'identificazione del pannello e sua costruzione. Selezione della coorte locale, che comprende 100 pazienti, e raccolta dei campioni, scansione dei vetrini in ematossilina-eosina. Completamento del sequenziamento RNA-Seq e analisi di validazione.

Pubblicazioni

- Altini N, Marvulli TM, Zito FA, Caputo M, Tommasi S, Azzariti A, Brunetti A, Prencipe B, Mattioli E, De Summa S, Bevilacqua V. Il ruolo della traduzione da immagine a immagine non accoppiata per la normalizzazione del colore delle macchie nella classificazione istologica del cancro coloretale. *Comput Methods Programs Biomed.* 2023 Jun; 234:107511. doi: 10.1016/j.cmpb.2023.107511. Pubblicato il 26 marzo 2023. PMID: 37011426.
- Caputo, Marvulli, Azzariti, Tommasi, De Summa, A routinely applicable tool to identify Consensus Molecular Subtypes in colon cancer, Selezionato per la presentazione di un poster al BITS 2023 Annual Meeting
- Marvulli, Traversa, Di Fonte, Maurmo, Azzariti, Porcelli, Coppola, Saponaro, Mattioli, Zito, Fasano, Serrati'2E, Quaresmini, Brunetti, Tommasi, Massafra, De Summa, Multi-omic approach for drug repurposing in the poor prognosis CMS4 subtype of colon cancer, Proffered Paper AACR 2024

Progetto Tecnopolo per la Medicina di Precisione - Modelli 3D in vitro

Sperimentatore principale: Dr. Michele Guida

Data di inizio: 2022

Data di scadenza: 2024

Contesto


Il lavoro di questo progetto si basa sullo sviluppo di colture organotipiche 3D di tessuti isolati direttamente dai pazienti. I meccanismi di progressione tumorale e di risposta/resistenza alle terapie attualmente disponibili derivano non solo dalle alterazioni delle cellule tumorali, ma anche dalle interazioni bidirezionali che il tumore instaura con il microambiente circostante e con gli organi distanti normalmente sede di metastasi. Le piattaforme di coltura cellulare attualmente disponibili sono molto varie e si basano sia su modelli di monocultura che di co-cultura, sia 2D che 3D. Tuttavia, tali modelli sono riduttivi in quanto si basano su una composizione cellulare alterata (decisa dallo sperimentatore), sulla perdita delle relazioni spaziali tra i diversi tipi di cellule presenti in vivo e sulla diversa concentrazione/composizione della matrice extracellulare. Per questo motivo, l'uso di colture organotipiche più complesse, basate sull'uso di tessuto direttamente isolato dal paziente, può aiutare a studiare le perturbazioni specifiche del tumore che si verificano in vivo in modo più fisiologico e paziente-specifico. Questo approccio consente di riprodurre in vitro la struttura tridimensionale degli organi e dei tessuti umani e di riprodurre condizioni sperimentali simili a quelle del paziente, grazie alla presenza di un microambiente nativo costituito da cellule immunitarie, fibroblasti, sottopopolazioni tumorali e matrice extracellulare. In questo modo, è possibile preservare il cross-talk che si instaura tra le cellule patologiche e il microambiente circostante, consentire l'identificazione di biomarcatori di progressione della malattia e di risposta/resistenza ai farmaci e di nuovi bersagli terapeutici per terapie target-oriented attraverso una dettagliata caratterizzazione molecolare e fenotipica (ad esempio, profilo mutazionale, trascrittomico e proteomico, secrezione di citochine, eterogeneità clonale, ecc.) Tali piattaforme forniscono anche uno strumento per la validazione preclinica dell'efficacia di nuovi farmaci o di specifiche combinazioni terapeutiche. I tumori producono alterazioni non solo a livello locale, ma anche a livello sistemico, ad esempio con altri organi che sono spesso sedi di metastasi. Per questo motivo, è importante comprendere il complesso sistema di interazioni che il tumore instaura con altri tessuti. La creazione di una piattaforma multi-organ-on-chip, in cui due o più tessuti sono collegati tra loro attraverso un sistema microfluidico, ci permetterà di ricapitolare le alterazioni indotte dal tumore primario a livello tessuto-specifico. In particolare, ci concentreremo sul crosstalk tra tumore e linfonodo. Infatti, i linfonodi rappresentano uno dei primi siti di metastasi e sono fondamentali sia per l'instaurarsi dell'immunità antitumorale sia per la risposta alle immunoterapie attualmente disponibili.

Scopo

L'obiettivo principale di questo progetto è quello di costruire piattaforme organ-on-chip singole e multiple (tumore e linfonodo) per il melanoma e il cancro del polmone, al fine di modellare e studiare l'evoluzione del tumore e monitorare le risposte terapeutiche.

Il progetto è suddiviso in due obiettivi:

- Sviluppo di sistemi statici single-organ-on-chip. Identificazione di matrici 3D che imitano le proprietà fisiche specifiche dell'organo per colture a lungo termine di tessuti tumorali e linfonodali di pazienti affetti da melanoma e cancro del polmone. In dettaglio, i tessuti derivati da pazienti sottoposti a intervento chirurgico saranno trattati per ottenere biopsie di 2 mm di diametro che saranno incluse in diverse matrici 3D e coltivate. In diversi momenti,



la composizione, l'organizzazione spaziale e la vitalità cellulare delle diverse colture organotipiche saranno valutate per identificare quale delle matrici utilizzate consente di mantenere intatte le caratteristiche fisiologiche specifiche dell'organo (tumore o linfonodo).

- Sviluppo di sistemi dinamici multi-organo su chip. Utilizzando le piattaforme sviluppate nell'obiettivo precedente (colture organotipiche di singoli organi su chip), svilupperemo sistemi multi-organo su chip utilizzando tessuti tumorali (melanoma e cancro del polmone) e linfonodi drenanti il tumore (TDLN). I singoli tessuti inclusi nei rispettivi array 3D saranno collegati tra loro mediante un sistema microfluidico su chip che contribuirà a mimare le complesse interazioni sistemiche che si stabiliscono tra tumore e TDLN durante la progressione del cancro e il trattamento farmacologico. Le piattaforme sviluppate saranno convalidate attraverso saggi di vitalità, funzione cellulare e organizzazione spaziale. In definitiva, l'approccio multi-organo su chip consentirà di studiare le interazioni tra tumore e linfonodo per identificare marcatori predittivi della progressione e/o della risposta alle terapie attualmente disponibili, testare nuove combinazioni di farmaci e identificare nuovi bersagli terapeutici.

Risultati

È stato redatto un protocollo sperimentale da sottoporre al comitato etico per l'utilizzo di campioni di tumore e linfonodi di pazienti affetti da melanoma. Dopo l'approvazione del comitato etico, è stata avviata la raccolta dei campioni. Nel 2023, sono stati raccolti 1 campione di metastasi di melanoma e 10 linfonodi drenanti il tumore (positivi e negativi) da 5 diversi pazienti. Di tutti i pazienti sono stati conservati anche campioni di sangue periferico. Due campioni di linfonodi sono stati utilizzati per testare 3 diverse matrici 3D in condizioni statiche: GelMa (a base di gelatina), Chitosano e Matrigel. I risultati hanno dimostrato che GelMa è la matrice 3D in grado di preservare maggiormente la vitalità cellulare dopo 3 e 5 giorni di coltura (79% e 80% di cellule vive, rispettivamente) rispetto a Chitosano (3 giorni: 75%, 5 giorni: 25%) e Matrigel (3 giorni: 66%, 5 giorni: 44%).

Progetto Tecnopolo per la Medicina di Precisione - Implementazione di una piattaforma tecnologica di NanoMedicina

Sperimentatore principale: Dr. Alfredo Zito

Data di inizio: 2019

Contesto

La terapia fotodinamica rappresenta una strategia terapeutica ampiamente utilizzata che ha dimostrato efficacia nel trattamento delle lesioni precancerose cutanee (cheratosi attiniche) e dei carcinomi basocellulari superficiali (cancro della pelle non melanoma). Consiste nell'applicazione topica sulla neoplasia cutanea di una sostanza fotosensibilizzante, seguita dall'irradiazione della pelle con una lampada che utilizza una sorgente luminosa con una lunghezza d'onda di 635 nm. La maggiore selettività (localizzazione selettiva a livello del tessuto neoplastico e fotoattivazione), rende la PDT una modalità di trattamento più favorevole rispetto alla chemioterapia e alla radioterapia, che sono gravate da maggiori effetti collaterali sistemici. Il limite del metodo è la scarsa penetrazione del fotosensibilizzante. Per questo motivo, è in corso una collaborazione con i ricercatori del CNR Nanotec di Lecce per sviluppare nanovettori lipidici allo scopo di migliorare la penetrazione dei farmaci antitumorali fotosensibilizzanti a livello cutaneo.

Scopo

Per studiare il ruolo degli HPV nella progressione neoplastica dei tumori della pelle, la modalità si basa sulla ricerca della presenza del genoma virale appartenente a virus noti e di nuova identificazione in tessuti sani e in tessuti prelevati da lesioni precancerose (cheratosi attiniche) e da neoplasie maligne della pelle, come il carcinoma basocellulare e il carcinoma spinocellulare.

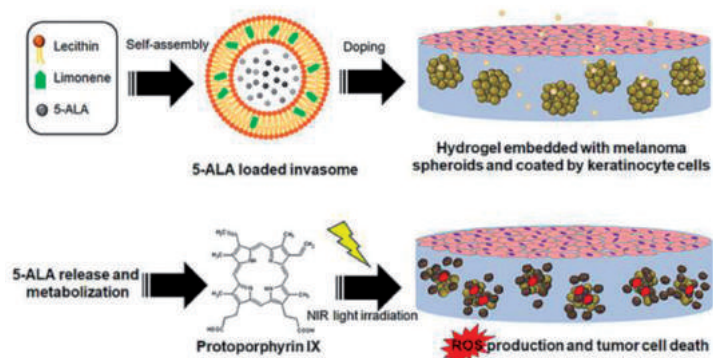
Sviluppo di nanovettori per migliorare la penetrazione del farmaco fotosensibilizzante (5 aminolevulinato) nella pelle e raggiungere le cellule tumorali.

Risultati

Sono stati analizzati i campioni di materiale biologico appartenenti ai 16 pazienti inclusi nel gruppo A. Per ciascuno di questi 16 pazienti, sono state effettuate determinazioni da 5 siti diversi (ascella, glabella, saliva, cute fotoesposta e cute non fotoesposta). Nei 16 pazienti esaminati, abbiamo riscontrato la presenza di diversi sottotipi di HPV in cinque siti anatomici. Analisi e valutazione dei campioni di 150 pazienti arruolati (divisi tra casi e controlli) presso l'Istituto IARC di Lione. Studi in vitro sui nanovettori condotti presso il CNR-Nanotec di Lecce, Italia.

Pubblicazioni

Potenziamento della somministrazione di acido 5-aminolevulinico da parte degli invasomi di lecitina in un modello di melanoma in 3D. Gaballo A, Ragusa A, Nobile C, Gallo N, Salvatore L, Piccirillo C, Nito A, Caputo A, Guida G, Zito A, Filotico R, Quarta A. Mol Pharm. 2023 Nov 6;20(11):5593-5606. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00494.



Progetto Tecnopolo per la Medicina di Precisione - Implementazione della piattaforma di imaging multimodale combinata con l'intelligenza artificiale nella medicina di precisione

Sperimentatore principale: Dott.ssa Raffaella Massafra

Data di inizio: 2022

Contesto

Tecnomed Puglia opera nel campo della Medicina di Precisione attraverso approcci innovativi basati sulle nanotecnologie e la traduzione dei risultati nella prevenzione e nel trattamento del cancro e delle malattie neurodegenerative. In questo contesto, il gruppo di ricerca nell'ambito dello specifico compito di ricerca lavorerà all'implementazione di modelli di intelligenza artificiale basati sull'analisi di immagini biomediche per tre particolari contesti di pazienti oncologici, quali pazienti con melanoma avanzato, pazienti con patologie tumorali polmonari sottoposti a radioterapia e pazienti con tumore del colon. I modelli basati sulla radiomica che saranno sviluppati in collaborazione con i centri di ricerca che partecipano al programma TecnoMed mirano a fornire uno strumento di supporto alle decisioni nella gestione del paziente oncologico.

Scopo

Il progetto si sviluppa su due linee di ricerca principali. La prima prevede lo sviluppo di nuovi metodi di analisi da applicare alle immagini digitali di patologia. In particolare, i diversi dati di imaging saranno utilizzati per lo sviluppo di modelli di deep learning e di intelligenza artificiale che consentiranno in campo oncologico di prevedere i sottotipi molecolari e le alterazioni attivabili nel carcinoma del colon e la risposta alla terapia nei pazienti con melanoma al IV stadio. La seconda linea di ricerca riguarda l'analisi e la modellazione della tossicità radioindotta nei pazienti oncologici trattati con radioterapia (RT). In particolare, sfruttando le tecniche di analisi basate sui voxel delle distribuzioni di dose della RT in 3D e la radiomica sulle scansioni TC di pianificazione del trattamento, si cercheranno fattori predittivi della tossicità per i tessuti sani. Questi saranno sfruttati per addestrare un modello di tossicità integrato che, utilizzando tecniche di Machine Learning recentemente sviluppate (modello PACE), incorpora fattori di rischio clinici, dosimetrici e strutturali nella valutazione dell'esito della radioterapia. Le analisi saranno condotte retrospettivamente su coorti di pazienti estratte da database pubblici e validate su un set di pazienti afferenti all'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari.

Risultati

In riferimento al primo compito di ricerca, è stato completato il set di dati multimodali sul cancro del colon per quanto riguarda la trascrittomica e i dati di imaging patologico. È in corso la raccolta delle immagini radiologiche e il completamento del database con le informazioni cliniche, compresi i dati di follow-up. Sono state avviate collaborazioni con referenti del CNR finalizzate allo sviluppo di una modalità di predizione della tossicità radioindotta in pazienti affetti da carcinoma polmonare, utilizzando tecniche di analisi voxel-based delle distribuzioni di dose della radioterapia 3D integrate con l'analisi radiomica delle TC pre-trattamento.

ACC - La piattaforma di ricerca preclinica ACC per l'oncologia di precisione

Sperimentatore principale IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II": Dott.ssa Amalia Azzariti

Contesto

Il programma da cui deriva la presente proposta si è concentrato negli ultimi anni su un'attività globale che l'ACC ha finanziato con l'obiettivo di creare attività di rete tra vari partecipanti nell'ambito di specifici tipi di cancro o di attività trasversali (genomica, patologia, immunoterapia, radiomica). Diversi IRCCS hanno sviluppato modelli preclinici di cancro derivati da pazienti nell'ambito del programma, tra cui xenotrapianti derivati da pazienti (PDX), organoidi (PDO) e linee cellulari (PDCL). In particolare, WP specifici di precedenti progetti ACC (ad esempio, WP4, WP8 e WP13 del progetto 2021) hanno riguardato la derivazione, il profilo molecolare e la sperimentazione farmacologica di PDCM da diversi tipi di tumore, come il melanoma e un'ampia gamma di sarcomi e tumori dei tessuti molli. Inoltre, molti istituti partner dell'ACC sono stati profondamente coinvolti in progetti europei o nazionali nel campo delle PDCM precliniche. Complessivamente, l'ACC ha generato profili molecolari per centinaia di pazienti e migliaia sono attesi a breve, con la conseguente generazione di ipotesi terapeutiche basate sull'oncologia di precisione. È quindi ora obbligatorio per l'ACC rafforzare ulteriormente la capacità della rete di generare, caratterizzare molecolarmente, testare i farmaci e condividere i PDCM. Ciò consentirà la validazione preclinica delle ipotesi terapeutiche che emergono dai profili molecolari dei pazienti oncologici gestiti dai partner dell'ACC.

Scopo

Si prevede che questo progetto aumenterà notevolmente la capacità di ricerca della rete ACC sui modelli tumorali derivati dai pazienti (PDCM) fornendo:

1. Miglioramento della generazione e della condivisione di PDCM, in particolare di modelli ex vivo avanzati che riassumano la complessità del microambiente neoplastico.
2. Generazione di un "catalogo ACC PDCM" online, pubblicando i metadati PDCM nel repository pubblico "PDCM-finder" (www.cancermodels.org).
3. Profili sistematici di DNA e RNA di oltre 200 PDCM stabiliti in vitro e in vivo, corrispondenti ai tumori dei pazienti profilati nella rete.
4. Implementazione di un "cBioPortal ACC PDCM" che include i profili di DNA e RNA generati nel progetto e i profili preesistenti.
5. Aumentare la capacità di screening dei farmaci e la convalida delle ipotesi terapeutiche di prova generate dal profilo molecolare del cancro nella rete ACC.
6. Sfruttare i test antidroga in un contesto pan-cancro con molti modelli preclinici.

A lungo termine, queste attività colmeranno una lacuna di lunga data nella caratterizzazione molecolare approfondita di neoplasie ad alto rischio, abbinata a procedure di sperimentazione preclinica standardizzate in modelli ex vivo. L'uso dei modelli già generati, insieme allo sviluppo di modelli più innovativi, sarà utile per ampliare le conoscenze sulla biologia dei tumori e sulla sensibilità ai farmaci per identificare farmaci precisi ed efficaci in contesti specifici per i pazienti.



Risultati

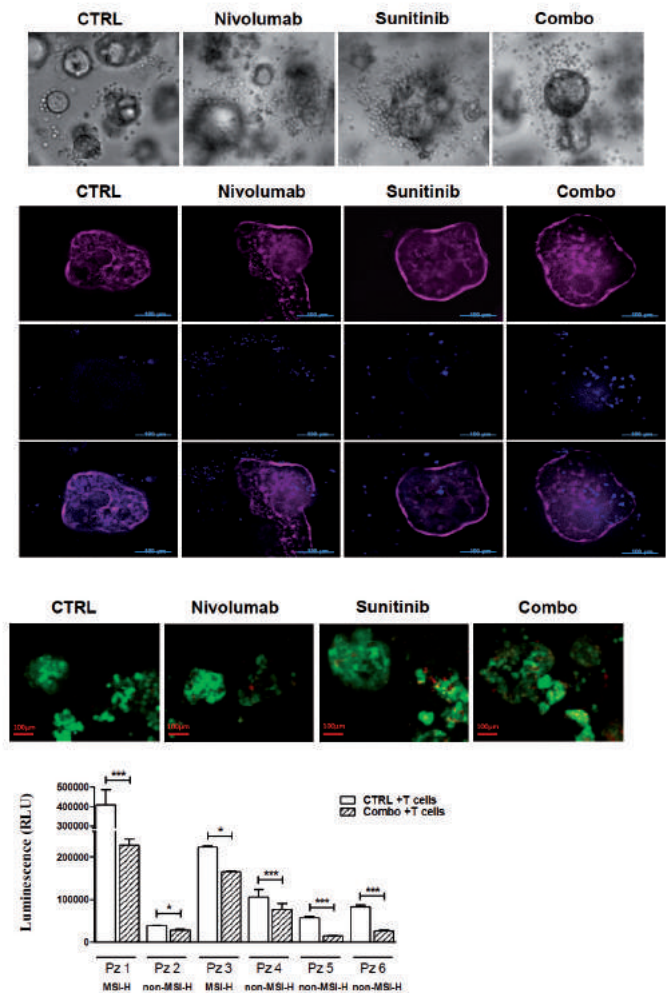
Sono stati organizzati e seguiti una serie di incontri online per definire le procedure di annotazione dei dati, opportunamente anonimizzati, dei pazienti da cui sono stati ottenuti i vari modelli tumorali (linee cellulari primarie e organoidi) e le caratteristiche dei modelli stessi. Va sottolineato che i modelli tumorali sono stati generati da tessuti espantati da pazienti oncologici reclutati in studi precedenti che erano stati approvati, per questa attività, dal Comitato Etico Istituzionale.

È iniziata la compilazione della scheda excel che sarà inviata al responsabile Dr. G. Russo della Fondazione Luigi Maria Monti IDI - IRCCS di Roma per la valutazione e il caricamento sul portale CancerModel.org. 95 Nell'ambito di questo WP2, 20 modelli (tessuti inclusi in paraffina, organoidi e linee cellulari) sono stati espansi per ottenere materiale sufficiente per l'estrazione del DNA e dell'RNA che sarà poi inviato ai partner per il sequenziamento. Successivamente, il DNA e l'RNA sono stati estratti e inviati alla società Negedia per il sequenziamento.

Il coordinamento del WP3 ha deciso, per questioni legate alle tempistiche del progetto, di procedere allo screening preliminare, con librerie di farmaci, solo dei modelli tumorali provenienti dalle serie di casi più ampie. Non essendo tra i gruppi coinvolti, sta procedendo lo studio della combinazione di immunoterapia con farmaci anti-angiogenici in organoidi di Ca del colon. Lo studio della combinazione di immunoterapia e farmaci anti-angiogenici in organoidi di colon ca è stato completato e il manoscritto sta procedendo.

Pubblicazioni

Serrati S, Di Fonte R, Porcelli L, De Summa S, De Risi I, Fucci L, Ruggieri E, Marvulli TM, Strippoli S, Fasano R, Rafaschieri T, Guida G, Guida M, Azzariti A. Le vescicole extracellulari circolanti sono biomarcatori di monitoraggio della risposta anti-PD1 e potenziatori della progressione tumorale e dell'immunosoppressione nel melanoma metastatico. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023 Sep 28;42(1):251. doi: 10.1186/s13046-023-02808-9. PMID: 37759291



ACC - Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta del rischio genetico e della sensibilità a nuovi farmaci nei tumori della mammella, dell'ovaio e del colon - Gersom

Sperimentatore principale IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II": Dott.ssa Stefania Tommasi

Contesto

La nostra comprensione della suscettibilità ereditaria al cancro è cresciuta notevolmente negli ultimi 30 anni con la progressiva identificazione di decine di geni (accertati o putativi) che predispongono al cancro (Cancer Predisposing Genes; CPGs).

L'identificazione di mutazioni ereditarie (germinali) a livello di CPG in pazienti affetti da cancro ha reso possibile studiare la loro presenza nei familiari e pianificare piani di sorveglianza diagnostica (per esempio, diagnostica per immagini nel cancro al seno o al colon) o di riduzione del rischio (per esempio, aspirina nel cancro al colon) in individui con mutazioni ereditarie a livello di CPG. Esiste una notevole sovrapposizione tra CPG e geni mutati nei tumori. Inoltre, una parte dei CPG (come i geni somaticamente mutati) sono informativi per la prognosi e la stratificazione terapeutica (geni attivabili, cioè quei geni su cui si può già agire con i farmaci). Con il riconoscimento che la presenza di mutazioni nei CPG nei tumori ha importanti implicazioni per quanto riguarda il trattamento del tumore, la prognosi del tumore e il trattamento delle complicanze non associate al tumore (ad esempio, la disfunzione renale nei pazienti con mutazioni in alcuni CPG), è stata introdotta la necessità di nuove tecnologie per i test mutazionali (ad esempio, la forte necessità di ridurre i tempi di analisi e aumentare il "throughput" dei campioni al fine di garantire un piano di trattamento tempestivo per tutti i pazienti). L'esecuzione di test mutazionali, compresi i geni e i CPG attivabili, consentirà l'acquisizione simultanea e al momento della diagnosi di informazioni rilevanti sia per la stratificazione terapeutica che per la definizione del rischio genetico.

Scopo

Questo progetto di ricerca ha come obiettivo generale lo studio della fattibilità di un percorso diagnostico congiunto, al momento della diagnosi del tumore, per l'identificazione di geni attivabili nel tumore (a fini prognostici e per definire la risposta alla terapia) e di CPG nella linea germinale (a fini di mappatura del rischio genetico di cancro).

Risultati

Nel nostro istituto sono state arruolate circa 80 pazienti, di cui 62 sono state attualmente sequenziate a livello germinale e somatico. La maggior parte dei pazienti ha un carcinoma ovarico. Ad oggi, 2618 pazienti sono inclusi nell'eCRF dell'intero progetto. Al termine dell'inserimento di tutti i dati, verrà condotta un'analisi bioinformatica.

DNA tumorale circolante - Studio dei Centri di Eccellenza

Sperimentatore principale: EMQN

Sperimentatore principale IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II": Dott.ssa Stefania Tommasi

Centri partecipanti:

Istituto Gustave Roussy, Francia

Ospedale Universitario Puerta del Hierro, Spagna

Contesto

In Italia, il tumore della prostata è attualmente la neoplasia più frequente tra gli uomini e rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età. Il meccanismo di riparazione mediante ricombinazione omologa (HRR) svolge un ruolo significativo nel mantenimento della stabilità genomica e nel processo di riparazione del DNA danneggiato. Questi geni svolgono un ruolo chiave nel sostenere la replicazione del DNA e nel mantenere la struttura dei telomeri. Le mutazioni geniche difettose nel sistema HRR, in particolare nei geni BRCA 1 e 2, aumentano il rischio di incidenza di diversi tipi di cancro, tra cui il cancro alla prostata. A livello globale, circa il 12% dei pazienti con cancro alla prostata metastatico presenta mutazioni germinali in almeno uno dei 16 geni coinvolti nella riparazione del DNA (ATM, BRCA1, BRCA2, CHECK2, PALB2, RAD51D, RAD51C, ATR, NBN, PMNS2, GEN1, MSH2, MSH6, MRE11A, BRIP1, FAM175A). Il gene più frequentemente mutato nella prostata, con una percentuale di mutazioni superiore al 13% (germinale), è BRCA2. Tuttavia, in questa malattia le alterazioni somatiche sono più frequenti di quelle germinali. Spesso non è possibile rilevare mutazioni somatiche su tessuto a causa di problemi legati alla pre-analisi dei campioni e al sito di prelievo (spesso si tratta di biopsie ossee). Per questo motivo, il plasma sembra la matrice più adatta per la valutazione delle alterazioni genetiche nei pazienti metastatici resistenti alla castrazione. La maggior parte di queste mutazioni riguarda i geni BRCA2 e ATM. Complessivamente, circa il 13% dei carcinomi della prostata metastatici resistenti alla castrazione (mCRPC) presenta una mutazione germinale o somatica che interessa i geni BRCA 1/2. Le neoplasie della prostata nei soggetti portatori di mutazioni nei geni BRCA1 e 2 si sviluppano più precocemente e tendono ad avere un comportamento più aggressivo che è causa di una ridotta aspettativa di vita. Lo studio di BRCA1 e BRCA2 nel plasma, dove il ctDNA è molto spesso frammentato, evidenzia problemi tecnici che si cerca di superare con l'uso di metodi molto sensibili e protocolli accurati.

Scopo

L'obiettivo di questo studio è verificare la possibilità di rilevare mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 a livello plasmatico con i diversi approcci metodologici in uso nei quattro laboratori partecipanti allo studio.

Risultati

Il reclutamento dei casi (n. 16) è terminato. Tutti i casi sono stati sequenziati con il nuovo pannello personalizzato in fase di validazione.

Pubblicazioni

BRCA1/2 ctDNA rilevato da un pannello personalizzato AmpliSeq™ in pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC). Coppola C A, Pilato B, Matera G, Lacalamita R, Lasorella A, De Summa S, Traversa D, Di Lorenzo V, Caniglia A, Colonna F, Tommasi S. Abs in ESHG meeting 2024

Screening del cancro al polmone (Stp): Un percorso parallelo tra prevenzione clinica e sostegno alla disassuefazione dal tabacco

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Domenico Galetta

Fonte di finanziamento Fondi del Ministero della Salute per il 5 x 1000, anno 2020

Contesto

Secondo l'OMS, il fumo di tabacco è la principale causa di morte evitabile. Le sostanze cancerogene contenute nel fumo sono responsabili del 90% dei tumori del polmone e della maggior parte dei tumori del cavo orale, della laringe e della vescica. Tuttavia, manca un'adeguata Antifumo e sono ancora molti i fumatori in Italia che non smettono di fumare e non si sottopongono a screening adeguati. Il nostro Istituto, oltre ad aver attivato il Centro Antifumo (DDG 520/18), è stato individuato come unico centro pugliese per il programma nazionale di screening oncologico polmone (RISP).

Scopo

Promuovere la diagnosi precoce del tumore al polmone per i soggetti più a rischio, come i forti fumatori o gli ex forti fumatori, attraverso lo screening e il supporto psicologico; - Definire il profilo di rischio individuale, sulla base dell'insieme di dati epidemiologici e radiomici ottenuti con scansioni TC a basso dosaggio; - Promuovere la cessazione del tabagismo attraverso percorsi di supporto psico-motivazionale e farmacologico.

Risultati

Nel 2022 sono stati coinvolti 117 utenti risultati idonei; di questi, 97 sono stati sottoposti a TC del torace a basse dosi (LDCT, Low Dose Computed Tomography). A tutti i fumatori è stato offerto il percorso presso il centro antifumo; di questi 21 hanno partecipato al centro antifumo per smettere di fumare e 13 hanno completato il percorso cessando la dipendenza. Nel 2023 sono stati coinvolti n.982 utenti resi idonei; di questi, n.653 sono stati sottoposti a TC del torace con tomografia computerizzata a bassa dose (LDCT). Inoltre, sono state eseguite, come previsto dal programma, n. 41 TC di follow-up dopo 12 mesi e n. 7 TC anticipate. A tutti i fumatori è stato offerto il percorso presso il centro antifumo, di questi 77 hanno frequentato il centro antifumo per smettere di fumare e 33 hanno completato il percorso cessando la dipendenza.

Pubblicazioni

- Cani M., Mercadante E., Cardellicchio S., Zuccatosta L., Pattacini P., Milanese G., Bafunno D., DeFilippis A., DelGiudice T., Trussardo S., Riglietta M., Franzese N., Aloè T., Caffo O., Camerano F., Cammarota A., DiPieri M., Papale M. Strategie di prevenzione primaria nell'ambito del Programma Italiano di Screening del Cancro Polmonare (RISP): un primo aggiornamento. Tumori Journal 2023, Vol. 109(2S) p.64 (Accettato come POSTER all'AIOM 2023).
- Ferrari G., Cani M., Garbo E., Passiglia F., Capelletto E., Bertaglia V., Bironzo P., Tinivella M., Pasqualini G., Mogavero A., Gasparro M., Bernardi G., Mangiapane F., Butticè S., Baldan S., Biffi D., Bafunno D., D'Alonzo G., Barbieri V., Novello S. Abitudini alimentari e di vita tra i partecipanti al programma di screening italiano del tumore del polmone. Tumori Journal 2023, Vol. 109(2S) p.70 (Accettato come POSTER all'AIOM 2023).
- Catino A., Catino A., Zamparella M., Buono C., Ambron A., Zinfolino M., Manzari S., Bafunno D., Calabrese N., Lamorgese V., Galetta D. Sigarette elettroniche (E-cyg) e prodotti Heat not burn (HnB): la necessità di una corretta informazione da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) Tumori Journal 2023, Vol. 109(2S) p.264 (Accettato come POSTER all'AIOM 2023).

Individuazione di identificatori noti e di nuova identificazione in tessuti sani e in neoplasie solide maligne attraverso lo sviluppo di metodi e protocolli di laboratorio

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Alfredo Zito

Fonte di finanziamento Fondi del Ministero della Salute per il 5x1000, anno 2017

Contesto

La famiglia Papillomaviridae comprende un gruppo eterogeneo di papillomavirus (PV) con genoma circolare a DNA bicatenario (dsDNA) di circa 6-8 Kb. Attualmente sono stati caratterizzati più di 300 tipi di PV, tra cui più di 200 HPV, classificati in cinque generi: alfa, beta, gamma, mu e nu. I tipi di HPV beta e gamma sono stati inizialmente isolati sulla pelle sana, tanto da essere definiti HPV cutanei. Tuttavia, molti studi hanno dimostrato che questi virus possono essere presenti anche negli epitelii delle mucose orali e nasali, nei peli delle sopracciglia e negli epitelii genitali esterni maschili e femminili. Sebbene finora siano stati isolati più di 200 tipi di HPV, alcune specie comprendono un numero molto ridotto di tipi di HPV.

Scopo

- Identificare nuovi virus umani o virus già noti ma in siti o in neoplasie dove finora non erano stati isolati.
- Fornire informazioni sulla prevalenza di genotipi specifici di HPV, HPyV, HHV e Adenovirus negli epitelii normali e trasformati presenti in diversi siti anatomici e nei tumori umani.
- Implementare i metodi e i protocolli di laboratorio per la genotipizzazione.

Risultati

- Ottenuta una proroga della scadenza del progetto al 27 febbraio 2024
- Ottenuto un parere positivo dalla CE
- Acquisto della strumentazione necessaria per la genotipizzazione dei campioni.
- Avvio degli esperimenti per genotipizzare i campioni raccolti

Pubblicazioni

Valutazione del DNA del papillomavirus umano nei campioni di tessuto del cancro coloretale e della mucosa adiacente. Galati L, Gupta P, Tufaro A, Marinaro M, Saponaro C, Escobar Marcillo DI, Loisi D, Sen R, Robitaille A, Brancaccio RN, Cuenin C, McKay-Chopin S, Paradiso AV, Liška V, Souček P, Zito FA, Hughes DJ, Tommasino M, Gheit T

Integrazione della patologia digitale nel flusso di lavoro della patologia anatomica e della biobanca

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Alfredo Zito

Fonte di finanziamento Fondi del Ministero della Salute per il 5x1000, anno 2018

Contesto

La rivoluzione tecnologica, che negli ultimi anni ha investito diversi ambiti della vita quotidiana, ha interessato anche l'anatomia patologica, dove l'avvento di nuovi strumenti di digitalizzazione e di telecomunicazione ha permesso di trasformare i vetrini cito-istologici tradizionalmente osservati al microscopio in "immagini digitali". Le immagini digitali, ottenute attraverso un processo di scansione del vetrino, rappresentano vere e proprie copie fedeli del vetrino citoistologico con la possibilità di utilizzare diversi ingrandimenti per la loro visualizzazione, come se si stesse lavorando con un vetrino e un microscopio "convenzionale". Questa innovazione ha dato vita alla patologia digitale, che spazia dalla telepatologia, intesa come trasmissione di immagini a distanza, al miglioramento dei sistemi di gestione e archiviazione del materiale diagnostico nei laboratori (work-flow), fino alla "patomica", cioè l'analisi computerizzata dei preparati, per utilizzare il maggior numero di dati e identificare anche quelle alterazioni non visibili all'occhio umano attraverso sistemi di intelligenza artificiale.

Scopo

L'obiettivo di questo progetto è quello di effettuare uno studio di riproducibilità diagnostica su preparati istologici e citologici digitalizzati ad alta risoluzione e resistenti a danni o rotture nel tempo, correlandoli con preparati eseguiti tradizionalmente e osservati al microscopio ottico, realizzando così un processo graduale che possa progressivamente affidarsi alla sola osservazione al monitor per la diagnosi, eliminando la dipendenza dallo spazio fisico e dai campioni attraverso il semplice utilizzo di un computer collegato a Internet.

Risultati

Tutte le diagnosi istologiche dal 2010 sono state importate in un unico database (Filemaker19). Sono state predisposte le acquisizioni dei supporti tecnologici necessari per la realizzazione del progetto (scanner, software di analisi delle immagini, ecc.).

Dopo l'installazione dello scanner digitale nel marzo 2023 e del software di analisi delle immagini Visiopharm, è stata allestita una postazione di lavoro per la patologia digitale, a disposizione di tutti i gruppi di ricerca e dei vari progetti applicativi di intelligenza artificiale dell'Istituto.

Pubblicazioni

- Valutazione della cellularità tumorale dei vetrini istopatologici del seno attraverso la segmentazione delle istanze e l'esplicitazione delle caratteristiche patologiche
- Altini N, Puro E, Taccogna MG, Marino F, De Summa S, Saponaro C, Mattioli E, Zito FA, Bevilacqua V. Bioengineering (Basel). 2023 Mar 23;10(4):396. doi: 10.3390/bioengineering10040396.
- NDG-CAM: Rilevamento di nuclei in immagini istopatologiche con reti di segmentazione semantica e Grad-CAM
- Altini N, Brunetti A, Puro E, Taccogna MG, Saponaro C, Zito FA, De Summa S, Bevilacqua V.

Analisi farmaco-economica sui principali schemi terapeutici basati su farmaci antitumorali, anticorpi monoclonali e immunoterapici, suddivisi per distretto anatomico

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Patrizia Nardulli

Data di inizio: 2023

Data di fine: 2025

Fonte di finanziamento Fondi del Ministero della Salute per il 5x1000

Contesto

Il contenimento e la razionalizzazione della spesa sanitaria rappresentano un'esigenza condivisa da tutte le realtà gestionali del SSN. L'elaborazione di tabelle di dati farmacoeconomici sulla spesa sostenuta per l'acquisto dei farmaci antitumorali utilizzati nella pratica clinica può diventare un ausilio per contestualizzare le esigenze terapeutiche in relazione alle risorse economiche disponibili e al budget sanitario assegnato ai singoli ospedali. Negli ultimi anni, la terapia oncologica ha visto l'introduzione di anticorpi monoclonali, immunoterapici e comboterapie che hanno cambiato notevolmente i risultati clinici rispetto ai trattamenti di sola chemioterapia, ma hanno anche messo in crisi il SSN a causa del loro costo elevato. La razionalizzazione della spesa farmaceutica permette di recuperare budget da reimpiegare in altre aree e di innescare un circolo virtuoso per cui un IRCCS oncologico potrebbe riuscire per primo a valutare la collocazione in terapia di nuovi farmaci. Suddividere l'analisi farmacoeconomica per distretto di malattia rende più immediato il confronto tra opzioni terapeutiche sovrapposte e i tabulati potrebbero diventare uno strumento per l'oncologo/ematologo per valutare e scegliere quella più sostenibile.

Valutazione retrospettiva multicentrica dei fattori predittivi per lo sviluppo di malattie cardiache in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule (DLBCL) sottoposti a chemioterapia con antracicline

P.I. IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Stefano Oliva

Fonte di finanziamento Istituto Gentili srl

Centri partecipanti: Aziende Ospedaliere Universitarie

Contesto

Più della metà dei pazienti trattati con antracicline va incontro a insufficienza cardiaca manifesta (5% dei casi) e a fenomeni aritmici (40% dei casi). Data la variabilità individuale nell'insorgenza e nella progressione del danno cardiotossico, è importante riconoscerne l'insorgenza nella fase preclinica per ottenere un completo recupero funzionale con l'interruzione della chemioterapia e un'adeguata terapia cardiologica. È ancora in corso la ricerca del miglior sistema di monitoraggio del paziente trattato con chemioterapia.

Scopo

L'obiettivo dello studio è identificare e convalidare un punteggio di rischio relativo all'insorgenza di tossicità cardiaca acuta e tardiva in una coorte storica di pazienti sottoposti a trattamento CHOP-Rituximab con antracicline convenzionali dopo la prima diagnosi di linfoma diffuso a grandi cellule (DLBCL). Il punteggio sarà identificato dalla combinazione di una serie di fattori biologici e volitivi indipendenti che sono predittivi dello sviluppo di tossicità cardiaca.

Risultati

Attivazione di n. 7 centri sui 25 originariamente previsti.

Espansione del numero di centri da coinvolgere a livello nazionale.

Arruolamento di n. 21 pazienti presso l'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II".

STUDI CLINICI SELEZIONATI

DESTINO- Seno05: UNO STUDIO DI FASE 3, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN APERTO, STUDIO ATTIVO-CONTROLLATO DI TRASTUZUMAB DERUXTECAN (T-DXd) VERSO TRASTUZUMAB EMTANSINA (T-DM1) IN SOGGETTI CON CANCRO DEL SENO PRIMARIO HER2-POSITIVO AD ALTO RISCHIO CHE HANNO RESIDUATO UNA MALATTIA INVASIVA NEI NODI DEL SENO O DEL LINFO ASSILARE DOPO TERAPIA NEOADJUVANTE

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Studio a scopo di lucro, sponsor Daichii Sankyo

Inizio 29/10/2021

Interventistico, multicentrico estero

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Dr. Francesco Giotta

Daichii Sankyo

459 centri globali, 18 centri italiani

Stato di arruolamento del paziente

Iscrizioni chiuse il 12/20/2023

Nel nostro centro 2 pazienti hanno fallito lo screening, 2 pazienti sono stati randomizzati di cui 1 paziente nel braccio TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) e 1 paziente nel braccio sperimentale TRASTUZUMAB DERUXTECAN (T-DXd).

Scopo

Soggetti con carcinoma mammario positivo al recettore del fattore di crescita epidermico umano di tipo 2 (HER2), con malattia residua nella mammella o nei linfonodi ascellari dopo la terapia neoadiuvante e ad alto rischio di sviluppare una malattia ricorrente. La malattia ad alto rischio è definita come inoperabile (stadi clinici T4, N0-3, M0 o T1-3, N2-3, M0) o operabile (stadi clinici T1-3, N0-1, M0) alla comparsa di malattia con stato patologico nodale positivo (ypN1-3) dopo la terapia neoadiuvante.

L'obiettivo primario dello studio è valutare l'IDFS con il trattamento T-DXd rispetto al T-DM1. L'IDFS è definita come l'intervallo di tempo che intercorre tra la randomizzazione e la recidiva locale invasiva, ascellare o a distanza, il tumore al seno invasivo controlaterale o il decesso per qualsiasi causa. L'IDFS sarà determinata in base alla recidiva della malattia, che sarà valutata dallo sperimentatore sulla base di tutte le valutazioni cliniche disponibili.

EPIK-B5: "Studio di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di alpelisib (BYL719) in combinazione con fulvestrant per uomini e donne in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato HR-positivo, HER2-negativo con mutazione PIK3CA, progredito con o dopo l'uso di un inibitore dell'aromatasi e di un inibitore CDK4/6".

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Studio di profitto, Novartis Pharma S.P.A.

inizio 15/12/2022 fine dello studio previsione 09/2027

Interventistico, multicentrico estero

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Dott. Francesco Giotta

Novartis Pharma S.P.A.

95 centri stranieri di cui 20 nazionali (centro di coordinamento Humanitas - Milano)

Stato di arruolamento del paziente

Al 31/12/2023 a livello globale 260 pazienti sottoposti a screening, 953 pre-selezionati, 157 randomizzati. L'Italia ha 224 pazienti pre-screened, 78 screened, 48 randomizzati. L'arruolamento è ancora attivo. Nel nostro centro 4 pazienti sono stati trovati in fallimento di screening al pre-screening, 1 paziente ha ritirato il consenso durante il pre-screening, 2 pazienti sono stati randomizzati e sono ancora in trattamento.

Scopo

L'obiettivo primario di questo studio è confermare se il trattamento con alpelisib in combinazione con fulvestrant prolunghi la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al placebo in combinazione con fulvestrant in donne e uomini in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato, HR-positivo, HER2-negativo, PIK3CA-mutato, che ha manifestato una progressione durante o dopo l'assunzione di un inibitore dell'aromatasi (AI) e di un inibitore di CDK4/6.

La domanda scientifica primaria di interesse è: qual è l'effetto del trattamento basato sulla PFS di alpelisib in combinazione con fulvestrant rispetto al placebo in combinazione con fulvestrant negli uomini e nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato, HR-positivo, HER2-negativo, PIK3CA-mutato, che hanno manifestato una progressione durante o dopo il trattamento a base di inibitore dell'aromatasi (AI) più inibitore CDK4/6, indipendentemente dall'interruzione del trattamento di studio o dall'inizio di una nuova terapia oncologica?

postMONARCH: Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per confrontare l'efficacia di Abemaciclib in combinazione con Fulvestrant rispetto a Fulvestrant in combinazione con placebo in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HR-positivo, HER2-negativo, dopo progressione alla terapia con inibitori CDK4/6 ed endocrini.

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Studio sul profitto, Sponsor: Eli Lilly
Inizio 30/11/2022 Fine 06/2026
Interventistico, multicentrico estero

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Dott. Davide Quaresmini
157 centri coinvolti di cui 7 nazionali (centro coordinatore in ITALIA Ospedale San Raffaele Milano)

Stato di arruolamento del paziente

L'arruolamento è stato chiuso. Un paziente iscritto e ancora in trattamento.

Scopo

L'incorporazione degli inibitori di CDK4/6 in combinazione con la terapia endocrina (ET) nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo al recettore ormonale (HR+) e negativo al recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2-) ha migliorato significativamente gli esiti (Finn et al. 2016; Tripathy et al. 2018; Johnston et al. 2019). Tuttavia, queste terapie non sono curative e quasi tutte le pazienti con carcinoma mammario metastatico (MBC) presentano una progressione della malattia. Più recentemente, abemaciclib ha mostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) e della sopravvivenza libera da recidiva a distanza (DRFS) nel contesto adiuvante (Johnston et al. 2020). Con l'aumento dell'uso degli inibitori di CDK4/6 nelle prime linee di terapia, la risposta alla domanda su come trattare al meglio i pazienti dopo la progressione della malattia o la recidiva dopo una terapia a base di CDK4/6 diventerà sempre più importante per fornire informazioni preziose per la pratica clinica futura. Dopo la progressione della malattia con un inibitore di CDK4/6 più ET, sono disponibili diverse opzioni di trattamento. Tuttavia, la maggior parte di queste opzioni terapeutiche è stata testata prima che fossero disponibili gli inibitori di CDK4/6, ad eccezione di alpelisib nello studio BYLieve (Rugo et al. 2021). Pertanto, gli esiti dopo il trattamento con una terapia contenente inibitori di CDK4/6 non sono ben conosciuti e non esistono studi prospettici di fase III che forniscano indicazioni sulla terapia in questa popolazione. Dopo una terapia contenente inibitori di CDK4/6, i meccanismi di resistenza sono multifattoriali e possono includere la resistenza diretta all'ET e/o agli inibitori di CDK4/6 inclusi nel regime (Alvarez-Fernandez e Malumbres 2020). È importante notare che i tumori che hanno sviluppato una resistenza all'ET specifica di una classe (ad esempio, mutazioni ESR1 nel contesto degli inibitori dell'aromatasi) potrebbero avere una dipendenza costante dall'inibizione della CDK4/6. Data la sicurezza e la tollerabilità degli inibitori di CDK4/6 in combinazione con l'ET, vi è un crescente interesse nell'osservare i dati sulla continuazione dell'inibizione di CDK4/6 oltre la progressione, modificando la terapia ET di base. Il beneficio della continuazione della terapia oltre la progressione è stato dimostrato in altri stati patologici, come nel MBC HER2+, dove la terapia diretta da HER2 viene continuata mentre viene iniziato un nuovo regime di ET o di chemioterapia citotossica (von Minckwitz et al. 2011; Baselga et al. 2012b). I3Y-MC-JPEF(c). La capacità di mantenere il controllo della malattia attraverso più linee di terapie endocrine suggerisce una persistente dipendenza dal segnale endocrino dopo la progressione della malattia (Weatherman et al. 1999; Baselga et al. 2012a). Il passaggio a un ET partner con un meccanismo diverso fornisce un'inibizione continua del segnale endocrino che può indurre una risposta o controllare la progressione della malattia, ritardando così la necessità di ricorrere alla chemioterapia. Fulvestrant, un degradatore selettivo del recettore degli estrogeni (SERD), è una di queste opzioni ed è approvato per l'uso nella terapia di seconda linea. postMONARCH mira a confrontare l'efficacia di fulvestrant con o senza abamaciclib.

Valutazione di Ramucirumab più paclitaxel come switch MANTelnance rispetto alla continuazione della chemioterapia di prima linea in pazienti con tumori gastrici o della giunzione gastroesofagea HER-2 negativi in stadio avanzato: lo studio di fase III ARMANI

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: Eli Lilly Italia S.p.A.

Inizio e fine dello studio: 28 febbraio 2018 - settembre 2024

Tipo di studio: studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Dott. Oronzo Brunetti

Istituzione proponente: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Altre istituzioni coinvolte: Centri FICOG

Stato di arruolamento del paziente

10 pazienti arruolati

Scopo

Valutare l'efficacia in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) di un trattamento di mantenimento con ramucirumab più paclitaxel (braccio A) rispetto alla continuazione della prima terapia di linea fino alla progressione della malattia/alla tossicità inaccettabile/alla morte (braccio B), dopo la chemioterapia di prima linea

regimi basati su una linea contenente oxaliplatino e fluoropirimidine in pazienti con carcinoma gastrico o giunzione gastroesofagea avanzata e HER 2 negativo.

Studio multicentrico di fase 3, in aperto, randomizzato, controllato dall'attività, per valutare l'efficacia e la sicurezza di Pemigatinib rispetto alla chemioterapia con Gemcitabina più Cisplatino nel trattamento di prima linea di partecipanti con colangiocarcinoma non resecabile o metastatico con riarrangiamento FGFR2 (FIGHT-302)

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: IQVIA RDS italy SRL

Inizio e fine dello studio: dal 17 settembre 2019 al 27 luglio 2028.

Tipo di studio: studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Dott. Oronzo Brunetti

Istituto proponente: Incyte Corporation

Altre istituzioni coinvolte: 218 centri a livello globale, 27 centri italiani

Stato di arruolamento del paziente

28 pazienti arruolati

Scopo

Valutare l'efficacia di pemigatinib rispetto a gemcitabina e cisplatino nel trattamento di prima linea in partecipanti con colangiocarcinoma e portatori di riarrangiamento FGFR2.

Trattamento intermittente o continuo con panitumumab + FOLFIRI in prima linea in pazienti con carcinoma colorettales metastatico RAS/BRAF wild-type: studio randomizzato di fase 2

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: AMGEN

Inizio e fine dello studio: 24 settembre 2018-settembre 2024

Tipo di studio: studio di fase II, multicentrico, randomizzato, in aperto

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Dr. Oronzo Brunetti

Istituzione proponente: Istituto Nazionale dei Tumori, Fondazione "G. Pascale

Altre istituzioni coinvolte: 20 centri italiani in totale

Stato di arruolamento del paziente

20 pazienti arruolati

Scopo

Valutare se il trattamento sperimentale intermittente con Panitumumab + FOLFIRI (somministrato fino alla progressione durante il trattamento o alla tossicità cumulativa) riporti un tempo libero da progressione durante il trattamento (PFSOT) simile a quello ottenuto con il trattamento continuo in modalità standard (somministrato fino alla progressione o alla tossicità cumulativa). Il tempo libero da progressione durante il trattamento (PFSOT) è definito come il tempo trascorso dalla randomizzazione alla prima progressione obiettiva documentata della malattia nei pazienti in trattamento (esclusi gli intervalli di progressione della malattia che si verificano durante le interruzioni del trattamento) o alla morte per qualsiasi causa.

Validazione di nuovi marcatori del carcinoma ovarico sieroso: lo studio Gene Expression and Oncometabolic Profile (PREGO)

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: fondi del progetto "GENESI", finanziato dal Ministero dello Sviluppo Economico, e dal Responsabile Scientifico, Prof. Antonio Scilimati del Dipartimento di Farmacia-Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Bari Aldo Moro (in qualità di sponsor dello studio).

Data di inizio e fine dello studio: 22 maggio 2023 - maggio 2024

Tipo di studio: studio diagnostico multicentrico non a scopo di lucro su materiale biologico umano.

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Prof. Gennaro Cormio

Istituzione proponente: Prof. Antonio Scilimati, Dipartimento di Farmacia-Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Altre istituzioni coinvolte:

- Dipartimento di Farmacia-Scienze Farmaceutiche (SFARM)
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana (DIMO/U.O. di Ginecologia e Ostetricia)
- Dipartimento di Scienze Mediche di Base/Neuroscienze e Organi di Senso (DSMBNOS) dell'Università di Bari
- IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari
- Istituto di Biomembrane, Bioenergetica e Biotecnologie Molecolari (Bari)
- Università Campus Biomedico di Roma

Stato di arruolamento del paziente

66 pazienti arruolati

Scopo

Lo scopo del progetto è di validare un pannello di 41 geni da impiegare come nuovi biomarcatori per la diagnosi del cancro ovarico, simultaneamente in campioni biotipici, di biopsia liquida e urine di pazienti con tumore ovarico.

Pubblicazioni

- Perrone MG, Luisi O, De Grassi A, Ferorelli S, Cormio G, Scilimati A. Terapia traslazionale del cancro ovarico: a che punto siamo? *Curr Med Chem.* 2020;27(34):5675-5715. doi: 10.2174/0929867326666190816232330. PMID: 31419925.
- Dellino M, Cascardi E, Leoni C, Fortunato F, Fusco A, Tinelli R, Cazzato G, Scacco S, Gnoni A, Scilimati A, Loizzi V, Malvasi A, Sapino A, Pinto V, Cicinelli E, Di Vagno G, Cormio G, Chiantera V, Laganà AS. Effetti della supplementazione orale con Myo-Inositolo e D-Chiro-Inositolo sulle funzioni ovariche in donne sopravvissute a lungo termine a un linfoma: Risultati di un'analisi prospettica caso-controllo. *J Pers Med.* 2022 Sep 19;12(9):1536. doi: 10.33907jpm12091536. PMID: 36143320; PMCID: PMC9505907.

Rechallenge con Doxorubicina Liposomale Pegilata in aggiunta alla Trabectedina nella recidiva di Tumore Ovarico: studio prospettico multicentrico (studio REPRAB - MITO 36)

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Pharma Mar S.A.

Inizio e fine dello studio: 09 agosto 2023 - dicembre 2023

Tipo di studio: studio prospettico multicentrico di fase II no-profit

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Prof. Giovanni Scambia; Prof. Gennaro Cormio

Istituto proponente: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Altre istituzioni coinvolte: 16 centri italiani

- Ospedale Cardinal Massaia
- IRCCS - IRST Meldola Dino Amadori
- IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
- Istituto Oncologico Veneto IRCCS AO - Ordine Mauriziano
- Ospedale S. Anna
- Ospedale S. Maria di Ca' Foncello
- ULSS 3 Serenissima - Distretto di Mirano - Dolo
- Nuovo Ospedale di Prato
- Fondazione Policlinico A. Gemelli
- "Regina Elena" Istituto Nazionale dei Tumori
- Campus Universitario Bio - Medico
- Università La Sapienza Policlinico Umberto I
- A.O. Universitaria Consorziale Policlinico di Bari
- Presidio Ospedaliero Vito Fazzi ASL Lecce
- AORN Cardarelli
- Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS Fondazione Pascale

Scopo

Dimostrare che il rechallenge con la combinazione di doxorubicina liposomiale pegilata (PLD) e trabectedina (Yondelis®) è attivo (tasso di risposta obiettiva) nelle pazienti con recidiva di cancro ovarico che hanno già ricevuto la PLD e che hanno avuto una recidiva entro 6-12 mesi dalla fine dell'ultimo platino o oltre 12 mesi dall'ultimo platino e che non sono in grado o non vogliono ricevere altri trattamenti con il platino.

Studio del meccanismo di cross-talk tra cellule tumorali e TAM nel tumore ovarico

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: Fondazione AIRC, IG grant 26340 dal titolo "Unraveling the metabolic cross-talk between cancer cells and macrophages in ovarian cancer" (PI: Alessandra Castegna)

Inizio e fine dello studio: 01 settembre 2023 - 01 settembre 2027

Tipo di studio: studio prospettico osservazionale non profit bicentrico

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Prof. Gennaro Cormio

Istituto proponente: IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari

Altre istituzioni coinvolte: Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Stato di arruolamento del paziente

17 pazienti arruolati

Scopo

- Identificare i marcatori di immunosoppressione delle MA dei pazienti per validare i risultati ottenuti da modelli in vitro, in cui saranno studiati anche i meccanismi di cross-talk, mediati dal fenotipo delle cellule tumorali, che ne determinano l'espressione.
- Contribuire alla definizione di nuovi percorsi diagnostici basati sul fenotipo delle AM e delineare nuovi percorsi terapeutici innovativi, basati sull'immunoterapia metabolica, che, agendo sui marcatori immunosoppressivi o sui meccanismi di cross-talk, potrebbero limitare la progressione del tumore e la formazione di metastasi.

Pubblicazioni

- Menga A, Favia M, Spera I, Vegliante MC, Gissi R, De Grassi A, Laera L, Campanella A, Gerbino A, Carrà G, Canton M, Loizzi V, Pieri CL, Cormio G, Mazzone M, Castegna A. Il rilascio di N-acetilaspargato da parte di cellule glutaminolitiche di cancro ovarico sostiene i macrofagi protumorali. EMBO Rep. 2021 Sep 6;22(9):e51981. doi: 10.15252/embr.202051981. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34260142; PMCID: PMC8419692.
- De Nola R, Menga A, Castegna A, Loizzi V, Ranieri G, Cicinelli E, Cormio G. The Crosstalk Crowded between Cancer Cells and Stromal Microenvironment in Gynecological Malignancies: Percorsi biologici e implicazioni terapeutiche. Int J Mol Sci. 2019 May 15;20(10):2401. doi: 10.3390/ijms20102401. PMID: 31096567; PMCID: PMC6567055.

Studio del meccanismo di cross-talk tra cellule tumorali e TAM nel tumore ovarico

Studio clinico completo, in aperto, randomizzato, controllato, di fase 3 di Telisotuzumab Vedotin (ABBV-399) rispetto a Docetaxel in soggetti con carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso, di tipo EGFR selvaggio, localmente avanzato/metastatico, precedentemente trattato, con sovraespressione di c-Met.

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: Studio di profitto (ABBVIE)

Inizio e fine dello studio: 23/01/2023 - in corso

Tipo di studio: studio interventistico multicentrico extra-UE di fase III

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Domenico Galetta

Istituzione proponente: ABBVIE

Altri istituti coinvolti: 5 Centri italiani; 240 Centri globali

Stato di arruolamento del paziente

Arruolamento attivo. 14 pazienti preselezionati

Scopo

L'obiettivo primario è determinare se telisotuzumab vedotin migliora la sopravvivenza libera da progressione (PFS), in base alle valutazioni ICR e/o la sopravvivenza globale (OS) rispetto a docetaxel nelle seguenti popolazioni annidate:

- Soggetti NSCLC con elevata sovraespressione di c-Met, EGFR wild-type, nonsquamous
- Tutti i soggetti affetti da NSCLC con sovraespressione di c-Met, EGFR wildtype, nonsquamous

Studio di fase 3 randomizzato, in aperto, su Pralsetinib rispetto allo standard di cura per il trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico con retfusione - Acceleret-Lung

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: Profitto dello studio - Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Inizio e fine dello studio: 10/06/2020 - IN CORSO

Tipo di studio: studio interventistico multicentrico internazionale di fase III.

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Dr. Domenico Galetta

Istituzione proponente: F. Hoffmann-La Roche Ltd

Altre istituzioni coinvolte: N. 116 Istituti globali; N. 15 Istituti nazionali.

Stato di arruolamento del paziente

N. 8 pezzi sottoposti a screening; N. 3 pezzi in trattamento

Scopo

- Valutare se pralsetinib migliora la PFS rispetto al regime terapeutico antitumorale SOC a base di platino scelto dallo sperimentatore nei partecipanti con NSCLC metastatico positivo alla fusione RET.
- Valutare l'efficacia di pralsetinib rispetto al regime terapeutico antitumorale SOC a base di platino scelto dallo sperimentatore.
- Per valutare la OS

Studio internazionale di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di osimertinib in fase adiuvante rispetto al placebo in partecipanti con carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo alla mutazione di EGFR in stadio IA2- IA3 dopo resezione tumorale completa (ADAURA2)

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: studio a scopo di lucro (Astrazeneca)

Inizio e fine dello studio: DDG n. 555 del 26/10/2022 - in corso (iscrizione aperta).

Tipo di studio: Multicentrico Interventistico Extra Ue, Fase 3

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Domenico Galetta

Istituzione proponente: ASTRAZENECA

Altre istituzioni coinvolte: 10 Italia, 182 globale

Stato di arruolamento del paziente

Numero di soggetti esaminati: 4

Numero di soggetti arruolati: 1

Scopo

- End-point primario: valutare l'efficacia di osimertinib rispetto al placebo con valutazione della sopravvivenza libera da malattia (DFS) nella popolazione di pazienti ad alto rischio.
- End-point secondari: DFS e OS (sopravvivenza globale) in tutti i soggetti partecipanti, sicurezza, qualità della vita e farmacocinetica.
- Endpoint primari: Dimostrare l'efficacia di osimertinib rispetto al placebo, valutazione della DFS nei partecipanti.

Studio internazionale multicentrico di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo, con Durvalumab in neoadiuvante/adiuvante per il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio II e III resecabile. Codice protocollo: D9106C00001(AEGEAN)

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: Studio a scopo di lucro (Astrazeneca)

Inizio e fine dello studio: DDG n. 553, 17 luglio 2020 - in corso (iscrizione chiusa)

Tipo di studio: Interventistico multicentrico extra UE, FASE 3

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Domenico Galetta

Istituto proponente: Astrazeneca

Altri istituti coinvolti: 8 Italia, 228 Globale

Stato di arruolamento del paziente

Numero di soggetti esaminati: 5

Numero di soggetti arruolati: 4

Scopo

Obiettivo primario: Obiettivo/variabile: Confrontare l'efficacia di durvalumab + chemioterapia pre-chirurgica e durvalumab post-chirurgico rispetto a placebo + chemioterapia pre-chirurgica e placebo post-chirurgico in termini di EFS EFS Confrontare l'attività di durvalumab + chemioterapia pre-chirurgica rispetto a placebo + chemioterapia pre-chirurgica in termini di mPR

Pubblicazioni

Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, Winder T, Zukov R, Garbaos G, Gao S, Kuroda H, Ostoros G, Tran TV, You J, Lee KY, Antonuzzo L, Papai-Szekely Z, Akamatsu H, Biswas B, Spira A, Crawford J, Le HT, Aperghis M, Doherty GJ, Mann H, Fouad TM, Reck M; Sperimentatori AEGEAN. Durvalumab perioperatorio per il carcinoma polmonare non a piccole cellule resecabile. *N Engl J Med.* 2023 Nov 2;389(18):1672-1684. doi: 10.1056/NEJMoa2304875. Pubblicato il 23 ottobre 2023. PMID: 37870974. (Galetta D in appendice)

Attività di Osimertinib in pazienti con NSCLC con mutazioni EGFR non comuni: Studio retrospettivo osservazionale italiano (ARTICUNO)

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: Studio Nonprofit

Inizio e fine dello studio: 27.5.2022

Tipo di studio: Studio osservazionale multicentrico nazionale

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Michele Montrone

Istituzione proponente: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Altre istituzioni coinvolte: N. 31 Centri Coinvolti

Stato di arruolamento del paziente

Numero di soggetti arruolati: 5

Scopo

Valutare l'attività di Osimertinib in pazienti con NSCLC metastatico o non resecabile con mutazioni EGFR non comuni (escluse le inserzioni dell'esone 20), non pretrattati con inibitori della tirosin-chinasi EGFR.

Analisi del respiro nelle neoplasie polmonari e pleuriche. Studio prospettico osservazionale per la valutazione dei composti organici volatili (VOC) nel respiro espirato - BALP

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: Studio Nonprofit

Inizio e fine dello studio: 30/04/2022 - in corso

Tipo di studio: Nazionale multicentrico osservazionale 3

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Annamaria Catino, Domenico Galetta

Istituto proponente: IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II

Altre istituzioni coinvolte: 2 centri italiani.

Stato di arruolamento del paziente

Iscrizione attiva:

24 pazienti arruolati nel 2021

86 pazienti arruolati nel 2022

95 pazienti arruolati nel 2023

Scopo

L'obiettivo primario dello studio è quello di identificare chimicamente un pattern di COV (Composti Organici Volatili) in grado di caratterizzare i pazienti affetti da cancro al polmone e mesotelioma pleurico rispetto ai soggetti sani e a quelli con precedente esposizione all'amianto.

Pubblicazioni

- Di Gilio A, Palmisani J, Ventrella G, Facchini L, Catino A, Varesano N, Pizzutilo P, Galetta D, Borelli M, Barbieri P, Licen S, de Gennaro G. Breath Analysis: Confronto tra approcci metodologici per il campionamento del respiro. *Molecole*. 2020 ;25(24):5823. doi: 10.3390/molecules25245823. PMID: 33321824; PMCID: PMC7763204.
- Di Gilio A, Catino A, Lombardi A, Palmisani J, Facchini L, Mongelli T, Varesano N, Bellotti R, Galetta D, De Gennaro G, Tangaro S. Breath Analysis for Early Detection of Malignant Pleural Mesothelioma: Determinazione dei composti organici volatili (COV) e possibili percorsi biochimici. *Cancers* 2020, 12, 1262; doi:10.3390/cancers12051262
- Catino A, De Gennaro G, Di Gilio A, Facchini A, Galetta D, Palmisani J, Porcelli F, Varesano N. Breath Analysis: A Systematic Review of Volatile Organic Compounds (VOCs) in Diagnostic and Therapeutic Management of Pleural Mesothelioma. *Cancers* 2019, 11, 831; doi:10.3390/cancers11060831
- Catino A, Di Gilio A, Nisi M, D'Alonzo G, Palmisani J, Varesano N, Bafunno D, De Summa S, De Gennaro G, Galetta D. Volatile Organic Compounds in exhaled breath as biomarkers for lung cancer. A screening-based study in high-risk participants. Studio in corso. *J Thor Oncol suppl* 11, S454, 2023

Studio di fase II, randomizzato e non comparativo, che studia la migliore sequenza di inibitori della tirosin-chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR-TKI) nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato o metastatico con mutazioni di EGFR - (CAPLAND)

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: studio non profit

Inizio e fine dello studio: DDG n. 593 del 31.07.2020 - in corso (iscrizione aperta).

Tipo di studio: Interventistico, fase 2

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Domenico Galetta

Istituzione proponente: Fondazione per la Ricerca Traslazionale (FoRT)

Altre istituzioni coinvolte: Multicentro nazionale, 20 Italia

Stato di arruolamento del paziente

Numero di soggetti esaminati: 6

Numero di soggetti arruolati: 6

Scopo

Valutare la migliore sequenza di trattamenti in pazienti con NSCLC positivo alla mutazione EGFR in stadio avanzato o metastatico. Grazie all'inclusione di pazienti con mutazioni attivanti dell'EGFR classiche o non comuni, lo studio consentirà di studiare l'efficacia di dacomitinib o osimertinib in questa popolazione. La possibilità di arruolare pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche o controllate consentirà di definire l'efficacia di dacomitinib in questa particolare popolazione.

Studio osservazionale su pazienti con NSCLC non squamoso avanzato trattati con una combinazione di chemio-immunoterapia in prima linea. Chemio-immunoterapia-REAL

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: Studio Nonprofit

Inizio e fine dello studio: 30/04/2021 Chiusura dell'arruolamento

Tipo di studio: Studio osservazionale multicentrico nazionale

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Michele Montrone

Istituzione proponente: Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Altre istituzioni coinvolte: N. 42 Centri Coinvolti

Stato di arruolamento del paziente

N. 45 pazienti arruolati

Scopo

L'obiettivo primario dello studio è misurare la sopravvivenza globale (OS) nella "real-life" italiana di pazienti con NSCLC non squamoso avanzato trattati con la combinazione di carbo/cisplatino + pemetrexed + pembrolizumab in prima linea. Gli obiettivi secondari sono la misurazione della sopravvivenza libera da progressione (PFS), del tasso di risposta obiettiva (ORR) e dell'incidenza di eventi avversi correlati al trattamento.

Studio randomizzato di fase 2 a due coorti che confronta la terapia standard e le combinazioni di chemioimmunoterapia in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule recidivato dopo chemioradioterapia e durvalumab per la malattia in stadio III (CONDOR)

Fonte di finanziamento - Date di inizio e fine:

Fonte di finanziamento: Studio Nonprofit

Inizio e fine dello studio: 30/04/2021 Chiusura dell'arruolamento

Tipo di studio: Studio osservazionale multicentrico nazionale

Sperimentatore principale - Istituzione proponente - Altre istituzioni coinvolte

Sperimentatore principale: Michele Montrone

Istituzione proponente: Fondazione per la ricerca traslazionale

Altre istituzioni coinvolte: 29

Stato di arruolamento del paziente

Arruolamento attivo: 3 pazienti arruolati.

Scopo

Obiettivi primari:

1. Studiare se durvalumab prolunga la sopravvivenza se aggiunto alla chemioterapia a singolo agente (ARM A) rispetto alla sola chemioterapia a singolo agente (ARM B) nei pazienti che progrediscono durante la somministrazione di durvalumab come terapia di mantenimento nella malattia di stadio III.
2. Se, dopo la chemioimmunoterapia, l'aggiunta di olaparib a durvalumab (BRACCIO C) migliora la sopravvivenza rispetto al solo durvalumab (BRACCIO D) nei pazienti con recidiva dopo aver completato la terapia di mantenimento con durvalumab per la malattia di stadio III.

Studio randomizzato di fase II di confronto tra atezolizumab e atezolizumab più bevacizumab come trattamento di prima linea in pazienti con sovraespressione di PD-L1 con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato - FoRT 05- BEAT

Fonte di finanziamento

Studio non profit

Date di inizio:

gennaio 2020

Tipo di studio:

Studio multicentrico interventistico nazionale di fase II.
P.I. Domenico Galetta

Istituto proposto:

Fondazione per la Ricerca Traslazionale (FoRT)

Altre istituzioni coinvolte

N. 35 Centri coinvolti

Stato di arruolamento del paziente

N. 13 pezzi schermati

N. 0 pezzi in trattamento

N. 4 pezzi in follow-up

Scopo

Valutare se la combinazione di atezolizumab e bevacizumab aumenti la sopravvivenza globale (OS) rispetto ad atezolizumab come monoterapia in pazienti con elevata espressione di PD-L1 con NSCLC metastatico non trattato. Valutare il tasso di risposta (RR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il profilo di sicurezza della combinazione rispetto alla monoterapia. Valutare se la combinazione di atezolizumab e bevacizumab aumenta la sopravvivenza globale (OS) rispetto alla monoterapia con atezolizumab in presenza di metastasi ossee e/o epatiche, considerando il loro potenziale valore predittivo (Landi WCLC 2018). Eseguire analisi esplorative sui biomarcatori predittivi di efficacia.

HERTHENA-Lung02: studio di fase 3, randomizzato, in aperto, di patritumab deruxtecan rispetto alla chemioterapia a base di platino nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico o localmente avanzato con mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFRm) dopo il fallimento della terapia con inibitore della tirosin-chinasi (TKI) del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR).

Fonte di finanziamento

Daiichi Sankyo, inc

Date di inizio:

febbraio 2023

Tipo di studio:

Interventistico di fase III multicentrico extra-UE.
P.I. Domenico Galetta

Istituto proposto:

IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" Bari

Altre istituzioni coinvolte

Studio globale presso circa 200 centri di studio situati in Nord America, Asia, compreso il Giappone, Australia ed Europa, compreso il Regno Unito.

Stato di arruolamento del paziente

Screening: 12 pazienti
Arruolati: 7 pazienti

Scopo

Obiettivo primario: Confrontare l'efficacia di patritumab deruxtecan rispetto alla chemioterapia a base di platino, misurata in base alla PFS, in soggetti con NSCLC non squamoso metastatico o localmente avanzato con una mutazione attivante l'EGFR (delezione dell'esone 19 o L858R).

Studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di selpercatinib come terapia adiuvante dopo un trattamento locoregionale definitivo in partecipanti con NSCLC positivo alla fusione RET in stadio IB-III A" - LIBRO 432

Fonte di finanziamento

Studio PROFIT

Date di inizio:

aprile 2022

Tipo di studio:

Interventistico di fase III multicentrico extra-UE.

P.I. Domenico Galetta

Istituto proponente:

LILLY

Altre istituzioni coinvolte

6 Italia, 99 Mondo

Stato di arruolamento del paziente

N° 12 pazienti pre-selezionati, di cui 1 paziente selezionato, randomizzato e in trattamento

Scopo

Primario: confrontare l'EFS dei partecipanti alla popolazione dell'analisi primaria con NSCLC di stadio II-III A positivo alla fusione RET trattati con selpercatinib rispetto al placebo.

Secondario: confrontare l'EFS dei partecipanti nella popolazione complessiva con NSCLC di stadio IB-III A positivo alla fusione RET trattati con selpercatinib rispetto al placebo.

Confrontare altri risultati di efficacia ottenuti con selpercatinib rispetto al placebo nell'analisi primaria e nelle popolazioni complessive.

Valutare la sicurezza e la tollerabilità di selpercatinib rispetto al placebo nell'analisi primaria e nella popolazione complessiva.

Valutare le prestazioni dei test RET dei laboratori identificati dagli sperimentatori rispetto a un singolo test RET designato da Lilly.

Confrontare l'insorgenza o il peggioramento dei sintomi del NSCLC nei partecipanti trattati con selpercatinib rispetto al placebo.

Studio di fase III, randomizzato, controllato, multicentrico a 3 bracci con Osimertinib come neoadiuvante in monoterapia o in combinazione con la chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia standard per il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule resecabile, positivo per la mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico (NeoADAURA)

Fonte di finanziamento

Studio PROFIT

Date di inizio:

aprile 2021

Tipo di studio:

Interventista multicentrico extra-UE, FASE 3
P.I. Domenico Galetta

Istituto proponente:

ASTRAZENECA

Altre istituzioni coinvolte

8 Italia, 223 Mondo

Stato di arruolamento del paziente

Numero di soggetti esaminati: 7

Numero di soggetti arruolati: 1

Scopo

Obiettivo primario: Determinare l'efficacia di osimertinib come monoterapia o in combinazione con la chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia come trattamento neoadiuvante.

Obiettivo secondario: valutare ulteriormente l'efficacia di osimertinib come monoterapia o in combinazione con la chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia come trattamento neoadiuvante, valutando la risposta patologica completa, la sopravvivenza libera da eventi, la sopravvivenza libera da malattia, la sottostadiazione e la sopravvivenza globale.

Studio di fase 3, in aperto, randomizzato di lazertinib con amivantamab somministrato per via sottocutanea mediante iniezione manuale rispetto ad amivantamab somministrato per via endovenosa o ad amivantamab somministrato per via sottocutanea con un sistema di rilascio applicato al corpo in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato o metastatico con mutazioni di EGFR dopo la progressione al trattamento con osimertinib e chemioterapia. PALOMA 3

Fonte di finanziamento

Studio PROFIT

Date di inizio:

marzo 2023

Tipo di studio:

Diagnostico

P.I. Domenico Galetta

Istituto proposto:

Janssen Research & Development, LLC

Altre istituzioni coinvolte

9 Italia, 186 Mondo

Stato di arruolamento del paziente

Numero di soggetti esaminati: 3

Numero di soggetti arruolati: 3

Scopo

Obiettivi primari: valutare la non inferiorità farmacocinetica di amivantamab SC-CF per iniezione manuale rispetto ad amivantamab EV (Parte 1) e valutare la bioequivalenza di amivantamab SC-CF per iniezione manuale e amivantamab SC-CF OBDS (Parte 2).

Gli obiettivi primari secondari sono la valutazione dell'efficacia (tasso di risposta obiettiva [Objective Response Rate, ORR] e sopravvivenza libera da progressione [Progression-Free Survival, PFS]) e della sicurezza delle diverse somministrazioni.

Studio clinico di screening prospettico, multicentrico, randomizzato, senza scopo di lucro, dal titolo: "Studio multicentrico randomizzato di screening del cancro al polmone con TC del torace a bassa dose (LDCT) associato alla prevenzione primaria e alla riduzione delle comorbidità nei forti fumatori ad alto rischio - Studio clinico RISP".

Fonte di finanziamento

Studio non PROFIT (con sovvenzione solo per la tac)

Date di inizio:

luglio 2022

Tipo di studio:

Diagnostico

P.I. Domenico Galetta

Istituto propositore:

IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione di Milano

Altre istituzioni coinvolte

17 in Italia

Stato di arruolamento del paziente

Sono state ricevute 1460 richieste di partecipazione al progetto. Tutti i soggetti sono stati contattati, di cui 945 sono risultati idonei. Al momento n.767 sono stati arruolati, hanno firmato il consenso ed eseguito la tac di base.

Scopo

- Definizione del profilo di rischio individuale, basato sull'insieme dei dati epidemiologici e radiologici ottenuti al momento del primo esame LDCT: calcificazioni coronariche, danno polmonare (BPCO, enfisema, fibrosi);
- Identificazione dell'intensità ottimale dello screening (intervallo LDCT) in base al rischio individuale e valutazione del rapporto costo/beneficio di un intervallo più lungo (≥ 2 anni) nei soggetti a basso rischio;
- Riduzione significativa della percentuale di fumatori nel gruppo ad alto rischio grazie ai dati ottenuti dallo screening LDCT e al coinvolgimento diretto del Centro Antifumo presente nella sede.

Pubblicazioni

- Cani M., Mercadante E., Cardellicchio S., Zuccatosta L., Pattacini P., Milanese G., Bafunno D., De Filippis A., DelGiudice T., Trussardo S., Riglietta M., Franzese N., Aloè T., Caffo O., Camerano F., Cammarota A., DiPieri M., Papale M. Strategie di prevenzione primaria nell'ambito del Programma Italiano di Screening del Cancro Polmonare (RISP): un primo aggiornamento. Tumori Journal 2023, Vol. 109(2S) p.64 (Accettato come POSTER all'AIOM 2023).
- Ferrari G., Cani M., Garbo E., Passiglia F., Capelletto E., Bertaglia V., Bironzo P., Tinivella M., Pasqualini G., Mogavero A., Gasparro M., Bernardi G., Mangiapane F., Butticiè S., Baldan S., Biffi D., Bafunno D., D'Alonzo G., Barbieri V., Novello S. Abitudini alimentari e di vita tra i partecipanti al programma di screening italiano del tumore del polmone. Tumori Journal 2023, Vol. 109(2S) p.70 (Accettato come POSTER all'AIOM 2023).

Studio osservazionale retrospettivo sull'esito della radioterapia di consolidamento mediastinica in pazienti con microcitoma, malattia estesa trattata con chemioimmunoterapia. (Radioterapia Mediastinica)

Fonte di finanziamento

Studio non profit

Date di inizio:

marzo 2023

Tipo di studio:

Studio osservazionale multicentrico nazionale
P.I. Longo Vito

Istituto proposto:

SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica - IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - Bari, Italia

Altre istituzioni coinvolte

16 coinvolte

Stato di arruolamento del paziente

Totale pazienti: 16

Scopo

Valutare la sicurezza dell'uso della radioterapia di consolidamento mediastinico nei pazienti trattati con chemioimmunoterapia, analizzando il tipo e la frequenza di eventuali reazioni avverse nella pratica clinica corrente. Valutare l'impatto della radioterapia di consolidamento mediastinico nei pazienti con microcitoma ad estensione di malattia trattati con chemioimmunoterapia sull'efficacia complessiva della cura, misurando la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale.

Pubblicazioni

Longo V, Della Corte CM, Russo A, Spinnato F, Ambrosio F, Ronga R, Marchese A, Del Giudice T, Sergi C, Casaluce F, Gilli M, Montrone M, Gristina V, Sforza V, Reale ML, Di Liello R, Servetto A, Lipari H, Longhitano C, Vizzini L, Manzo A, Cristofano A, Paoletti L, Nardone A, De Summa S, Perrone A, Bisceglia C, Derosa C, Nardone V, Viscardi G, Galetta D, Vitiello F. Radioterapia toracica consolidata per il carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso nell'era della chemioimmunoterapia di prima linea: dati preclinici e uno studio retrospettivo nel Sud Italia. *Front Immunol.* 2024 Jan 18;14:1289434. doi: 10.3389/fimmu.2023.1289434. PMID: 38304255; PMCID: PMC10830694.

Studio di efficacia in prima linea di Osimertinib in pazienti con NSCLC mutato in EGFR in base allo stato mutazionale di TP53 (TEMPLE-2)

Fonte di finanziamento

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS con sede legale a Roma.

Date di inizio:

dicembre 2022

Tipo di studio:

Sperimentazioni cliniche "non profit"
P.I. Domenico Galetta

Istituto proposto:

Università Agostino Gemelli IRCCS con sede legale a Roma.

Stato di arruolamento del paziente

Totale pazienti: 10

Scopo

Obiettivo primario: Determinare l'efficacia in termini di PFS di Osimertinib nel trattamento di pazienti con NSCLC mutato in EGFR in base allo stato mutazionale di TP53.

Obiettivo secondario: valutare gli indici secondari di efficacia clinica, tra cui la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta globale (ORR), il tasso di controllo della malattia (DCR) e la durata della risposta (DoR), gli eventi avversi (AEs) in base allo stato mutazionale di TP53.

Terapia forestale integrata con il trattamento immunoterapico dei pazienti con neoplasia polmonare

Fonte di finanziamento

Studio non profit

Date di inizio:

marzo 2023

Tipo di studio:

Prospettico, osservazionale monocentrico

P.I. Longo Vito

Istituto proposto:

IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II - Bari

Altre istituzioni coinvolte

1 coinvolta

Stato di arruolamento del paziente

Totale pazienti: 11

Pazienti in trattamento: 11

Scopo

Valutazione dell'impatto della terapia forestale su diversi aspetti psicologici dei pazienti, come stress, depressione e ansia.

Analisi dei cambiamenti relativi alla popolazione di linfociti nel sangue periferico.

Analisi dei cambiamenti legati all'espressione di citochine pro-infiammatorie.

- Valutazione della variazione dei parametri spirometrici.
- Modifica dei valori rilevabili con la bioimpedenziometria, con particolare riferimento all'angolo di fase, alla FM e alla FFM.
- Impatto sulla fatica e sul controllo delle algie.
- Numero di progressioni a seguito di un intervento terapeutico integrato

Studio di fase 2 sull'approccio traslazionale all'emoimmunoterapia di prima linea seguita da mantenimento con pembrolizumab e olaparib nel carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (THOR-TRIAL)

Fonte di finanziamento

Studio non profit

Date di inizio:

aprile 2023

Tipo di studio:

Studio nazionale multicentrico interventistico di fase II

P.I. Longo Vito

Istituto proposto:

IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST S.r.l Via Piero Maroncelli, 40/42 - 47014 Meldola (FC)

Altre istituzioni coinvolte

13 Istituti coinvolti

Stato di arruolamento del paziente

N. 2 pazienti sottoposti a screening;

N. 2 pazienti in trattamento

Scopo

Valutare l'efficacia dell'induzione della chemio-immunoterapia seguita dal mantenimento con pembrolizumab e olaparib in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) dalla registrazione.

Studio prospettico, multicentrico, di fase II, a braccio singolo, della combinazione Niraparib + Dostarlimab in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato e/o mesotelioma pleurico maligno positivo per l'espressione di PD-L1 e mutazioni germinali o somatiche nei geni di riparazione della ricombinazione omologa (HRR) - UNITO

Fonte di finanziamento

Studio non profit

Date di inizio:

luglio 2022

Tipo di studio:

Studio nazionale multicentrico interventistico di fase II
P.I. Domenico Galetta

Istituto proposto:

Università Degli Studi Di Torino

Altre istituzioni coinvolte

13 Istituti coinvolti

Stato di arruolamento del paziente

N. TOT. 20 pazienti esaminati
Paziente n. 1 in trattamento

Scopo

Primario: sopravvivenza libera da progressione

Secondario: tasso di risposta obiettiva; durata delle risposte obiettive; tasso di controllo della malattia; sopravvivenza globale; tollerabilità.

Studio di fase 3, randomizzato, in aperto, di Dato-DXd più pembrolizumab rispetto a pembrolizumab come monoterapia in soggetti naïve al trattamento con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato o metastatico che esprimono alti livelli di PD-L1 (TPS \geq 50%) senza alterazioni genomiche "attivabili" (TropionLung08)

Fonte di finanziamento

Studio PROFIT

Date di inizio:

gennaio 2023

Tipo di studio:

Interventistico Multicentrico Extra-UE, Fase 3
P.I. Domenico Galetta

Sponsor:

Daiichi Sankyo, Inc.

Altre istituzioni coinvolte

Centri tot: 226; centri in Italia: 9

Stato di arruolamento del paziente

Totale pazienti preselezionati e controllati: 15

Pazienti in trattamento: 3

Scopo

Confrontare l'efficacia di Dato-DXd in combinazione con pembrolizumab rispetto a pembrolizumab in monoterapia, misurata in base alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR).

Confrontare l'efficacia di Dato-DXd in combinazione con pembrolizumab rispetto a pembrolizumab come monoterapia, misurata in base alla sopravvivenza globale (OS).

Studio di fase 2, multicentrico, in aperto, a braccio singolo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di Taletrectinib in pazienti con NSCLC ROS1-positivi e altri tumori solidi avanzati o metastatici - AB106G208

Fonte di finanziamento

Studio PROFIT

Date di inizio:

gennaio 2023

Tipo di studio:

Interventistico Multicentrico Extra-UE, Fase 2
P.I. Domenico Galetta

Sponsor:

AnHeart Therapeutics Inc.

Altre istituzioni coinvolte

9 Italia, Globale Unk

Stato di arruolamento del paziente

Numero di soggetti esaminati: 3

N° Soggetti iscritti: 3

Scopo

Obiettivo primario: Valutare l'efficacia di taletrectinib in base al tasso di risposta obiettiva (ORR) in pazienti con NSCLC ROS1-positivo avanzato o metastatico Obiettivi secondari di efficacia: 1. Valutare l'efficacia in base alla durata della risposta (DOR) 2. Valutare l'efficacia in base alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) 3. Valutare l'efficacia in base al tempo al fallimento (TTF) 4. Valutare l'efficacia in base al tempo alla risposta. Valutare l'efficacia in base al tempo alla risposta (TTR) 5. Valutare l'efficacia in base alla sopravvivenza globale (TTR). Valutare l'efficacia in base alla sopravvivenza globale (OS) 6. Valutare gli endpoint di efficacia in base al tempo al fallimento (TTF). Valutare gli endpoint di efficacia (ORR, DOR e PFS) valutati dagli sperimentatori 7. Valutare l'efficacia in base alla sopravvivenza globale (OS). Valutare l'efficacia intracranica di taletrectinib.



Studio di Fase II randomizzato, in aperto, con BNT111 e cemiplimab in combinazione o come agenti singoli in pazienti con melanoma anti-PD-1/PD-L1 refrattario/recidivato, non resecabile, in stadio III o IV.

Fonte di finanziamento

Studio PROFIT

Date di inizio:

aprile 2021

Tipo di studio:

Studio multicentrico, in aperto, randomizzato, di fase II.
P.I. Michele Guida

Sponsor:

BIONTECH

Altre istituzioni coinvolte

60 centri in 15 paesi.

Stato di arruolamento del paziente

Abbiamo arruolato 16 pazienti, 3 sono attualmente in follow-up. L'arruolamento è chiuso.

Scopo

Dimostrare l'attività antitumorale degli studi farmacologici BNT111 + Cemiplimab, rispetto al solo Cemiplimab, in pazienti in progressione dopo l'uso di anti PD-1 in termini di risposta obiettiva e sopravvivenza.

Terapia adiuvante con Pembrolizumab rispetto a placebo nel melanoma resecato ad alto rischio in stadio II: studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco (KEYNOTE 716)

Fonte di finanziamento

Studio PROFIT

Date di inizio:

Dicembre 2018

Tipo di studio:

Studio multicentrico, randomizzato, di fase III, in doppio cieco.

P.I. Michele Guida

Sponsor:

Merck Sharp & Dohme Corp.

Altre istituzioni coinvolte

166 centri in 16 paesi.

Stato di arruolamento del paziente

Abbiamo arruolato 14 pazienti che hanno completato l'anno di trattamento previsto. 12 pazienti sono in follow-up. L'arruolamento è chiuso.

Scopo

Trattamento adiuvante con pembrolizumab in pazienti con melanoma ad alto rischio (stadio IIB e IIC) per confrontare la sopravvivenza libera da malattia nel braccio di trattamento rispetto al placebo. Questo studio ha portato alla registrazione del farmaco per questo stadio di malattia nel 2023.

Studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con comparatore attivo, di MK-7684A (vibostolimab con pembrolizumab) adiuvante rispetto a pembrolizumab adiuvante in partecipanti con melanoma ad alto rischio in stadio II-IV (KEYVIBE010)

Fonte di finanziamento

Studio PROFIT

Date di inizio:

Settembre 2024

Tipo di studio:

Studio multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco.

P.I. Michele Guida

Sponsor:

MSD

Altre istituzioni coinvolte

225 centri, tra cui 9 centri in Italia.

Stato di arruolamento del paziente

Abbiamo arruolato 10 pazienti, 7 dei quali sono in trattamento. L'arruolamento è aperto e si concluderà nel maggio 2024.

Scopo

Obiettivo primario: Valutare la superiorità in termini di RFS (tempo libero da malattia) della terapia combinata di Pembrolizumab + MK-7684A rispetto a pembrolizumab in pazienti affetti da melanoma nel setting adiuvante (stadio da IIB a IV receduto). Obiettivi secondari: valutare la OS nel braccio sperimentale rispetto allo standard e la sicurezza.

Studio di fase 3 su fianlimab (anti-lag-3) e cemiplimab rispetto a pembrolizumab in fase adiuvante in pazienti con melanoma ad alto rischio completamente resecato

Fonte di finanziamento

Studio senza scopo di lucro

Date di inizio:

Agosto 2024

Date di fine:

in corso

Tipo di studio:

Studio multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco.
P.I. Michele Guida

Sponsor:

REGENERON

Altre istituzioni coinvolte

200 centri in tutto il mondo.

Stato di arruolamento del paziente

9 pazienti, di cui 7 in trattamento. L'arruolamento è aperto.
La chiusura delle iscrizioni è prevista per marzo 2025.

Scopo

Obiettivo primario: Valutare la superiorità in termini di RFS (tempo libero da malattia) della terapia combinata di CEMIPLIMAB + FIANLIMAB rispetto a pembrolizumab in pazienti affetti da melanoma nel setting adiuvante (da stadio IIC a stadio IV resecato). Obiettivi secondari: valutare la OS nel braccio sperimentale rispetto allo standard e la sicurezza.

Studio Sequential Combo Immuno and Target therapy (SECOMBIT).

Studio prospettico randomizzato di fase II a tre bracci per valutare il miglior approccio sequenziale con immunoterapia combinata (ipilimumab/nivolumab) e terapia target combinata (LGX818/MEK162) in pazienti con melanoma metastatico e mutazione BRAF.

Fonte di finanziamento

Studio senza scopo di lucro

Date di inizio:

Dicembre 2016

Date di fine:

in corso

Tipo di studio:

Studio multicentrico, prospettico, randomizzato di fase II.
P.I. Michele Guida

Istituzione propositrice:

Istituto dei Tumori IRCCS "Fondazione Pascali", Napoli

Altre istituzioni coinvolte

37 centri in 9 paesi europei.

Stato di arruolamento del paziente

Abbiamo arruolato 7 pazienti, di cui 1 ancora in trattamento. Le iscrizioni sono chiuse.

Scopo

Valutare il miglior approccio sequenziale con la combinazione di terapia target (LGX818 più MEK162) e la combinazione di immunoterapia (ipilimumab più nivolumab) in pazienti con melanoma metastatico e mutazione BRAF V600.

Pubblicazioni

- Ascierto PA, Casula M, Bulgarelli J, Pisano M, Piccinini C, Piccin L, Cossu A, Mandalà M, Ferrucci PF, Guidoboni M, Rutkowski P, Ferraresi V, Arance A, Guida M, Maiello E, Gogas H, Richtig E, Fierro MT, Lebbe C, Helgadottir H, Queirolo P, Spagnolo F, Tucci M, Del Vecchio M, Cao MG, Minisini AM, De Placido S, Sanmamed MF, Mallardo D, Paone M, Vitale MG, Melero I, Grimaldi AM, Giannarelli D, Dummer R, Sileni VC, Palmieri G. Immunoterapia sequenziale e terapia mirata per il melanoma metastatico BRAF V600 mutato: valutazione della sopravvivenza a 4 anni e dei biomarcatori nello studio di fase II SECOMBIT. *Nat Commun.* 2024 Jan 2;15(1):146. doi: 10.1038/s41467-023-44475-6. PMID: 38167503; PMCID: PMC10761671.
- Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, Guidoboni M, Rutkowski P, Ferraresi V, Arance A, Guida M, Maiello E, Gogas H, Richtig E, Fierro MT, Lebbe C, Helgadottir H, Queirolo P, Spagnolo F, Tucci M, Del Vecchio M, Gonzales Cao M, Minisini AM, De Placido S, Sanmamed MF, Mallardo D, Curvietto M, Melero I, Palmieri G, Grimaldi AM, Giannarelli D, Dummer R, Chiarion Sileni V. Sequenziamento di Ipilimumab più Nivolumab e Encorafenib più Binimetinib per il melanoma metastatico BRAF-mutato non trattato (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):212-221. doi: 10.1200/JCO.21.02961. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36049147.

Valutazione degli esiti clinici della chemioterapia (o della terapia del recettore degli androgeni) in combinazione con la terapia ormonale nel carcinoma prostatico metastatico in stadio ormono-sensibile (ECHOS)

Fonte di finanziamento

Studio senza scopo di lucro

Date di inizio:

Luglio 2021

Date di fine:

Dicembre 2025

Tipo di studio:

Studio osservazionale multicentrico

P.I. Emanuele Naglieri

Istituzione propositrice:

Ospedale Santa Chiara, Trento

Altre istituzioni coinvolte

92 centri italiani

Stato di arruolamento del paziente

11 pazienti arruolati

Scopo

Valutare: l'esito clinico (in termini di sopravvivenza libera da progressione - PFS) del trattamento con docetaxel o ARTA per mHSPC in una popolazione non selezionata nella pratica clinica; i criteri di selezione dei pazienti per il trattamento chemioterapico o ARTA; gli altri esiti clinici, i fattori prognostici-predittivi di risposta e il profilo di tossicità; analizzare le terapie somministrate al momento della progressione al trattamento e il loro esito clinico.

Studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per studiare l'efficacia e la sicurezza di Pembrolizumab (MK-3475) in combinazione con la chemioradioterapia (CRT) rispetto alla sola chemioradioterapia in soggetti con tumore della vescica muscolo-invasivo (MIBC) (KEYNOTE-992)

Fonte di finanziamento

Merck Sharp & Dohme Corp.

Date di inizio:

Aprile 2020

Date di fine:

Giugno 2029

Tipo di studio:

Studio randomizzato in doppio cieco di fase III

P.I. Emanuele Naglieri

Istituzione propositrice:

Merck Sharp & Dohme Corp.

Altre istituzioni coinvolte

131 centri globali, di cui 8 italiani.

Stato di arruolamento del paziente

11 pazienti arruolati

Scopo

Confrontare la sopravvivenza libera da eventi, con vescica intatta, nei partecipanti al braccio A (pembrolizumab + chemioradioterapia) e al braccio B (placebo + chemioradioterapia), sulla base della cistoscopia, della biopsia con valutazione patologica centralizzata (ove applicabile), della citologia urinaria e della valutazione radiografica da parte di una revisione centrale in cieco indipendente.

Studio multicentrico di fase III, randomizzato, in aperto, per determinare l'efficacia e la sicurezza di durvalumab in combinazione con tremelimumab ed enfortumab vedotin o di durvalumab in combinazione con enfortumab vedotin per il trattamento perioperatorio in pazienti non eleggibili al cisplatino sottoposti a cistectomia radicale per tumore della vescica muscolo-invasivo. VOLGA

Fonte di finanziamento

Labcorp Drug Development Inc.

Data di inizio:

Gennaio 2023

Data di fine:

Settembre 2028

Tipo di studio:

Studio randomizzato di fase III

P.I. Emanuele Naglieri

Istituzione propositrice:

Astrazeneca AB

Altre istituzioni coinvolte

260 centri globali, di cui 16 italiani

Stato di arruolamento del paziente

2 pazienti arruolati

Scopo

Valutare la sicurezza e la tollerabilità di durvalumab + tremelimumab + EV in partecipanti con MIBC non eleggibili al trattamento con cisplatino; valutare l'efficacia di durvalumab + tremelimumab + EV sul tasso di pCR e sulla sopravvivenza libera da eventi (EFS).

Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase 3 con valutazione in cieco dell'endpoint, volto a confrontare l'effetto di abelacimab rispetto ad apixaban sulla recidiva di tromboembolismo venoso (TEV) e sugli eventi emorragici in pazienti con TEV associato a cancro (ASTER)

Tipo di studio:

Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase 3.
P.I. Stefano Oliva

Sponsor:

Anthos Therapeutics

Altre istituzioni coinvolte

Centro di coordinamento: SS. Annunziata di Chieti, Medicina Generale 2 -G. Università D'Annunzio, Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina e Odontoiatria

Contesto

Il cancro è un forte fattore di rischio per il tromboembolismo venoso (TEV). Apixaban è uguale all'eparina a basso peso molecolare nella prevenzione delle recidive di TEV e ha un tasso simile di emorragie maggiori nelle trombosi venose associate al cancro, ma è associato a un aumento delle emorragie non maggiori clinicamente rilevanti. Abelacimab è un anticorpo monoclonale completamente umano che ha dimostrato in modelli sperimentali di prevenire la trombosi carotidea mediante un prolungamento dose-dipendente del tempo parziale di tromboplastina attivata.

Scopo

L'obiettivo primario di questo studio è valutare se abelacimab non è inferiore ad apixaban per la prevenzione delle recidive di TEV 6 mesi dopo la randomizzazione in pazienti oncologici e pazienti con TEV di nuova diagnosi.



Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase 3 con valutazione dell'endpoint in cieco, volto a confrontare l'effetto di abelacimab rispetto alla dalteparina sulla recidiva di tromboembolismo venoso (TEV) e sugli eventi emorragici in pazienti con tumore gastrointestinale/genitourinario

Tipo di studio:

Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase 3.
P.I. Stefano Oliva

Sponsor:

Anthos Therapeutics

Altre istituzioni coinvolte

Centro di coordinamento: SS. Annunziata di Chieti, Medicina Generale 2 -G. Università D'Annunzio, Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina e Odontoiatria

Contesto

Gli anticoagulanti orali diretti hanno dimostrato un'efficacia almeno simile a quella della dalteparina nella prevenzione delle recidive di tromboembolismo venoso (TEV) in corso di cancro; tuttavia, sono stati associati a un aumento del rischio di sanguinamento, soprattutto nei pazienti con tumori del tratto gastrointestinale e genitourinario.

Scopo

L'obiettivo primario dello studio è determinare se abelacimab non è inferiore alla dalteparina nel prevenire le recidive di tromboembolismo venoso 6 mesi dopo la randomizzazione in pazienti con carcinoma gastrointestinale o genitourinario.

Leucemia linfoblastica acuta adulta Philadelphia-positiva alla diagnosi. Trattamento sequenziale con ponatinib e l'anticorpo monoclonale bispecifico blinatumomab vs. chemioterapia e imatinib

Fonte di finanziamento:

Studio non profit

Data di inizio:

2021

Tipo di studio:

Studio interventistico, randomizzato, multicentrico di fase III sulla somministrazione di farmaci.
P.I. Crescenza Pasciolla

Istituto proposto:

Fondazione GIMEMA

Altre istituzioni coinvolte

15 coinvolte

Stato di arruolamento del paziente

Totale pazienti: 4

Scopo

Valutare l'efficacia di una strategia terapeutica di prima linea con induzione/consolidamento senza chemioterapia (ponatinib+blinatumomab) e confrontarla con il braccio di controllo (chemioterapia+imatinib), in termini di sopravvivenza libera da eventi definita come: non negatività (remissioni molecolari complete e positività non quantificabili) della malattia minima residua, morte, tossicità e resistenza in pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta Philadelphia+.

Studio multicentrico del fenotipo delle cellule del sistema immunitario durante la terapia con anticorpi monoclonali anti-CD19/CD3 in pazienti con leucemia linfoblastica acuta B

Fonte di finanziamento:

Studio non profit

Data di inizio:

2020

Tipo di studio:

Spontaneo, osservazionale, prospettico, non interventistico, multicentrico, nazionale.
P.I. Crescenza Pasciolla

Istituto propositore:

AOU Policlinico S.Orsola-Malpighi, UO di Ematologia, Dott. Antonio Curti

Altre istituzioni coinvolte

Centri a livello regionale (Emilia-Romagna) e nazionale (Gruppo CAMPUS ALL).

Stato di arruolamento del paziente

Totale pazienti: 3. Sono stati arruolati 3 pazienti e sono in fase di follow-up.

Scopo

Lo studio si propone di valutare la risposta immunologica nei pazienti con ALL sottoposti a terapia con anticorpi monoclonali anti-CD19/CD3 e di identificare biomarcatori predittivi della risposta alla terapia con anticorpi monoclonali anti-CD19/CD3 e la loro possibile correlazione con i criteri prognostici convenzionali.

Pubblicazioni

Blinatumomab modula in modo differenziato il repertorio di cellule immunitarie del sangue periferico e del midollo osseo: uno studio Campus ALL

Br J Haematol. 2023 Nov;203(4):637-650. doi: 10.1111/bjh.19104.

Darina Ocadlikova, Federico Lussana, Nicola Fracchiolla, Massimiliano Bonifacio, Lidia Santoro, Mario Delia, Sabina Chiaretti, Crescenza Pasciolla, Alessandro Cignetti, Fabio Forghieri, Francesco Grimaldi, Giulia Corradi, Letizia Zannoni, Stefania De Propris, Gian Maria Borleri, Ilaria Tanasi, Jayakumar Vadakekolathu, Sergio Rutella, Anna Rita Guarini, Robin Foà, Antonio Curti

Studio prospettico osservazionale sulle complicanze infettive in pazienti con leucemia mieloide acuta trattati con agenti demetilanti di prima linea nel 2019-2020" (Codice Studio LAM_SEIFEM)

Fonte di finanziamento:

Studio non profit

Data di inizio:

2020

Tipo di studio:

Spontaneo, osservazionale, prospettico, non interventistico, multicentrico, nazionale.
P.I. Crescenza Pasciolla

Istituto proposto:

ASU Integrata di Udine, Clinica di Ematologia, Dott.ssa Anna Candoni

Altre istituzioni coinvolte

N. 28 Centri in tutto il Paese.

Stato di arruolamento del paziente

Totale pazienti: 8. Sono in follow-up.

Scopo

Valutare l'incidenza di complicanze infettive (batteriche, fungine, virali) clinicamente o microbiologicamente documentate in pazienti con AML trattati con agenti demetilanti di prima linea (azacitidina, decitabina, guadecitabina). Valutare l'impatto di queste complicanze sul programma di trattamento e sulla sopravvivenza. Valutare il tipo di profilassi antifettiva effettuata da questi pazienti (tipo di farmaci e tempi di somministrazione) e la sua efficacia (confrontando l'incidenza delle infezioni nei pazienti profilattici rispetto a quelli non profilattici). Valutare il tasso di ospedalizzazione determinato dalle complicanze infettive intercorrenti e dalla mortalità attribuibile.

Pubblicazioni

Studio prospettico multicentrico sulle complicanze infettive e sull'esito clinico di 230 pazienti affetti da leucemia mieloide acuta non idonei alla terapia di prima linea con agenti ipometilanti da soli o in combinazione con Venetoclax
Am J Hematol. 2023 Apr;98(4):E80-E83. doi: 10.1002/ajh.26846.

Anna Candoni, Davide Lazzarotto, Cristina Papayannidis, Matteo Piccini, Giampaolo Nadali, Michelina Dargenio, Marta Riva, Nicola Fracchiolla, Lorella Mellillo, Giulia Dragonetti, Maria Ilaria Del Principe, Chiara Cattaneo, Manuela Stulle, Crescenza Pasciolla, Roberta De Marchi, Mario Delia, Maria Chiara Tisi, Valentina Bonuomo, Mariarita Sciumè, Antonio Spadea, Chiara Sartor, Davide Griguolo, Elisa Buzzatti, Claudia Maria Basilico, Chiara Sarlo, Anna Lina Piccioni, Elisa Cerqui, Federica Lessi, Attilio Olivieri, Renato Fanin, Mario Luppi, Livio Pagano.



 dirscientifica@oncologico.bari.it

 <https://www.sanita.puglia.it/web/irccs>

 Viale Orazio Flacco 65 - 70124 Bari

 +39 080 555 5111

Reti sociali

