

ANNUAL REPORT 2011

Milano - Bergamo



DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA

PERSONALE

Capo Dipartimento Maurizio D'INCALCI, Dr.Med.Chir.

Ufficio Studi Oncologici e Documentazione

Documentalista Scientifico Stefania FILIPPESCHI, Per.Chim.

Laboratorio di Farmacologia Antitumorale

Capo Laboratorio Maurizio D'INCALCI, Dr.Med.Chir.

Unità di Biofisica
Capo Unità Paolo UBEZIO, Dr.Fis.

Unità di Citometria
Capo Unità Eugenio ERBA, Dr. An. Chim. Biol.

Unità di Genomica Traslazionale
Capo Unità Sergio MARCHINI, Dr. Sci.Biol., Ph.D.

Unità di Farmacologia Clinica Antitumorale
Capo Unità Massimo ZUCCHETTI, Dr.CTF

Laboratorio di Farmacologia Molecolare

Capo Laboratorio Massimo BROGGINI, Ph.D.

Unità di Genetica Molecolare
Capo Unità Mirko MARABESE, Dr.Sci.Biol., Ph.D.

Unità di Riparazione del DNA
Capo Unità Giovanna DAMIA, Dr. Med. Chir.

Laboratorio di Biologia e Terapia delle Metastasi Tumorali

Capo Laboratorio Raffaella GIAVAZZI, Dr.Sci.Biol., Ph.D.

Unità di Angiogenesi Tumorale
Capo Unità Giulia TARABOLETTI, Dr.Sci.Biol.

Unità con sede a Bergamo

Unità di Terapia Antitumorale Molecolare
Capo Unità Maria Rosa BANI, Dr.Sci.Biol., Ph.D.

Laboratorio di Metodologia per la Ricerca Biomedica

Capo Laboratorio

Valter TORRI, Dr.Med.Chir.

Laboratorio di Sperimentazioni Cliniche

Capo Laboratorio

Irene FLORIANI, Dr.Sci.Biol., Dr.Stat.,

Ph.D.

Unità di Informatica e Gestione degli Studi Clinici

Capo Unità

Davide POLI, Dr.Fis.

Unità di Statistica per la Ricerca Clinica

Capo Unità

Eliana Rulli, Dr.Stat.

Laboratorio per la Ricerca Traslazionale e di Outcome in Oncologia

Capo Laboratorio

Giovanni APOLONE, Dr.Med.Chir.

Unità di Ginecologia e Oncologia

Capo Unità

Roldano FOSSATI, Dr.Med.Chir.

Centro per lo Studio e la Ricerca sul Dolore

Responsabile

Giovanni APOLONE, Dr.Med.Chir.

O. Corli, Dr.Med.Chir.

Laboratorio di Ricerca sul Coinvolgimento dei Cittadini in Sanità

Capo Laboratorio

Paola MOSCONI, Dr.Sci.Biol.

CURRICULA VITAE

Maurizio D'Incalci si è laureato in Medicina e Chirurgia con lode all'Università di Milano nel 1977. Si è specializzato in Farmacologia presso l'Istituto Mario Negri, e in Oncologia all'Università di Genova.

Ha lavorato nel laboratorio di Farmacologia Molecolare del National Cancer Institute di Bethesda, Md, nel 1983 e 1984. Dal 1986 è capo del Laboratorio di Farmacologia Antitumorale dell'Istituto Mario Negri e dal 1996 del Dipartimento di Oncologia dello stesso Istituto.

È stato presidente del gruppo "Pharmacology and Molecular Mechanisms Group" dell'Organizzazione Europea di Ricerca e il Trattamento del Cancro (EORTC). Dal 1994 al 1997 è stato presidente del comitato che supervisiona lo sviluppo di nuovi farmaci dell'EORTC (NDDO) e dal 1997 al 2000 è stato presidente della Divisione di Ricerca della stessa organizzazione. Dal 2000 al 2003 è stato membro del Board dell'EORTC.

Dal 1995 è membro del Consiglio Direttivo della Fondazione Nerina e Mario Mattioli Onlus.

Dal 1997 è Preclinical Coordinator della Southern Europe New Drug Organization (SENDO) e dal 2005 è chairman del New Agents Committee (NAC).

Dal 2006 è presidente del Comitato Tecnico Scientifico del Mario Negri Gynecologic Oncology group (MaNGO).

Dal 2007 è membro del Comitato Tecnico Scientifico dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC).

Dal 2009 è membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Cancerologia (SIC).

Dal 2010 è membro dei Comitati Scientifici della Fondazione ABO (Application of Biotechnologies in Oncology), una fondazione per la ricerca sul cancro, e della Fondazione Buzzi Unicem Onlus per la ricerca, diagnosi e cura del mesotelioma.

È nel comitato editoriale di numerose riviste scientifiche internazionali e, dal settembre 2000 al dicembre 2010, è Editor for Experimental Oncology del *European Journal of Cancer*.

È autore di più di 450 articoli che riguardano la farmacologia antitumorale e di numerosi capitoli di libri.

Principali pubblicazioni

- Association between miR-200c and survival of stage I epithelial ovarian cancer patients. A retrospective study on two independent tumour tissue collections Sergio Marchini*, Duccio Cavalieri*, Robert Fruscio, et al. *The Lancet Oncology*, Vol. 12, Issue 3, Pages 273 - 285, March 2011
- Frapolli R., Tamborini E., Virdis E., Bello E., Tarantino E., Marchini S., Grosso F., Sanfilippo R., Gronchi A., Tercero J.C., Peloso G., Casali P., Pilotti S., D'Incalci M. Novel models of myxoid liposarcoma xenografts mimicking the biological and pharmacological features of human tumors. *Clinical Cancer Res.*, 16(20): 4958-4967 (2010).
- Germano G., Frapolli R., Simone M., Tavecchio M., Erba E., Pesce S., Pasqualini F., Grosso F., Sanfilippo R., Casali P., Gronchi A., Virdis E., Tarantino E., Pilotti S., Greco A., Nebuloni M., Galmarini C.M., Tercero J.C., Mantovani A., D'Incalci M., Allavena P. Anti-tumor and anti-inflammatory effects of trabectedin on human myxoid liposarcoma cells. *Cancer Res.*, 70(6): 2235-2244 (2010).
- Frapolli R., Zucchetti M., Sessa C., Marsoni S., Viganò L., Locatelli A., Rulli E., Compagnoni A., Bello E., Pisano C., Carminati P., D'Incalci M. Clinical pharmacokinetics of the new oral camptothecin gimatecan: The inter-patient variability is related to $\alpha(1)$ -acid glycoprotein plasma levels. *Eur. J. Cancer*, 46: 505-516 (2010).
- Forni C., Minuzzo M., Virdis E., Tamborini E., Simone M., Tavecchio M., Erba E., Grosso F., Gronchi A., Aman P., Casali P., D'Incalci M., Pilotti S., Mantovani R. Trabectedin (ET-743) promotes differentiation in myxoid liposarcoma tumors. *Mol Cancer Ther.* 8 : 449-457 (2009).
- Marchini S., Mariani P., Chiorino G., Marrazzo E., Bonomi R., Fruscio R., Clivio L., Garbi A., Torri V., Cinquini M., Dell'Anna T., Apolone G., Brogginini M., D'Incalci M. Analysis of gene expression in early-stage ovarian cancer *Clin Cancer Res.* 14 : 7850-7860 (2008).

Giovanni Apolone, laureato in Medicina e Chirurgia (1982, Pavia) e specializzato in Medicina Interna (1987, Pavia) e Ricerca Farmacologica (1992, Milano) è responsabile del Laboratorio di Ricerca Traslazionale e di Outcome.

Principali aree di interesse:

- a) aspetti metodologici, etici e regolamentativi della ricerca clinica, con particolare attenzione all'oncologia e al dolore nei pazienti con cancro;
- b) metodi per la valutazione e il monitoraggio della qualità degli interventi sanitari;
- c) sviluppo e validazione di misure di case-mix e outcome;
- d) programmi di formazione, informazione ed educazione nell'area medico-sanitaria.

È Vice-Presidente del Comitato Etico dell'Istituto Europeo di Oncologia (Milano) e Coordinatore della Ricerca (f.f. Direttore Scientifico) dell'Ospedale ASMN di Reggio-Emilia. Ha pubblicato più di 200 articoli scientifici e divulgativi.

Principali pubblicazioni

- Greco M T, Corli O, Montanari M, Deandrea S, Zagonel V, Apolone G, CPOR SG Investigators. Epidemiology and pattern of care of Breakthrough cancer Pain (BTcP) in a longitudinal sample of cancer patients. Results from the CPOR-SG. *Clin J Pain* 2010, e-pub.
- Mannucci E, Petroni M L, Villanova N, Rotella C M, Apolone G, Marchesini G, QUOVADIS Study Group. Clinical and psychological correlates of health-related quality of life in obese patients. *Health Qual Life Outcomes* 2010 8 : 90.
- Knudsen K A, Brunelli C, Kaasa S, Apolone G, Corli O, Montanari M, Fainsinger R, Aass N, Fayers P, Caraceni A, Klepstad P, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), European Pharmacogenetic Study (EPOS). Which variables are associated with pain intensity and treatment response in advanced cancer patients? Implications for a future classification system for cancer pain. *Eur J Pain* 2010, e-pub.

- Gacci M, Corona G, Apolone G, Lanciotti M, Tosi N, Giancane S, Masieri L, Serni S, Maggi M, Carini M. Influence of serum testosterone on urinary continence and sexual activity in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010 13 : 168-172.
- Tettamanti M, Lucca U, Gandini F, Recchia A, Mosconi P, Apolone G, Nobili A, Tallone M V, Detoma P, Giacomini A, Clerico M, Tempia P, Savoia L, Fasolo G, Ponchio L, Della Porta M G, Riva E. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: the "Health and Anemia" population-based study. *Haematologica* 2010 95 : 1849-1856.

Massimo Broggin ha frequentato la facoltà di scienze biologiche dell'Università di Milano, si è specializzato in Biochimica presso l'Istituto Mario Negri, e ha ottenuto il titolo di PhD presso la Open University, UK. Ha lavorato per un breve periodo nel laboratorio di Molecular Pharmacology del National Cancer Institute di Bethesda, Md, nel 1986. Dal 1991 è capo dell'unità di Farmacologia Molecolare dell'Istituto Mario Negri e dal 1999 del Laboratorio di Farmacologia Molecolare dello stesso Istituto. I suoi interessi scientifici riguardano lo studio del meccanismo di azione di nuovi farmaci antitumorali, la ricerca di proteine e geni alterati in neoplasie umane e lo studio di oncosoppressori. E' membro del gruppo "Pharmacology and Molecular Mechanisms Group" dell'Organizzazione Europea di Ricerca e il Trattamento del Cancro (EORTC) e dell'American Association for Cancer Research. E' membro del gruppo editoriale della rivista *European Journal of Cancer*. E' autore di più di 100 articoli scientifici pubblicati su riviste internazionali.

Principali pubblicazioni

- Mazzeo M, Bortolin F, Brunelli L, Pastorelli R, Di Giandomenico S, Erba E, Ubezio P, Broggin M. Combination of PI3K/mTOR inhibitors: antitumor activity and molecular correlates. *Cancer Res.* 2011 Jul 1;71(13):4573-84
- Garassino MC, Marabese M, Rusconi P, Rulli E, Martelli O, Farina G, Scanni A, Broggin M. 10. Different types of K-Ras mutations could affect drug sensitivity and tumour behaviour in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):235-7.
- Previdi S, Abbadessa G, Dalò F, France DS, Broggin M. Breast Cancer-Derived Bone Metastasis Can Be Effectively Reduced through Specific c-MET Inhibitor Tivantinib (ARQ 197) and shRNA c-MET Knockdown. *Mol Cancer Ther.* 2012 Jan;11(1):214-23.
- Floriani I, Garassino MC, Broggin M, Veronese S, Marsoni S, Marabese M, Farina G, Scanni A. Role of cetuximab in the treatment of patients with NSCLC: are we throwing out the baby with the bath water? *J Clin Oncol.* 2010 ;28:467.
- Sala G, Dituri F, Raimondi C, Previdi S, Maffucci T, Mazzeo M, Rossi C, Iezzi M, Lattanzio R, Piantelli M, Iacobelli S, Broggin M, Falasca M. Phospholipase Cgamma1 is required for metastasis development and progression. *Cancer Res.* 2008 Dec 15;68(24):10187-96.
- Falasca M, Chiozzotto D, Godage HY, Mazzeo M, Riley AM, Previdi S, Potter BV, Broggin M, Maffucci T. A novel inhibitor of the PI3K/Akt pathway based on the structure of inositol 1,3,4,5,6-pentakisphosphate. *Br J Cancer.* 2010 Jan 5;102(1):104-14. PubMed PMID: 20051961;

Irene Floriani si è laureata in Scienze Biologiche nel 1988 e in Biostatistica e Statistica Sperimentale nel 2003 presso l'Università di Milano. Nel 2005 ha ottenuto il titolo di PhD in Life Sciences alla Open University di Londra.

Dopo un'esperienza di circa 10 anni presso alcune industrie farmaceutiche, nel 2002 è divenuta capo dell'Unità di Biometria e Data Management del Laboratorio per la Ricerca Clinica Oncologica e dal 2006 è Capo del Laboratorio di Studi Clinici all'interno del Dipartimento di Oncologia.

E' Presidente del Comitato Etico dell'Ospedale Sant'Anna di Como, Vice-Presidente del Comitato Etico della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico 'Carlo Besta' e membro di altri due comitati etici lombardi come esperto in biostatistica. Le principali aree di interesse comprendono gli aspetti statistici della metodologia della ricerca clinica, con particolare riferimento agli studi clinici in oncologia; le revisioni sistematiche della letteratura medica e gli aspetti metodologici dei test diagnostici.

Principali pubblicazioni

- Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D, Aglietta M, Lonardi S, Corsi D, Turci D, Beretta G D, Fornarini G, Dapretto E, Floriani I, Zaniboni A, GISCAD Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1236-1242
- Garassino M C, Marsoni S, Floriani I Testing epidermal growth factor receptor mutations in patients with non-small-cell lung cancer to choose chemotherapy: the other side of the coin *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3835-3837
- Ludovini V, Floriani I, Pistola L, Minotti V, Meacci M, Chiari R, Garavaglia D, Tofanetti F R, Flacco A, Siggillino A, Baldelli E, Tonato M, Crino' L Association of cytidine deaminase and xeroderma pigmentosum group D polymorphisms with response, toxicity, and survival in cisplatin/gemcitabine-treated advanced non-small cell lung cancer patients *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 2018-2026
- Casciani E, Masselli G, Di Nardo G, Polettini E, Bertini L, Oliva S, Floriani I, Cucchiara S, Gualdi G. MR enterography versus capsule endoscopy in paediatric patients with suspected Crohn's disease. *Eur Radiol.* 2011 Apr;21(4):823-31.
- Quaranta L, Floriani I. The rate of progression and ocular perfusion pressure in the Low-pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2011 Nov;152(5):880

Raffaella Giavazzi si è laureata in Scienze Biologiche nel 1979 presso l'Università di Milano dove nel 1994 si è specializzata in Farmacologia. Ricercatrice presso il Cancer Metastasis and Treatment Laboratory, NCI-FCRDC, Frederick, Maryland (1981-1983); Professore Assistente presso il Department of Cell Biology dell'M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Università del Texas (1983 al 1985). Il suo interesse scientifico si sviluppa nell'area della biologia e della farmacologia dei tumori rivolto allo studio del processo metastatico e dell'angiogenesi e alla valutazione pre-clinica di nuovi farmaci antitumorali, antimetastatici e antiangiogenici, con particolare interesse allo sviluppo di terapie di combinazione. Capo del Laboratorio di Biologia e Terapia delle Metastasi Tumorali dal 1986, è anche membro del Collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in Fisiologia-Tossicologia Molecolare e Cellulare presso l'Università di Siena, membro del Comitato Esecutivo del SENDO (South Europe New Drug Development Office, Milano), del Comitato Esecutivo dell'European Association for Cancer Research (EACR) e del Comitato Scientifico della Fondazione Pezcoller. E' stata Consulente scientifico per il National Cancer Institute (NCI) - Developmental Therapeutics Program di Bethesda, USA (1998-2006) e Presidente della Società Italiana di Cancerologia (2006-2007).

E' Membro dell'American Association for Cancer Research (AACR), dell'European Association for Cancer Research (EACR), dell'International Metastases Research Society, dell'EORTC e della Società Italiana di Cancerologia (SIC). Nel comitato editoriale di riviste scientifiche internazionali tra cui "European Journal of Cancer", "Clinical Experimental Metastasis", "The International Journal of Biological Markers".

E' autore di più di 200 articoli scientifici su giornali "peer reviewer" e testi scientifici.

Principali pubblicazioni

- Zecchini S., Bombardelli L., Decio A., Bianchi M., Mazzarol G., Sanguineti F., Aletti G., Maddaluno L., Berenzin V., Bock E., Casadio C., Viale G., Colombo N., Giavazzi R., Cavallaro U. The adhesion molecule NCAM promotes ovarian cancer progression via FGFR signaling. *EMBO Molecular Medicine*, 3:480-94, 2011.
- Moschetta M., Cesca M., Pretto F., Giavazzi R. Angiogenesis inhibitors: implications for combination with conventional therapies. *Curr. Pharm. Des.*, 16(35):3921-31, 2010.
- Borgia B., Rösl C., Fugmann T., Schliemann C., Cesca M., Neri D., Giavazzi R. A proteomic approach for the identification of vascular markers of liver metastasis. *Cancer Research*, 70(1):309-18, 2010.
- Cesca M., Frapolli R., Berndt A., Scarlato V., Richter P., Kosmehl H., D'Inclaci M., Ryan A.J., Giavazzi R. The effects of vandetanib on paclitaxel tumor distribution and antitumor activity in a xenograft model of human ovarian carcinoma. *Neoplasia*, 11(11):1155-64, 2009.
- Ghilardi C., Chiorino G., Dossi R., Nagy Z., Giavazzi R., Bani M.R. Identification of novel vascular markers through gene expression profiling of tumor-derived endothelium. *BMC Genomics*, 30(9), 201, 2008.
- Giavazzi R., Bani M.R., Tarabozetti G.: Tumor-host interaction in the optimization of paclitaxel-based combination therapies with vascular targeting compounds. *Cancer Metastasis Rev.* 26:481-88, 2007.
- Rybak J.N., Ettore A., Kaissling B., Giavazzi R., Neri D., Elia G. *In vivo* protein biotinylation for identification of organ-specific antigens accessible from the vasculature. *Nature Methods* 2(4):291-98, 2005.

Paola Mosconi, laureata in Scienze Biologiche (Milano 1982) e specializzata in Ricerca Farmacologica (Milano 1984). Principali aree di interesse:

- a) progetti che riguardano la valutazione della qualità della vita e della salute
- b) progetti di partnership tra associazioni di cittadini e pazienti, società scientifiche e istituti di ricerca
- c) progetti per la valutazione del tipo di informazione fornita su malattia e trattamenti, messa a punto di portali internet sui temi della informazione (www.partecipasalute.it; www.paincare.it)
- d) progetti di coinvolgimento di gruppi di pazienti per la pubblicazione di opuscoli sui temi dell'informazione e la valutazione dell'assistenza sanitaria

Paola Mosconi ha partecipato come coordinatore e docente alla realizzazione di Corsi di Formazione professionale e aggiornamento per personale sanitario e rappresentanti di associazioni di volontariato.

E' attualmente presidente del comitato etico della AUSL di Bologna.

Principali pubblicazioni

- Mosconi, P Colombo C, Villani W, Liberati A, Satolli R PartecipaSalute: a research project and a training program tailored on consumers and patients. Albolino et al. (eds) *Healthcare Systems Ergonomics and Patient Safety*. Taylor & Francis Group, London, ISBN 978-0-415-68413-2; 2011: 71-76
- Goss C, Mosconi P, Renzi C, Deledda G. participation of patients and citizens in healthcare decisions in Italy. *Journal for Evidence and Quality in Health Care Special Issue (Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. Wesen ZEFQ)* 2011; 105: 277-282 [doi:10.1016/j.zefq.2011.04.003](https://doi.org/10.1016/j.zefq.2011.04.003)
- Mosconi P, Taricco M, Bergamini M, Bosisio Fazzi L, Colombo C, Patrucco V, Corti M, Giobbe D, Guerreschi M, Magnarella MR, Sallemi G. Family burden after severe brain injury: the Italian experience with families and volunteer associations. *The Patient: Patient-centered outcomes research* 2011; 4:55-65

Valter Torri si è laureato in Medicina nel 1985 presso l'Università di Milano e si è specializzato in Oncologia Medica nel 1989 all'università di Milano .

Attività formative 1985: Laurea in Medicina e Chirurgia, con Lode, Università di Milano; 1988 Specializzazione in Ricerche Farmacologiche, Istituto 'Mario Negri' Milano; 1989 Specializzazione in Oncologia Medica, Università di

Milano; 1989-1991 Ricercatore presso la Biometric Research Branch of Cancer Treatment Evaluation Program, NCI, Bethesda, MD (USA)

Aree di interesse: Aspetti statistici della metodologia della ricerca clinica, in particolare sulle sperimentazioni cliniche controllate in oncologia; Metodologia delle revisioni sistematiche; aspetti metodologici sulla valutazione dei test diagnostici

Ruolo attuale: Capo del Laboratorio di Metodologia per la Ricerca Biomedica.

Cronologia professionale: 1983-1985: Ricercatore presso il reparto di Medicina Interna dell'Ospedale Policlinico, Università di Milano; 1985-1989: Assistente di ricerca presso l'unità di clinical trials del laboratorio di Epidemiologia Clinica, Istituto 'Mario Negri' Milano; 1989-1991: Ricercatore presso la Biometric Research Branch of Cancer Treatment Evaluation Program, NCI, Bethesda, MD (USA); 1994: Capo dell'unità di biometria del laboratorio di Epidemiologia clinica in Oncologia, Istituto 'Mario Negri, Milano; 1995: Vice Direttore del Centro 'Cochrane' Italiano; 2001: Capo del Laboratorio di Ricerca Clinica Oncologica 2006: Capo del Laboratorio per lo sviluppo di nuove strategie farmacologiche. Membro del Consiglio Direttivo Nazionale della Società Italiana di Oncologia Medica. 2011: Capo del Laboratorio di Metodologia per la Ricerca Biomedica

Ha partecipato a vari Independent data monitoring committees di studi clinici internazionali in particolare nel carcinoma dell'ovaio e del polmone.

È co-autore di oltre 150 articoli pubblicati su riviste internazionali "peer reviewer" e 5 capitoli di libri scientifici per la didattica riguardanti la metodologia della ricerca clinica su trattamenti terapeutici e test diagnostici.

Principali pubblicazioni

- Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orlovski TM, Maiorino L, Hetzel M, Leschinger M, Visseren-Grul C, Torri V. Randomized Phase III Study of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Cisplatin and Gemcitabine in Stages IB to IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10;30(2):172-8. Epub 2011 Nov 28. PubMed PMID: 22124104.
- Caiola E, Porcu L, Fruscio R, Giuliani D, Milani R, Torri V, Broggin M, Marabese M. DNA-damage response gene polymorphisms and therapeutic outcomes in ovarian cancer. *Pharmacogenomics J.* 2011 Dec 13. doi: 10.1038/tpj.2011.50. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22158331.
- Sartore-Bianchi A, Fieuws S, Veronese S, Moroni M, Personeni N, Frattini M, Torri V, Cappuzzo F, Vander Borgh S, Martin V, Skokan M, Santoro A, Gambacorta M, Tejpar S, Varela-Garcia M, Siena S. Standardisation of EGFR FISH in colorectal cancer: results of an international interlaboratory reproducibility ring study. *J Clin Pathol.* 2011 Nov 30. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22130903.
- Pinto C, Di Fabio F, Maiello E, Pini S, Latiano T, Aschele C, Garufi C, Bochicchio A, Rosati G, Aprile G, Giaquinta S, Torri V, Bardelli A, Gion M,
- Martoni A. Phase II study of panitumumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and concurrent radiotherapy as preoperative treatment in high-risk locally advanced rectal cancer patients (StarPan/STAR-02 Study). *Ann Oncol.* 2011 Nov;22(11):2424-30. Epub 2011 Mar 8. PubMed PMID: 21385884.
- Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, Van Klaveren RJ, Papamichael D, Welch JJ, Hasan B, Torri V, van Meerbeek JP; EORTC Lung Cancer Group and the Italian Lung Cancer Project. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur J Cancer.* 2011 Oct;47(15):2331-40. Epub 2011 Jul 28. PubMed PMID: 21802939.
- Gao F, Miller JP, Miglior S, Beiser JA, Torri V, Kass MA, Gordon MO. A Joint Model for Prognostic Effect of Biomarker Variability on Outcomes: long-term intraocular pressure (IOP) fluctuation on the risk of developing primary open-angle glaucoma (POAG). *JP J Biostat.* 2011 May 1;5(2):73-96. PubMed PMID: 22180704; PubMed Central PMCID: PMC3237682.

Maria Rosa Bani si è laureata in Scienze Biologiche nel 1988 presso l'Università degli Studi di Milano e nel 1990 ha ottenuto l'abilitazione all'esercizio della professione di Biologo. Dopo le specializzazioni in Ricerca Farmacologica nel 1991 (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri e Regione Lombardia) e in Ricerca Biomedica nel 1993 (Consorzio Mario Negri Sud e Regione Abruzzo), nel 2005 ha conseguito il titolo PhD della Open University (UK).

Dal 1991 al 1995 è stata ricercatrice (Post Doctoral Fellow) presso il Sunnybrook Health Science Center, Cancer Research Division, Università di Toronto, Canada e tra il 2000 e il 2001 ricercatrice scientifica presso l'Advance Technology Centre del National Cancer Institute (ATC-NCI), National Institute of Health (NIH), USA.

Dal 1996 ha lavorato come ricercatore borsista nel Laboratorio di Biologia e Terapia delle Metastasi presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, dove dal 2004 è capo dell'Unità di Terapia Antitumorale e Molecolare. È Scientific Manager di STROMA e di ADAMANT, due progetti condotti nell'ambito del 6° e 7° Programma Quadro della Commissione Europea. È membro dell'American Association for Cancer Research (AACR), dell'European Association for Cancer Research (EACR) e della Società Italiana di Cancerologia (SIC).

Il suoi interessi scientifici si sviluppano nell'area degli studi molecolari e della biologia dei tumori, delle metodiche terapeutiche e della loro efficacia in ambito preclinico. È co-autore di 37 articoli scientifici pubblicati su giornali "peer reviewed", di 2 capitoli e di 70 riassunti, 17 dei quali selezionati per la presentazione orale a congressi internazionali.

Principali pubblicazioni

- Silini A, Ghilardi C, Figini S, Sangalli F, Fruscio R, Dahse R, Pedley RB, Giavazzi R, Bani M. Regulator of G-protein signaling 5 (RGS5) protein: a novel marker of cancer vasculature elicited and sustained by the tumor's proangiogenic microenvironment. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2011 Dec 1. [Epub ahead of print]
- Silini A., Ghilardi C., Ardinghi C., Bernasconi S., Carraro F., Naldini A., Bani M.R., Giavazzi R. Protease-activated receptor-1 (PAR-1) promotes the motility of human melanomas and is associated to their metastatic phenotype. *Clinical Experimental Metastasis*, 27 (1) : 43-53, 2010

- Ghilardi C., Chiorino G., Dossi R., Nagy Z., Giavazzi R., Bani M.R. Identification of novel vascular markers through gene expression profiling of tumor-derived endothelium. *BMC Genomics*, 30(9), 201, 2008.
- Giavazzi R., Bani M.R., Taraboletti G.: Tumor–host interaction in the optimization of paclitaxel-based combination therapies with vascular targeting compounds. *Cancer Metastasis Rev.* 26:481–88, 2007.
- Bani M.R., Nicoletti M.I., Alkharouf N.W., Ghilardi C., Petersen D., Erba E., Sausville E.A., Liu E.T. and Giavazzi R. Gene expression correlating with response to paclitaxel in ovarian carcinoma xenografts. *Molecular Cancer Therapeutics* 3: 111-121, 2004.
- Taraboletti G., Sonzogni L., Vergani V., Hosseini G., Ceruti R., Ghilardi C., Bastone A., Toschi E., Borsotti P., Scanziani E., Giavazzi R., Pepper M.S., Stetler-Stevenson W.G., Bani M.R. Post-transcriptional stimulation of endothelial cell matrix metalloproteinases 2 and 1 by endothelioma cells. *Experimental Cell Research* 258 : 384-394, 2000.

Giovanna Damia si è laureata in medicina e chirurgia con lode all'Università di Milano nel 1985. Si è specializzata in Farmacologia presso l'Istituto Mario Negri e in oncologia all'Università di Milano nel 1989.

Ha lavorato nel Laboratorio di Immunologia Sperimentale del National Cancer Institute, Frederick, USA. Ha lavorato come borsista nel Laboratorio di Chemioterapia Antitumorale dell'Istituto Mario Negri e dall'aprile 2003 è capo dell'Unità di Riparazione del DNA. Dal 1992 al 1995 è stata consulente della Segreteria Generale del Progetto Finalizzato CNR "Applicazioni Cliniche della Ricerca Oncologica".

Dal settembre 2005 è Deputy Editor for Experimental Oncology di *European Journal of Cancer*.

Principali aree di interesse: meccanismo d'azione dei farmaci antitumorali, checkpoints del ciclo cellulare e composti naturali.

Principali pubblicazioni

- Feroni C, Broggin M, Generali D, Damia G. [Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer: Role, molecular mechanisms and clinical impact.](#) *Cancer Treat Rev.* 2011 Nov 25. [Epub ahead of print]
- Damia G, Broggin M, Marsoni S, Venturini S, Generali D. [New omics information for clinical trial utility in the primary setting.](#) *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011;2011(43):128-33
- Ganzinelli M, Mariani P, Cattaneo D, Fossati R, Fruscio R, Corso S, Ricci F, Broggin M, Damia G. [Expression of DNA repair genes in ovarian cancer samples: biological and clinical considerations.](#) *Eur J Cancer.* 2011 May;47(7):1086-94. Epub 2011 Jan 7.
- Bello E, Colella G, Scarlato V, Oliva P, Berndt A, Valbusa G, Serra SC, D'Incalci M, Cavalletti E, Giavazzi R, Damia G, Camboni G. [E-3810 is a potent dual inhibitor of VEGFR and FGFR that exerts antitumor activity in multiple preclinical models](#) *Cancer Res.* 2011 Feb 15;71(4):1396-405.
- Damia G, D'Incalci M. [Genetic instability influences drug response in cancer cells.](#) *Curr Drug Targets.* 2010 Oct;11(10):1317-24. Review
- Carrassa L, Montelatici E, Lazzari L, Zangrossi S, Simone M, Broggin M, Damia G. Role of Chk1 in the differentiation program of hematopoietic stem cells. *Cell Mol Life Sci.* 2010 May;67(10):1713-22.

Eugenio Erba è laureato in Analisi Chimico Biologiche. Dal 1971 fa parte dello staff del Laboratorio di Chemioterapia Antitumorale dell'Istituto Mario Negri e dal 1984 è capo dell'Unità di Citometria a Flusso del Dipartimento di Oncologia dell'Istituto Mario Negri di Milano. Nel 1983 ha frequentato per un breve periodo il Dipartimento di Istochimica e Citochimica dell'Università di Leiden, Olanda. Dal 1997 è docente nel Corso di Perfezionamento in Citometria a Flusso dell'Università degli studi di Milano e dal 1989 è coordinatore e docente in numerosi Corsi Teorico-Pratici organizzati da Società, Enti e Università italiane. E' socio fondatore del GIC (Società Italiana di Citometria) di cui è stato Presidente negli anni 1999/2001 e ad oggi componente del Consiglio Direttivo della stessa Società.

La sua esperienza professionale specifica è lo studio del meccanismo d'azione di composti con attività antitumorale ed in particolare della valutazione delle perturbazioni del ciclo cellulare mediante tecniche multiparametriche di citometria a flusso. Componente di gruppi di lavoro per la standardizzazione delle misure citometriche con particolare riferimento alla misura del DNA ed alla valutazione dell'attività proliferativa nel GIC.

Principali pubblicazioni

- Urru S.A.M., Veglianesi P., De Luigi A., Fumagalli E., Erba E., Gonella Diaza R., Carrà A., Davoli E., Borsello T., Forloni G., Pengo N., Monzani E., Cascio P., Cenci S., Sitia R., Salmons M. A new fluorogenic peptide determines proteasome activity in single cells. *J.Med.Chem.*, 53: 7452-7460 (2010).
- Germano G., Frapolli R., Simone M., Tavecchio M., Erba E., Pesce S., Pasqualini F., Grosso F., Sanfilippo R., Casali P., Gronchi A., Virdis E., Tarantino E., Pilotti S., Greco A., Nebuloni M., Galmarini C.M., Tercero J.C., Mantovani A., D'Incalci M., Allavena P. Anti-tumor and anti-inflammatory effects of trabectedin on human myxoid liposarcoma cells. *Cancer Res.*, 70(6): 2235-2244 (2010).
- C. Forni, M Minuzzo, E. Virdis, E. Tamburini, M. Simone, M. Tavecchio, E. Erba, F. Grosso, A. Gronchi, P. Aman, P. Casali, M. D'Incalci, S. Pilotti, R. Mantovani. Trabectedin (ET-743) promotes differentiation in myxoid liposarcoma tumors. *Mol. Ca. Ther.* 8(2), 449-57, 2009
- E. Marrazzo, S. Marchini, M. Tavecchio, T. Alberio, S. Previdi, E. Erba, V. Rotter, M. Broggin
The expression of the $\Delta Np73\beta$ isoform of p73 leads to tetraploidy. *Eur J Ca* 45, 443-53, 2009
- M.Tavecchio, M. Simone, E.Erba, I. Chiolo, G. Liberi, M. Foiani, M. D'Incalci, G. Damia. Role of homologous recombination in trabectedin-induced DNA damage. *Eur. J. Ca* 44:609-618 (2008)
- Paulis M., Bensi M., Orioli D., Mondello C., Mazzini G., D'Incalci M., Falcioni C., Radaelli E., Erba E., Raimondi E., De Carli L. Transfer of a Human Chromosomal Vector from a Hamster Cell Line to a Mouse Embryonic Stem Cell Line. *Stem Cell* , 25:2543-2550 (2007)

Roldano Fossati si è laureato con lode in Medicina e Chirurgia, Università di Milano nel 1980, nel 1983 si è specializzato con lode in Endocrinologia, Università di Verona e nel 1992 in Statistica Sanitaria, Università di Milano. Consulente presso l'Istituto Mario Negri dal 1983 è, attualmente, responsabile dell'Unità di Oncologia e Ginecologia

nel Laboratorio di Ricerca Translazionale e Outcome in Oncologia.

Are di interesse: aspetti statistici e metodologici della ricerca clinica e in particolare degli studi clinici controllati in oncologia; revisione sistematica della letteratura medica.

Principali pubblicazioni

- Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, Andersson H, Grenman S, Lundgren C, Rosenberg P, Boman K, Tholander B, Scambia G, Reed N, Cormio G, Tognon G, Clarke J, Sawicki T, Zola P, Kristensen G. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010 Sep;46(13):2422-31. Epub 2010 Jul 7.
- Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, Katsaros D, Pellegrino A, Selvaggi L, Ghezzi F, Scambia G, Zola P, Grassi R, Milani R, Giannice R, Caspani G, Mangioni C, Floriani I, Rulli E, Fossati R. Modified Radical Hysterectomy Versus Extrafascial Hysterectomy in the Treatment of Stage I Endometrial Cancer: Results From the ILIADE Randomized Study. *Ann Surg Oncol*. 2009 Oct 16
- Andrea Alberto Lissoni, Nicoletta Colombo, Antonio Pellegrino, Gabriella Parma, Paolo Zola, Dionyssios Katsaros, Stefania Chiari, Alessandro Buda, Fabio Landoni, Michele Peiretti, Tiziana Dell'Anna, Robert Fruscio, Mauro Signorelli, Roberto Grassi, Irene Floriani, Roldano Fossati, Valter Torri, Eliana Rulli. A phase II, randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study. *Annals of Oncology*, 20:660-665;2009
- Fruscio R, Colombo N, Lissoni AA, Garbi A, Fossati R, Ieda' N, Torri V, Mangioni C. A phase II randomised clinical trial comparing cisplatin, paclitaxel and ifosfamide with cisplatin, paclitaxel and epirubicin in newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: long-term survival analysis. *Br J Cancer*. 2008 Feb 5;
- Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, Colombo A, Fossati R. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer*. 2006 Aug 7;95(3):266-71
- Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, Rossi RS, Chiari S, Campagnutta E, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Calcagno M, Scambia G, Fossati R, Floriani I, Torri V, Grassi R, Mangioni C. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer*. 2006 Sep 18;95(6):699-704.

Mirko Marabese si è laureato in Scienze Biologiche nel 2001 presso l'Università degli Studi di Milano e nel 2002 ha ottenuto l'abilitazione all'esercizio della professione di Biologo. Dopo le specializzazioni in Ricerca Farmacologica nel 2004 (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri) nel 2005 ha conseguito il titolo PhD presso la Open University (UK).

Dal 2001 ha lavorato come ricercatore nel Laboratorio di Farmacologia Molecolare presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, dove dal 2011 è capo dell'Unità di Genomica Molecolare. Dal 2003 al 2004 è stato visiting fellow presso il laboratorio Apoptosis & Cancer del Medical Research Council (MRC) Toxicology Unit di Leicester (UK).

Il suoi interessi scientifici si sviluppano nell'area della ricerca traslazionale collegata a studi clinici per caratterizzare da un punto di vista molecolare tumori umani e determinare il ruolo di alterazioni geniche nella risposta al trattamento con chemioterapici.

Principali pubblicazioni

- Garassino MC, Marabese M, Rusconi P, Rulli E, Martelli O, Farina G, Scanni A, Broggin M. 10. Different types of K-Ras mutations could affect drug sensitivity and tumour behaviour in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2011 Jan;22(1):235-7.
- Caiola E, Porcu L, Fruscio R, Giuliani D, Milani R, Torri V, Broggin M, Marabese M. DNA-damage response gene polymorphisms and therapeutic outcomes in ovarian cancer. *Pharmacogenomics J*. Dec 13. 2011.
- Floriani I, Garassino MC, Broggin M, Veronese S, Marsoni S, Marabese M, Farina G, Scanni A. Role of cetuximab in the treatment of patients with NSCLC: are we throwing out the baby with the bath water? *J Clin Oncol*. 2010 ;28:467.
- Sabatino MA, Marabese M, Ganzinelli M, Caiola E, Geroni C, Broggin M. Down-regulation of the nucleotide excision repair gene XPG as a new mechanism of drug resistance in human and murine cancer cells. *Mol Cancer*. Sep 24;9:259. 2010.
- Marabese M, Mazzeletti M, Vikhanskaya F, Broggin M. HtrA2 enhances the apoptotic functions of p73 on bax. *Cell Death Differ*. May;15(5):849-58. 2008

Sergio Marchini si è laureato con lode in Biologia presso l'Università degli Studi di Milano nell'anno Accademico 1993-1994 e specializzato in Farmacologia presso l'università degli Studi di Pavia, nell'anno accademico 1997-2000. Ha conseguito il titolo di Ph.D. presso la Open University di Londra nell'anno accademico 2002-2003. Nel 1998 ha lavorato presso il "Maternity Hospital" Birmingham U.K. e nel 2002 presso il Massachusetts General Hospital, Boston US.

E' responsabile dal 2011 dell'Unità di *Genomica Traslazionale*, presso il Laboratorio di Farmacologia Antitumorale, Dipartimento di Oncologia, dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano.

Vincitore del premio "MIGLIORI POSTERS SIC", XIII Riunione Nazionale di Oncologia Sperimentale e Clinica (Verona, 15-18 ottobre 1995), sessione di Chemioterapia e Terapie Sperimentali. Vincitore per l'anno 2001 del primo premio per giovani ricercatori, bandito dalla Associazione Italiana di Colture Cellulari ONLUS-AICC 2001.

Docente presso la Scuola di specializzazione in Oncologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano e al Master in Farmacia e Farmacologia Oncologica presso l'Università degli Studi di Milano.

La sua esperienza professionale e' focalizzata nello studio dei determinanti molecolari della risposta cellulare ai farmaci utilizzando le diverse metodiche di biologia molecolare e cellulare oggi disponibili. Recentemente la sua area di ricerca si e' concentrata anche sull'utilizzo dei profili di espressione genica per cercare di identificare nei tumori dell'ovaio nuovi marcatori molecolari che possano avere in clinica un valore diagnostico e prognostico.

Principali pubblicazioni

- Association between miR-200c and survival of stage I epithelial ovarian cancer patients. A retrospective study on two independent tumour tissue collections Sergio Marchini*, Duccio Cavalieri*, Robert Fruscio, et al. *The Lancet Oncology*, Vol. 12, Issue 3, Pages 273 - 285, March 2011
- Novel models of Myxoid Liposarcoma Xenografts mimicking the biological and pharmacological features of human tumors. Roberta Frapoli, Elena Tamborini, Emanuela Viridis, Ezia Bello, Eva Tarantino, Sergio Marchini, et al. *Clin. Cancer Res.* 2010 Oct 15;16(20):4958-67
- Analysis of gene expression in early-stage ovarian cancer. Sergio Marchini, Pietro Mariani, Giovanna Chiorino, Eleonora Marrazzo, Riccardo Bonomi, Robert Fruscio, Luca Clivio, Annalisa Garbi, Valter Torri, Tiziana Dell'Anna, Giovanni Apolone, Massimo Broggin, and Maurizio D'Incalci. *Clin. Cancer Res* 2008;14(23) 7850-7860.
- ΔNp63 expression associated with poor survival in ovarian cancer. Sergio Marchini, Mirko Marabese, Eleonora Marrazzo, Pietro Mariani, Dario Cattaneo, Roldano Fossati, Anna Compagnoni, Robert Fruscio, Andrea Alberto Lissoni and Massimo Broggin. *Ann Oncol.* 2008 Mar;19(3):501-7
- Molecular characterisation of two human cancer cell lines selected in vitro for chemotherapeutic drug resistance to ET-743. Marchini S., Marrazzo E., Bonomi R., Chiorino G., Zaffaroni M. Weissbach L., Hornicek F.J, Broggin M, Faircloth G.T., and D'Incalci M. *Eur J Cancer.* 2005 Jan;41(2):323-33.
- p73α over-expression is associated with resistance to treatment with DNA damage agents in human ovarian cancer cell line. F. Vikhanskaya*, S. Marchini*, M. Marabese, E. Galliera and M. Broggin. *Cancer Res.*, 61(3): 935-8 (2001).

Davide Poli si è laureato in Fisica presso l'Università degli Studi di Milano nel 2007 avendo già conseguito la specializzazione in Tecnico di Ricerca Biochimica nel 2004 presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Dal febbraio 2010 è a Capo dell'Unità di Informatica e Gestione degli Studi Clinici nell'ambito del Laboratorio di Studi Clinici.

Principali aree di interesse sono la definizione e disegno di schede raccolta dati elettroniche riguardanti studi clinici, nuovi aspetti elettronici della ricerca clinica specialmente rivolti verso tecnologie basate sul Web per la raccolta elettronica dei dati (Electronic Data Capture) ed aspetti metodologici e del data management relativi alla ricerca clinica.

Principali pubblicazioni

- Ocular Hypertension Treatment Study Group, European Glaucoma Prevention Study Group (EGPS), Poli D
The accuracy and clinical application of predictive models for primary open-angle glaucoma in ocular hypertensive individuals
Ophthalmology, Volume 115, Number 11 pp. 2030-2036, November 2008
- Porcu L, Poli D, Torri V, Rulli E, Cropalato di Tullio M, Cinquini M, Bajetta E, Labianca R, Di Costanzo F, Nitti D, Floriani I
Impact of recent legislative bills regarding clinical research on Italian ethics committee activity
Journal of Medical Ethics 2008, Volume 34, pp. 747-750
- Gordon MO, Torri V, Miglior S, Beiser JA, Floriani I, Miller JP, Gao F, Adamsons I, Poli D, D'Agostino RB, Kass MA.
A validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension.
Ophthalmology, Volume 114, Number 1, pp. 10-19, January 2007
- The European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group, Poli D
Results of the European Glaucoma Prevention Study.
Ophthalmology, Volume 112, Number 3, pp. 366-375, March 2005
- Icon, Torri V, Floriani I, Poli D, Santillo M, Buda A
Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: The ICON4/AGO-OVAR-2.2 Trial.
Lancet 2003; 361: 2099-2106

Eliana Rulli si è laureata in Biostatistica e Statistica Sperimentale nel 2007 e Scienze statistiche nel 2004 presso l'Università di Milano Bicocca. Ha conseguito nel 2007 la specializzazione in "Specialisti in ricerche farmacologiche" presso l'istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Dal marzo 2011 è a capo dell'Unità di Statistica per la ricerca clinica.

Le principali aree di interesse sono gli aspetti statistici e metodologici degli studi clinici, le revisioni sistematiche e la valutazione della qualità della letteratura scientifica.

Principali pubblicazioni

- Graziano F, Galluccio N, Lorenzini P, Ruzzo A, Canestrari E, D'Emidio S, Catalano V, Sisti V, Ligorio C, Andreoni F, Rulli E, Di Oto E, Fiorentini G, Zingaretti C, De Nicolis M, Cappuzzo F, Magnani M
Genetic activation of the MET pathway and prognosis of patients with high risk, radically-resected gastric cancer
J Clin Oncol 2011 ; 29 : 4789-4795
- Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, Giovagnoni A.
Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.
J Magn Reson Imaging. 2010 Jan;31(1):19-31. Review.
- Loupakis F, Pollina L, Stasi I, Ruzzo A, Scartozzi M, Santini D, Masi Gianluca, Graziano F, Cremolini C, Rulli E, Canestrari E, Funel N, Schiavon G, Petrini I, Magnani M, Tonini G, Campani D, Floriani I, Cascinu S, Falcone A
PTEN Expression and KRAS Mutations on Primary Tumors and Metastases in the Prediction of Benefit From Cetuximab Plus Irinotecan for Patients With Metastatic Colorectal Cancer
J Clin Oncol 2009 27 : 2622-2629
- Lissoni A A, Colombo N, Pellegrino A, Parma G, Zola P, Katsaros D, Chiari S, Buda A, Landoni F, Peiretti M, Dell'Anna T, Fruscio R, Signorelli M, Grassi R, Floriani I, Fossati R, Torri V, Rulli E

A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study.

Ann Oncol 2009 20 : 660-665

- Cazzaniga M E, Pronzato P, Mustacchi G, De Matteis A, Di Costanzo F, Rulli E, Floriani I
The anthracyclines and the clinical practice: do all breast cancer patients benefit? Results from the NORA study
Ann Oncol 2008 19 : 1811-1818

Giulia Taraboletti si è laureata con lode in Scienze Biologiche all'Università di Pavia nel 1983 e nel 1986 ha ottenuto la specializzazione in Farmacologia presso l'Istituto Mario Negri di Milano. Ricercatrice dal 1986 al 1988 presso il Laboratory of Pathology, NCI, NIH, Bethesda, Maryland; dal 1988 al 1995 è ricercatrice all'Istituto Mario Negri sede di Bergamo. Dal 1995 è Capo dell'Unità Angiogenesi Tumorale presso i Laboratori di Bergamo.

I suoi interessi scientifici includono l'angiogenesi tumorale, gli inibitori endogeni dell'angiogenesi (trombospondina-1) e studi preclinici di composti antiangiogenici e antivascolari, tra cui agenti che legano la tubulina.

E' membro della Metastasis Research Society (MRS), dell'American Association for Cancer Research (AACR), dell'European Association for Cancer Research (EACR) e della Società Italiana di Cancerologia (SIC). E' nel comitato editoriale di European Journal of Cancer, TheScientificWorldJournal, e Current Cancer Therapy Reviews.

Principali pubblicazioni

- Belotti D, Foglieni C, Resovi A, Giavazzi R, and Taraboletti G. Targeting angiogenesis with compounds from the extracellular matrix. Int J Biochem Cell Biol 43: 1674– 1685, 2011.
- Colombo G, Margosio B, Ragona L, Neves M, Bonifacio S, Annis DS, Stravalaci M, Tomaselli S, Giavazzi R, Rusnati M, Presta M, Zetta L, Mosher DF, Ribatti D, Gobbi M, Taraboletti G. Non-peptidic thrombospondin-1-mimics as fibroblast growth factor-2 inhibitors: an integrated strategy for the development of new antiangiogenic compounds. J Biol Chem, 285: 8733-8742, 2010.
- Bonezzi K., Taraboletti G., Borsotti P., Bellina F., Rossi R., Giavazzi R. Vascular disrupting activity of tubulin-binding 1,5-diaryl-1H-imidazoles. J Med Chem 52, 7906–7910, 2009.
- Margosio B, Rusnati M, Bonezzi K, Cordes B-IA, Annis DS, Urbinati C, Giavazzi R, Presta M, Ribatti D, Mosher DF, and Taraboletti G. Fibroblast growth factor-2 binding to the thrombospondin-1 type III repeats, a novel antiangiogenic domain. Int J Biochem Cell Biol 40: 700-709, 2008.
- Giavazzi R., Bani M.R., Taraboletti G. Tumor–host interaction in the optimization of paclitaxel-based combination therapies with vascular targeting compounds. Cancer Metastasis Rev, 26:481–88, 2007.
- Margosio B., Marchetti D., Vergani V., Giavazzi R., Rusnati M., Presta M., and Taraboletti G. Thrombospondin-1 as a scavenger for matrix-associated fibroblast growth factor-2. Blood 102: 4399-4406, 2003.

Paolo Ubezio si è laureato con lode in Fisica nel 1982 presso l'Università degli Studi di Milano e si è specializzato nel 1986 in Ricerca Farmacologica presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.

Principali linee di ricerca: i) Simulazione della proliferazione tumorale durante/dopo trattamenti antitumorali con modelli basati sul ciclo cellulare; ii) Metodologia e analisi dei dati in citometria a flusso e time-lapse imaging; iii) Valutazione di effetti citostatici e citotossici di farmaci antitumorali, singoli o in combinazione, indirizzata all'ottimizzazione dei trattamenti chemioterapici.

Dal 1991 ricopre l'incarico di Capo dell'Unità di Biofisica presso Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.

Principali pubblicazioni

- Della Vittoria Scarpati G, Falcetta F, Carlomagno C, Ubezio P, Marchini S, De Stefano A, Singh VK, D'Incalci M, De Placido S, Pepe S. A Specific miRNA Signature Correlates with Complete Pathological Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2011) E-pub
- Khan I A, Lupi M, Campbell L, Chappell S C, Brown M, Wiltshire M, Smith P J, Ubezio P, Errington R J. Interoperability of time series cytometric data: a cross platform approach for modeling tumor heterogeneity Cytometry A (2011) 79A : 214-226
- Colombo V, Lupi M., Falcetta F, Forestieri D, D'Incalci M, Ubezio P. Chemotherapeutic activity of silymarin combined with doxorubicin or paclitaxel in sensitive and multidrug-resistant colon cancer cells. Cancer Chemother Pharmacol (2011) 67 : 369-379
- Ubezio P; Lupi M, Branduardi D, Cappella P, Cavallini E, Colombo V, Matera G, Natoli C, Tomasoni D, D'Incalci M. Quantitative assessment of the complex dynamics of G1, S and G2M checkpoint activities. Cancer Res (2009) 69: 5234-5240
- Ubezio P and Cameron D. Cell killing and resistance in pre-operative breast cancer chemotherapy. BMC Cancer (2008) 8:201
- Lupi M, Matera G, Branduardi D, D'Incalci M and Ubezio P. Cytostatic and cytotoxic effects of topotecan decoded by a novel mathematical simulation approach. Cancer Res (2004) 64: 2825-2832

Massimo Zucchetti si è laureato nel 1982 in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche. Dopo la specializzazione in Ricerche Farmacologiche presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano, ha lavorato dal 1988 al 1990 nel Laboratorio di Farmacologia Clinica e Farmacocinetica del Dipartimento di Oncologia presso l'Ospedale San Giovanni di Bellinzona, Svizzera. Dal 1996 è capo dell'Unità di Farmacologia Clinica Antitumorale dell'Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano. E' membro del Pharmacology and Molecular Mechanisms Group dell'EORTC (Organizzazione Europea di Ricerca e il Trattamento del Cancro) dal 1988 ad oggi.

I campi di maggior interesse dove svolge l'attività di ricerca sono:

- a) Farmacologia Clinica, studi di Fase I e II di nuovi farmaci
- b) Analisi di farmaci, studi di farmacocinetica e di farmacodinamica
- c) Messa a punto di metodiche innovative per la misura di farmaci antitumorali
- d) Studi clinici in GCP e GLP

e) Farmacocinetica, tossicocinetica e studi metabolici di nuovi farmaci in modelli animali

f) Studi di interazione farmacocinetica tra farmaci

E' autore o coautore di oltre 90 pubblicazioni scientifiche su argomenti di chemioterapia antitumorale clinica e preclinica.

Principali pubblicazioni

- Sala F., Bagnati R., Livi V., Cereda R., D'Incalci M., Zucchetti M. Development and validation of a HPLC-MS/MS method for the determination of the novel inhibitor of angiogenesis E-3810 in human plasma and its application in a clinical pharmacokinetic study. *J Mass Spectrom.* 2011; 46: 1039-45.
- Sala F., Marangon E., Bagnati R., Livi V., Cereda R., D'Incalci M., Zucchetti M. Development and validation of a HPLC-MS/MS method for the determination of the novel proteasome inhibitor CEP-18770 in human plasma and its application in a clinical pharmacokinetic study. *J Mass Spectrom.* 2010; 45: 1309-15.
- Frapolli R., Zucchetti M., Sessa C., Marsoni SA., Viganò L., Locatelli A., Rulli E., Compagnoni A., Bello E., Pisano C., Carminati P., D'Incalci M. Clinical pharmacokinetics of the new oral camptothecin gimatecan: the intra-patients variability is related to α 1-acid glycoprotein plasma levels. 2010, 66:635-41.
- Sala F., Zucchetti M., Bagnati R., D'Incalci M., Pace S., Capocasa F., Marangon E. Development and validation of a HPLC-MS/MS method for the determination of ST1926, a novel oral antitumor agent, adamantyl retinoid derivative, in human plasma of patients participating in a phase I study. *J Chromatogr B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2009; 31: 18-26.
- Gambacorti-Passerini CB, Tornaghi L, Marangon E, Franceschino A, Pogliani EM, D'Incalci M, Zucchetti M. Imatinib concentrations in human milk *Blood.* 2007 Feb 15;109(4):1790.
- Marangon E, Sala F, Caffo O, Galligioni E, D'Incalci M, Zucchetti M. Simultaneous determination of gemcitabine and its main metabolite, dFdU, in plasma of patients with advanced non-small-cell lung cancer by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom.* 2008 Feb;43(2):216-23.

ATTIVITA' DEL DIPARTIMENTO

Il Dipartimento di Oncologia è formato da tre laboratori sperimentali preclinici (Laboratorio di Farmacologia Antitumorale, Laboratorio di Farmacologia Molecolare e Laboratorio di Biologia e Terapia delle Metastasi) e da quattro laboratori indirizzati a studi di tipo clinico (Laboratorio di Metodologia per la Ricerca Biomedica, Laboratorio di Sperimentazioni Cliniche, Laboratorio di Ricerca Translazionale e di Outcome in Oncologia e Laboratorio di Ricerca sul Coinvolgimento dei Cittadini in Sanità). Ospita inoltre il Coordinamento di due network di ospedali che conducono ricerche cliniche nei tumori ginecologici (MaNGO: Mario Negri Gynecologic&Oncology) e nel dolore associato a cancro (CPOR-SG: Cancer Pain Outcome Research Study Group) e un Centro di Ricerche e Studi sul Dolore da Cancro (CERP:Center for the Evaluation and Research on Pain).

In alcuni casi i progetti di ricerca sono stati attuati unicamente da singoli laboratori o unità di ricerca, in altri casi sono attuati attraverso la collaborazione tra diversi laboratori dello stesso dipartimento, di altri dipartimenti o di gruppi esterni all'Istituto (vedi collaborazioni nazionali e internazionali).

Le aree di ricerca dei laboratori preclinici riguardano la scoperta, lo studio e lo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali e antimetastatici e nuove combinazioni tra farmaci, lo studio della biologia dei tumori indirizzati non soltanto per acquisire nuove conoscenze scientifiche, ma soprattutto come base per approcci terapeutici più selettivi e per identificare e validare modelli sperimentali adatti per scoprire e studiare farmaci o modalità terapeutiche innovative.

Lo sviluppo clinico dei nuovi farmaci, conta sia sulla forte collaborazione alle attività del SENDO (South Europe New Drugs Organization) sia sugli studi condotti dal Laboratorio di Farmacologia Antitumorale, dal Laboratorio di Farmacologia Molecolare e dal Laboratorio di Biologia e Terapia delle Metastasi. Il Laboratorio di Metodologia per la Ricerca Biomedica, il Laboratorio di Sperimentazioni Cliniche, il Laboratorio di Ricerca Translazionale e di Outcome in Oncologia e il Laboratorio di Ricerca sul Coinvolgimento dei Cittadini in Sanità sono coinvolti nella valutazione degli effetti delle nuove terapie attraverso studi di fase I/II e di fase III comparativa e in studi di efficacia che sono condotti da tutti i laboratori del Dipartimento che si occupano di ricerca clinica. A livello della Ricerca degli Outcome (Outcome Research), poiché questa implica l'attivazione di studi per conoscere i risultati finali di particolari pratiche sanitarie e di interventi nella pratica clinica, parecchi studi osservazionali e di esito sono stati condotti in collaborazione con Istituzioni sanitarie regionali e nazionali nonché con Società Scientifiche. A livello preclinico e clinico sono stati condotti studi su differenti neoplasie umane, tuttavia la maggior parte delle attività è stata riservata agli studi sui tumori ovarici e più recentemente sui sarcomi delle parti molli.

PRINCIPALI RISULTATI

Trabectedina a concentrazioni nanomolari altera i meccanismi di regolazione della trascrizione. Inoltre, cellule con difetti di riparazione per ricombinazione omologa (es. mutazioni BRCA1 o BRCA2) sono ipersensibili al farmaco.

La selettività d'azione di trabectedina nel liposarcoma mixoide avviene attraverso la modulazione della trascrizione di geni coinvolti nel differenziamento adipocitario. Il meccanismo molecolare sembra essere quello di uno spiazzamento della proteina chimerica FUS-CHOP da promoter target di geni coinvolti nel differenziamento adipocitario.

L'analisi integrata del profilo di espressione genica, di microRNA (miRNA) e di proteine ha contribuito a dissezionare il quadro molecolare che in una linea cellulare di mixoide liposarcoma conferisce resistenza alla trabectedina.

Trabectedina modula la trascrizione di geni coinvolti in meccanismi pro-infiammatori, potenzialmente rilevanti per la crescita tumorale e inibisce la produzione di citochine e chemochine di macrofagi che infiltrano i tumori.

Sono stati ottenuti nuovi modelli sperimentali di sarcomi potenzialmente utili per studiare nuovi farmaci.

Elaborazione e uso di modelli matematici della crescita tumorale e del trattamento antitumorale per l'interpretazione dei dati sperimentali e la gestione della complessità dei fenomeni biologici coinvolti.

Derivazione della relazione teorica tra i fenomeni di proliferazione, quiescenza e "cell loss", che regolano la crescita dei tumori.

Mediante analisi di espressione genica, è possibile classificare le pazienti con tumore ovarico in stadio precoce in modo preciso rispetto all'istotipo, al grado di differenziazione e al rischio di recidiva della malattia. L'analisi dei profili di espressione dei miRNA in due casistiche indipendenti di tumori epiteliali dell'ovaio, stadio I, ha dimostrato che alterazioni nei livelli di espressione di alcuni miRNA, tra cui miR-200c, sono associati con la prognosi e in particolar modo con la sopravvivenza.

Un fattore trascrizionale embrionale, ZIC2, è stato visto overespresso nelle forme maligne di carcinoma dell'ovaio rispetto alle forme benigne. La sua overespressione correla con una prognosi peggiore negli stadi I.

Pazienti con carcinoma ovarico a seconda dello stadio del tumore e della risposta farmacologica, esprimono diversi livelli di geni coinvolti nella riparazione del DNA.

In collaborazione con l'Ospedale San Gerardo di Monza, Reparto di Ginecologia, abbiamo isolato una serie di culture cellulari tumorali che presentano le caratteristiche di cellule inizianti il tumore dell'ovaio ("tumor initiating cells" o "ovarian cancer stem cells"). La caratterizzazione farmacologica e fenotipica delle stesse ci sarà di grande aiuto nell'individuare possibili target farmacologici presenti in queste cellule che possono essere selettivamente colpiti.

Da uno screening di una libreria di siRNA, è stato identificato un gene (wee1) in letalità sintetica con chk1. La simultanea inibizione di chk1 e wee1 riduce drasticamente la crescita tumorale in vitro di una serie di linee cellulari tumorali umane ma non di cellule normali. Questi dati hanno una grossa implicazione clinica.

L'utilizzo di inibitori del pathway PI3K/akt/mTOR mediante molecole che agiscono in siti differenti dello stesso target produce un significativo effetto antiproliferativo delle cellule tumorali, inibendo selettivamente la traduzione di proteine coinvolte nella crescita cellulare.

Mutazioni a carico del gene K-RAS hanno un impatto differente sulla risposta al trattamento farmacologico a seconda che l'aminoacido glicina (presente nella proteina normale) sia sostituito da valina, cisteina o acido aspartico.

L'utilizzo di piccole molecole in grado di inibire selettivamente il recettore c-Met riduce significativamente la crescita di metastasi ossee derivate da tumore mammario umano in animali immunodeficienti.

Sono stati identificati geni differentemente espressi dalle cellule endoteliali isolate dai tumori rispetto alle cellule endoteliali dei tessuti sani. Abbiamo dimostrato che la proteina RGS5, un regolatore del segnale della proteina-G, è espressa dalla vascolatura del carcinoma ovarico ma non nelle ovaie e la sua espressione è favorita da fattori pro-angiogenici.

Il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) che viene rilasciato dalle cellule tumorali modifica l'espressione genica del microambiente tumorale (stroma). L'espressione della proteina RGS5 è elevata nello stroma (endotelio vascolare) di modelli di tumori sperimentali che producono alti livelli di VEGF.

In modelli di carcinoma epiteliale ovarico derivato da pazienti il bevacizumab combinato con la chemioterapia influenza la progressione tumorale e somministrato in un regime di mantenimento migliora la sopravvivenza, inibendo la disseminazione metastatica e riducendo la formazione di ascite.

Il paclitaxel, modificando lo stroma del tumore, favorisce la distribuzione e l'efficacia terapeutica dell'immunocitochina F8-IL2 nei melanomi metastatici positivi per la fibronectina EDA riconosciuta dall'anticorpo F8.

I livelli di VEGF di tipo C solubile (il principale mediatore della linfoangiogenesi) nel plasma e nell'ascite correlano con la progressione e l'invasione del carcinoma ovarico: sono in corso studi preclinici per valutare le proprietà antitumorali e anti-metastatiche di inibitori selettivi dei segnali mediati da VEGF/VEGFRs.

È stato identificato e caratterizzato un nuovo dominio antiangiogenico della trombospondina (un inibitore fisiologico dell'angiogenesi) che lega il fattore angiogenico FGF-2. Piccole molecole, mimetiche di questo dominio, sono state identificate e sono studiate come possibili inibitori dell'angiogenesi.

L'analisi spettrometrica di massa da perfusioni di tessuti, in vivo, ha permesso di identificare un pannello di proteine preferenzialmente espresse a livello delle metastasi epatiche, quali potenziali bersagli per terapie selettive.

Studi preclinici di farmacocinetica e farmacodinamica hanno fornito il razionale biologico e farmacologico per ottimizzare gli schemi di trattamento della combinazione con chemioterapici e inibitori dell'angiogenesi per la terapia dei tumori.

La risposta al trattamento chemioterapico è un buon indicatore surrogato della sopravvivenza in pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato.

La chemioterapia adiuvante con lo schema di Vindesina, Mitomicina C e Cisplatino (MVP) nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non ha prodotto un miglioramento della sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia.

Il progetto PartecipaSalute (www.partecipasalute.it) ha un carattere innovativo nel panorama della ricerca di settore in Italia; il sito del progetto – rispetto ai siti italiani di salute – introduce, e sviluppa con strumenti ad hoc, il trasferimento di informazioni in modo attivo.

Lo studio ILIADE III è stato analizzato, in una sorta di meta-analisi prospettica, con uno studio simile promosso dal gruppo di onco-ginecologia scandinavo NSGO. Entrambi questi studi, infatti, avevano valutato se l'associazione di radio e chemio terapia rispetto alla sola radioterapia consentisse un miglior controllo del carcinoma dell'endometrio. In questa analisi congiunta, l'approccio terapeutico combinato ha dimostrato di migliorare in maniera significativa l'intervallo libero da malattia con una tendenza molto prossima alla significatività statistica anche per quanto riguarda la sopravvivenza globale.

Valutazione sulla quantità e qualità delle evidenze disponibili sul tema della epidemiologia del dolore, sue caratteristiche e efficacia della terapia analgesica di tipo farmacologico. Due revisioni sistematiche hanno permesso di documentare la prevalenza del fenomeno dell'under-treatment (media pesata del 43%) e la scarsa qualità delle evidenze derivate dai RCT, soprattutto per alcuni farmaci somministrati per via transdermica

(buprenorfina). Una ulteriore revisione sugli studi che hanno valutato la frequenza (prevalenza) di dolore incidente (breakthrough pain) è in corso di pubblicazione e documenta la estrema variabilità della frequenza di questo fenomeno negli studi clinici pubblicati, permette di stimarne la frequenza media e identifica i fattori che ne modulano la prevalenza.

La valutazione dell'epidemiologia del dolore cronico nei pazienti con cancro, associata alla descrizione dei profili di trattamento analgesico e alla qualità della cura fornita. Una analisi cross-sectional sui dati ricavati da studio condotto su tutto l'ambito nazionale da 110 centri in 1801 casi ha dimostrato che una quota non trascurabile di pazienti (fino al 40%) arriva alla osservazione dei centri specializzati di oncologia, palliazione e terapia del dolore in sostanziale under-treatment, soprattutto per un non ottimale utilizzo di morfina o farmaci oppiacei. L'andamento dell'analgesia ottenuta e di alcuni aspetti della qualità della vita nei pazienti con cancro e dolore. Un'osservazione fino a 3 mesi della coorte longitudinale (1461) ha permesso di raccogliere fondamentali osservazioni sulla evoluzione di molti endpoint analgesici e palliativi e di identificare la proporzione di soggetti che non rispondono in modo soddisfacente alla terapia analgesica (non-responders: 25-30%). Inoltre è stato possibile documentare che i diversi farmaci analgesici utilizzati sono stati in grado di garantire una sostanziale equi-analgesia, a fronte però di un diverso utilizzo (dosaggio e utilizzo di switch). Un'analisi ulteriore, in corso di pubblicazione, ha permesso di confrontare la effectiveness (efficacia nella pratica) di due diverse strategie analgesiche (farmaci orali vs farmaci transdermici), utilizzando una innovativa metodologia statistica (il Propensity Score) per minimizzare i bias dovuti alla mancanza di randomizzazione. Queste prime evidenze derivate dallo studio osservazionale e dall'analisi comparativa di effectiveness, hanno permesso il lancio di uno studio prospettico e randomizzato che confronta formalmente 4 diverse strategie analgesiche.

Uno studio prospettico, condotto con la collaborazione di un gruppo di Medici di medicina generale, ha permesso l'identificazione della presenza di alcuni determinanti di tipo sociale, classificabili come fattori correlati alla vulnerabilità sociale, che sono associati al mancato utilizzo di prestazioni sanitarie nell'area della prevenzione secondaria. Attualmente sono in corso ulteriori analisi per valutare possibili associazioni tra alcuni determinanti sociali e la mancata esecuzione di programmi di prevenzione secondaria.

Uno studio randomizzato di fase III sul ruolo della linfadenectomia sistematica nel carcinoma dell'endometrio in stadio precoce ha dimostrato che questo approccio chirurgico non ha un impatto significativo sulla sopravvivenza delle pazienti. Le complicazioni associate alla linfadenectomia potranno così essere risparmiate a molte pazienti con questa neoplasia. Lo studio è giunto a conclusioni simili a quello condotto sulle pazienti con carcinoma dell'endometrio.

Uno studio randomizzato di fase III ha dimostrato che, nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio, un intervento chirurgico più aggressivo (isterectomia radicale) non comporta un guadagno in termini di sopravvivenza e tempo libero da recidiva rispetto ad un intervento meno radicale (isterectomia standard). Lo studio è stato eseguito su un campione di 520 donne, seguite per una mediana di oltre 5 anni.

L'attività di formazione e informazione svolta con le associazioni di cittadini & pazienti attraverso il progetto PartecipaSalute ha portato alla definizione di un percorso di formazione orientato a cittadini e pazienti, disponibile per essere attivato in collaborazione con istituzioni, associazioni e gruppi di volontariato.

COLLABORAZIONI NAZIONALI

Agenzia Sanitaria Regionale (ASR), Bologna
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma
Alleanza Contro il Tumore Ovarico (ACTO)
Associazione Donne Operate Carcinoma Mammario ADOCM Crisalide, Rimini
Associazione Serena a Palermo, Palermo
Associazione Acto, Milano
Azienda Sanitaria Locale, Rimini
Azienda Sanitaria Locale, Vercelli

Assessorato Sanità, Regione Emilia Romagna
Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)
Associazione Italiana di Ematologia Pediatrica (AIEOP)
Azienda Sanitaria Unica Regionale, Regione Marche
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia Arcispedale S. Maria Nuova
Azienda Ospedaliera San Gerardo, Università Milano-Bicocca, Monza
Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (IRCCS)
Centro Ricerche Bracco-Bracco Imaging Spa, Colleretto Giacosa (TO)
CNPDS, Centro Nazionale per la prevenzione e Difesa Sociale, Milano
CNR IGBE, Pavia
CNR, Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare, Milano
CNR, Istituto per lo Studio delle Macromolecole, Milano
Cochrane Collaboration
ENEA Centro Ricerche, Unità di Tossicologia e Scienze Biomediche, Roma
Europa Donna Italia, Milano
Fondazione Attilia Pofferi, Pistoia
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT), Milano
Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM), Milano
Fondazione Nerina e Mario Mattioli Onlus, Milano
Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia
Fondazione SmithKline (FSK), Milano
Fondo Edo Tempia, Laboratorio di Bioinformatica e Farmacogenomica, Biella
I.A.S.I., Roma
Istituti Ospitalieri di Cremona
Istituto Clinico Humanitas, Rozzano MI
Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma
Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna
Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale (IEOS), CNR, Napoli
Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano
Istituto di Fisica, Politecnico di Milano
Istituto di Genetica Molecolare CNR, Sezione di Istochimica e Citometria, Pavia
Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST), Genova
Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli
Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano
Istituto Regina Elena, Roma
Istituto Superiore di Sanità
Istituto Toscano Tumori, Firenze
Laboratorio Cell factory, Policlinico di Milano
LNCIB- Area Science Park & Dipartimento Scienze della Vita, Università di Trieste
Nerviano Medical Sciences Oncology
Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano
Ospedale San Matteo, Pavia
Ospedale Santa Chiara, Trento
Rete Oncologica Lombarda (ROL), Milano
Spedali Civili di Brescia
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Università di Bari
Università di Brescia
Università di Catania
Università di Chieti
Università degli Studi di Ferrara
Università di Milano
Università di Modena e Reggio Emilia
Università di Monza

Università degli Studi di Napoli
Università di Pavia
Università di Padova
Università di Siena
Università di Torino
Università “La Sapienza”, Roma
Zadig, Agenzia di Giornalismo Scientifico, Milano

COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI

ADAMANT Consortium, IP 7th FP, EC
ARCAGY (Association de Recherche sur les Cancers Gynécologiques), Francia
Barts and The London School of Medicine & Dentistry , Londra, Gran Bretagna
Breakthrough Breast Cancer Center, Institute of Cancer Research, Londra, Gran Bretagna
Cancer Biomarkers and Prevention Group, University of Leicester, Gran Bretagna
Cancer Research UK, Londra, Gran Bretagna
Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA
EORTC, Bruxelles, Belgio
European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Londra, Gran Bretagna
European Association for Palliative Care (EAPC)
European Network of Gynaecological Oncology Trials groups (ENGOT)Eusoma – (European Society of Breast Cancer Specialist) Firenze, Italy
Executive Board of GCI (Gynecologic Cancer Intergroup)
Frontier science & technology Research Foundation Southern Europe (FSE)
Genome Institute of Singapore (GIS), Singapore
German Cancer Research Center, Division of Toxicology and Cancer Risk Factors, Heidelberg, Germania
Goteborg University, Lundberg Laboratory for Cancer Research, Goteborg, Svezia
Gynecologic Cancer Intergroup (GCI)
Helios Klinikum Erfurt GmbH, Institute of Pathology, Germania
Institute of Pathology, Friedrich Schiller University, Jena, Germania
Institut Villejeouf, Paris
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana
Johns Hopkins University, USA
Ludwig Institute for Cancer Research, Londra, Gran Bretagna
Ludwig-Maximilians-Universität München
National Cancer Center, Singapore
Stony Brook University, New York, USA
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, USA
MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA
Memorial Sloan Kettering, New York, USA
MRC, Londra, Gran Bretagna
National Cancer Institute (NCI), Bethesda and Frederick, MD, USA
Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Svizzera
Paterson Institute for Cancer Research, Manchester, Gran Bretagna
Southern Europe New Drug Organization (SENDO), Milano, Italia
Swiss Federal Institute of Technology, Zurigo, Svizzera
The Sackler Institute, University College Londra, Gran Bretagna
Tumor Biology and Metastasis Institute of Cancer Research, Sutton, Gran Bretagna
University College, London Medical School, Londra, Gran Bretagna
University of Birmingham, Gran Bretagna
University of Cincinnati, USA
University of Crete Medical School, Greece
University of Newcastle, Gran Bretagna
University of Pau, Francia

University of Ulm, Germania
University of Wisconsin, Madison, WI, USA
Kyoto University, Giappone
Weizmann Institute of Science, Israele

PRESENZA IN COMITATI EDITORIALI

American Journal of Cancer Research (Maurizio D'Incalci, Massimo Broggin, Giovanna Damia))
Attualità in Senologia (Paola Mosconi)
British Journal of Cancer (Maurizio D'Incalci)
Chemotherapy (Maurizio D'Incalci)
Clinical Experimental Metastasis (Raffaella Giavazzi)
Current Opinion in Oncologic, Endocrine and Metabolic Drugs (Maurizio D'Incalci)
Current Cancer Therapy Reviews (Raffaella Giavazzi, Giulia Taraboletti)
European Journal of Cancer (Maurizio D'Incalci, Giovanna Damia, Raffaella Giavazzi, Massimo Broggin e Giulia Taraboletti)
Frontiers in Cancer Genetics (Massimo Broggin)
Frontiers in Pharmacology (Maurizio D'Incalci)
Health and Quality of Life Outcomes (Giovanni Apolone, Paola Mosconi)
International Journal of Biological Markers (Raffaella Giavazzi)
International Journal for Quality in Health Care (Giovanni Apolone)
Journal of Ambulatory Care and Management (Giovanni Apolone)
Journal of B.U.ON. (Maurizio D'Incalci)
Journal of Cancer Microenvironment (Raffaella Giavazzi)
Journal of Chemotherapy (Raffaella Giavazzi)
Journal of Medicine and the Person (Giovanni Apolone)
Journal of Preventive Medicine and Hygiene (Giovanni Apolone)
Molecular Cancer Therapeutics (Maurizio D'Incalci)
Oncology Research (Maurizio D'Incalci)
TheScientificWorldJournal, (Maurizio D'Incalci, Giulia Taraboletti)
Tumori (Maurizio D'Incalci, Raffaella Giavazzi)
www.PartecipaSalute.it (Paola Mosconi)
www.fondazionemattioli.it (Maurizio D'Incalci)

ATTIVITA' DI REVISIONE

Acta Orthopaedica, American Journal of Pathology, Annals of Hematology, Annals of Oncology, Anti-cancer Drugs, Biochemical Pharmacology, BioMed Central Editorial, British Journal of Cancer, British Journal of Pharmacology, British Medical Journal, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Cancer Detection and Prevention, Cancer Letters, Cancer Research, Carcinogenesis, Chemico-Biological Interactions, Clinical & Experimental Metastasis, Clinical Cancer Research, Cytometry, European Journal of Cancer, European Journal of Immunology, European Journal of Neurology, Faseb Journal, Gynecologic Oncology, Health and Quality of Life Outcomes, Health Expectations, Intensive Care Medicine, International Journal of Biological Markers, International Journal of Cancer, International Journal of Gynecological Cancer, International Journal for Quality in Health Care, Investigational New Drugs, Journal of Ambulatory Care and Management, Journal of Biological Chemistry, Journal of Biological Markers, Journal of Cell Biochemistry, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Journal of Chemotherapy, Journal of Clinical Oncology, Journal of Experimental Therapeutics and Oncology, Journal of Medicinal Chemistry, Journal of Medicine and the Person, Journal of the National Cancer Institute, Journal of Neurology, Journal of Nucleic Acids, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Journal of the National Cancer Institute, Leukemia, Molecular Cancer Therapeutics, Molecular Medicine, Nature Biotechnology, Nature Reviews, Oncology Research, PharmacoEconomics, PLoS ONE, Psycho-Oncology, Programma di Ricerca Regione

Università Regione Emilia Romagna, Quality of Life Research, Science, The Patient: patient-centered outcomes research, TheScientificWorldJournal, Tumori, ZEG Centre for Epidemiology & Health Research.

PRESENZA IN COMMISSIONI NAZIONALI E INTERNAZIONALI

Comitato Etico Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, PN
Comitato Etico Ente Ospedaliero San Paolo, Milano
Comitato Etico Fondazione CNAO - Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Pavia
Comitato Etico Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT), Milano
Comitato Etico Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, MI
Comitato Etico Istituto Europeo di Oncologia, Milano
Comitato Etico Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano
Comitato Etico Istituto Scientifico Eugenio Medea, Bosisio Parini, LC
Comitato Etico Ospedale San Gerardo, Monza, MI
Comitato Etico Ospedale Sant'Anna, Como
Comitato Etico Ospedale della Valtellina e Valchiavenna, Sondrio
Comitato Etico IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milano
Comitato Etico Azienda USL di Bologna
Comitato Scientifico, Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica, Monza, MI
Comitato Scientifico, Fondazione Buzzi Unicem Onlus
Comitato Strategico e di Studio per la Leucemia Linfoblastica Acuta (CSS - LLA)
Comitato Tecnico-Scientifico, Alleanza Contro il Tumore Ovarico (ACTO), Milano
Comitato Tecnico-Scientifico, Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, Milano
Comitato Scientifico, Fondazione Pezcoller, Trento
Consiglio Direttivo, Società Italiana di Cancerologia (SIC)
Consiglio Direttivo, Società Italiana di Citometria (GIC)
Consiglio Direttivo Areas- Centro Cochrane Italiano (CCI), Milano
Consiglio Direttivo Fondazione Nerina e Mario Mattioli Onlus
Fondazione Attilia Pofferi, Pistoia
National Advisory Board 8th World Congress of Psycho-Oncology
Developmental Therapeutics Program, National Cancer Institute (NCI)
Decision Network and Executive Committee, South Europe New Drug Organization (SENDO)
Executive Committee, European Association for Cancer Research (EACR)
Pezcoller Foundation-EACR Award
NHS R&D National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Gran Bretagna
University Medical School of Siena

ORGANIZZAZIONE DI EVENTI

Percorso di formazione: Orientarsi in salute e sanità. Il caso dello screening mammografico. Palermo, 11 maggio 2011.

Meeting: Meeting "MicroRNA e angiogenesi in oncologia ginecologica" e 8° Assemblea MaNGO. Milano, 1-2 luglio 2011

Convegno: Terapia ormonale post-menopausale e informazione alle donne: risultati di un percorso di ricerca. Roma, 7 ottobre 2011.

PRESENTAZIONI A CONGRESSI ED EVENTI

Conferenza: III International Conference in Memory of Judah Folkman - Update on angiogenesis: translational research. Roma, 13-14 gennaio 2011.
“The development of angiogenesis inhibitors”

Workshop: Il rapporto tra paziente e personale sanitario, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 20 gennaio 2011.
“Empowerment dei pazienti e dei cittadini nelle attività di Governo Clinico”

Convegno: Drug development and early clinical trials in oncology. Pavia, 25 gennaio 2011.
“Early clinical trials and pre-clinical studies”

Convegno: SIF Farmaci a brevetto scaduto: i problemi aperti e le soluzioni proposte. Milano, 4 febbraio 2011.
“Gli studi clinici per la validazione dei biosimilari: luci ed ombre”

Workshop: La sicurezza dei pazienti, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 18 febbraio 2011.
“Il punto di vista dei cittadini”

Convegno: Tutta cuore e cervello: curare, curarsi, prendersi cura: la malattia di Alzheimer e le malattie rare. Milano, 4 marzo 2011.
“Informazione e consapevolezza nelle scelte di salute”

Workshop: Valutazione lettere di intenti, Ausl. Bologna, 22 marzo 2011.
“Programma di ricerca Regione-Università 2010-2012.
Area 2 “Ricerca per il governo clinico”

Convegno: SICP Lombardia. Milano, 25 marzo 2011
“Oppioidi: vecchie e nuove formulazioni”

Corso Master: AOs Careggi Firenze. Minimaster di Metodologia e statistica. Firenze 30-31 marzo 2011.
“Disegnare uno studio clinico per testare un biomarker”

Corso: Recidiva del carcinoma dell’ovaio, sarcomi uterini. Standard terapeutici e nuove prospettive. Torino, 1 aprile 2011.
“I nuovi farmaci: basi molecolari e modalità di impiego”

Convegno: Vaccinazione HPV: percezioni e convinzioni intorno al virus del papilloma umano. Fondazione Pofferi, Pistoia, 2 aprile 2011.
“La comunicazione agli utenti sulla vaccinazione verso il Papillomavirus”

Meeting: 102th AACR Annual Meeting. Orlando (USA), Aprile 2-6, 2011.
“PTX-008, a dual inhibitor of angiogenesis and tumor cell proliferation, potentiates the antineoplastic activity of targeted therapies in human tumor models.”
“PTX-008 antiproliferative effects in cancer cells are mediated through galectin-1 inhibition and MAPK-dependent G2/M cell cycle arrest”
“Combinations of chemotherapy with bevacizumab in a xenograft models of human ovarian carcinoma”

Convegno: Incontrarsi 2011, Palermo, 6 aprile 2011.
“Il coinvolgimento dei pazienti e dei cittadini nelle scelte sanitarie”

Convegno: Sclerosi multipla ed insufficienza venosa cronica cerebro-spinale: stato dell’arte su diagnosi e trattamento, Perugia, 12 aprile 2011.
“Malattia e salute, per una gestione partecipativa”

Tavola rotonda: Convegno Aggiornamenti neoplasie ginecologiche, Padova, 30 aprile 2011.
“Ottimizzazione delle informazioni alla paziente“

Convegno: Tempo e Vita: le cure palliative oggi, Verona 6 maggio 2011.
“Misurare il dolore nella ricerca e nella clinica”

Corso: Tumori recidivanti dell’ovaio, avanzati della mammella e sarcomi uterini. Roma, 10-11 maggio 2011.
“Attività della trabectedina nei tumori dell’ovaio”

VI percorso di formazione PartecipaSalute: Orientarsi in salute e sanità, Palermo, 11 maggio 2011.
“Il metodo della ricerca clinica: dalle fasi degli studi alle revisioni sistematiche“

Convegno Nazionale GISMa 2011, Palermo, 12 maggio 2011.
“L’Italia divisa dagli screening: riflessione congiunta tra professionisti, associazioni e cittadini“

Convegno: AIOM regionale. Targeted therapy in oncologia: quando il futuro è già passato. Milano, 13 maggio 2011.
“Metodologia Clinica e disegno degli studi nell’era delle targeted therapies”

Corso: New Drugs in Cancer Therapy. Roma, 13 maggio 2011.
“Marine drugs: from trabectedin to eribulin”.

10° Corso di formazione avanzata: Ricerca traslazionale in ematologia/oncologia. Lardirago (PV), 16-20 maggio 2011.
“Ricerca traslazionale e farmacologia”

Corso: 4th Course of *in vivo* Preclinical Assays in Cancer Therapy. Parigi, 18-20 maggio 2011.
“Testing anti-angiogenesis drugs in vivo”

Congresso: 12° Congresso EAPC (European Association of Palliative Care), Lisbona 18-21 maggio 2011.
“An exploration analysis on the effectiveness of four strong opioids in patients with cancer pain”.

Congresso: MS Society’s congress, Roma, 21- 29 maggio 2011.
“IN-DEEP Integrating and Deriving Evidence, Experiences and Preferences: developing research-based health information applicable to decision making and self-management by people with multiple sclerosis”

2° corso di perfezionamento: Formazione clinica, comunicazione e management in cardiologia. Milano, 23 maggio 2011.
“Valutazione della qualità della vita. Informare i pazienti: dal modello paternalistico al decision-making. Impatto dell’informazione e della buona comunicazione“

I Congresso Nazionale Oncologia di Genere, Padova, 27 maggio 2011.
“Sperimentazioni cliniche: diversità di genere? “

Convegno: The Consortium of Multiple Sclerosis Centres (CMSC) Annual Meeting, Montreal, Canada, 1-4 giugno 2011.
“The internet and treatment information-seeking by people with MS”

Convegno: AIOM Il significato dell’innovazione in Oncologia. Milano 17 giugno 2011
“I parametri di efficacia e gli end-point surrogati: aspetti metodologici”

Convegno: Gruppo Sarcomi. Dieci anni dalla terapia molecolare nei GIST in Italia: La complessità del cross-talking multidisciplinare. Bologna, 23 giugno 2011.
“L’impatto metodologico”

Conferenza: HEPS 2011 International Conference on Healthcare Systems, Ergonomics and Patient Safety, Oviedo, Spagna, giugno 2011.

“PartecipaSalute: a research project and a training program tailored on consumers and patients”.

Corso residenziale: Integrazioni terapeutiche in oncologia ginecologica: tra esigenze cliniche e farmaco-economia. Venezia Mestre, 24-25 giugno 2011.

“Sarcomi dell’utero: dalla biologia alla clinica”

Corso residenziale: La risposta tumorale alle target therapy nei tumori solidi. Milano, 27-28 giugno 2011.

“Biomarcatori”

Convegno: Convegno Nazionale di NMR. Parma, settembre 2011.

“NMR-based interaction studies on the fibroblast growth factor-2 and new derived antiangiogenic compounds”.

ESGO Patient Seminar, Milano, 11 settembre 2011.

“From patient literacy to advocacy”

I Conferenza Nazionale sul Governo Clinico, ISS, Roma, 15 settembre 2011.

“Informazione indipendente, comunicazione del cittadino e partecipazione del paziente”

Convegno Terapia ormonale post-menopausale e informazione alle donne: risultati di un percorso di ricerca, Roma, 7 ottobre 2011.

“Razionale e metodi della Conferenza di consenso”

“Analisi della stampa medico-divulgativa e di quella rivolta al grande pubblico”

XII Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica, Società Italiana di Igiene, Roma 12-15 ottobre 2011.

“Vaccinazione contro il virus HPV nel comune di Pistoia: conoscenza e attitudine alla prevenzione in un campione di ragazze diciottenni, loro madri e madri delle undici-dodicenni”

Corso: Le Cinque Giornate di Via La Masa: riflessioni ed approfondimenti sulla ricerca clinica no-profit in Italia. Istituto Mario Negri Milano, 13 ottobre 2011.

“Il coinvolgimento dei cittadini nella pianificazione di uno studio clinico”

Convegno: AIOM-AIRO: La multidisciplinarietà nell’era delle targeted therapies e della radioterapia ad intensità modulata. Milano 14 ottobre 2011.

“Tavola Rotonda: Aspetti metodologici – Nuovi endpoints & Livelli di evidenza”

Congresso AIDM, Salsomaggiore Terme, 15 ottobre 2011.

“Evidenza di efficacia degli screening”

Cochrane Colloquium 18-23 October 2011 Madrid, Spagna.

“Working with patients’ and citizens’ organizations”

19th Cochrane Colloquium, Madrid 19-22 ottobre 2011.

“Spreading Cochrane press releases to lay people and Italian journalists”

“Treatment information-seeking by people with multiple sclerosis in the Internet age: stage 1 finding of the IN-DEEP project”

Meeting: 53rd Annual Meeting of the Italian Cancer Society. Torino, 19-22 ottobre 2011.

“Antiangiogenic activity of thrombospondin-1 (TSP-1): characterization of tumor cells expressing its FGF-2-binding fragment”

“Development of novel small molecules mimicking thrombospondin-1 (TSP-1) antiangiogenic activity”

Corso: European Master in Sustainable Regional Health Systems: Erasmus Mundus, Milano, 24 ottobre 2011.

“Promoting good information: how to involve citizens’ and patients’ organizations”

Convegno: People care: dalle malattie critiche alle prassi relazioni aziendali. Milano, 26 ottobre 2011.
“Incidenza e prevalenza delle patologie croniche sulla popolazione; trend demografici su malattia e lavoro”

Progress in MS Conference, Melbourne, 26-28 ottobre, 2011
“Providing evidence-based health information for people with MS: The IN-DEEP project update”

Convegno: XVIII Convegno Nazionale della SICP (Società Italiana Cure Palliative), Trieste 26-29 ottobre 2011.
“Dolore e Oppioidi”

Presentazione del libro: Le parole che cambiano, Associazione Noi e il Cancro-Volontà di Vivere, Padova, 27 ottobre 2011.
“L’importanza delle associazioni di pazienti in ambito oncologico”

Convegno: AOs Treviglio-Caravaggio. Come, quanto, quando a chi: talking out of the box. Treviglio, 28 ottobre 2011.
“Poco a tanti... o molto a pochi?”

Convegno: Grandangolo 2011 Innovazioni tecnologiche in sanità, Bologna, 28 ottobre 2011.
“L’Accademia dei cittadini: un nuovo modello di partecipazione nella valutazione della qualità della cura e della sicurezza dei pazienti”

Congresso: XIII Congresso Nazionale AIOM di Oncologia Medica. Bologna 5-7 Novembre 2011.
“Screening per il tumore del polmone: quali novità?”

Convegno: AIE Associazione Italiana Epidemiologia, Torino 7-9 novembre 2011.
“Vaccinazione contro il virus HPV nel comune di Pistoia: conoscenza e attitudine alla prevenzione in un campione di ragazze diciottenni”
“Vaccinazione contro il virus HPV nel comune di Pistoia: conoscenza e attitudine alla prevenzione in un campione di madri”

24° Convegno Annuale AICC: Struttura, modificazioni epigenetiche e meccanismi di riparo del DNA come bersaglio per terapie innovative antitumorali. Roma, 21-23 novembre 2011.
“Sviluppo preclinico e clinico di trabectedina, un esempio di ricerca traslazionale”

XII Convegno Nazionale SIPO, Brescia, 23 novembre 2011.
“La riabilitazione in Italia: lo stato dell’arte”

IX Convention d’autunno dei ricercatori in fibrosi cistica, Verona, 1-3 dicembre 2011.
“Cystic fibrosis: to screen or not to screen? Involving citizens’ jury in decision on carrier screening”

CONTRIBUTI E CONTRATTI

ABO Project SpA
Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio-Emilia
Azienda Sanitaria Locale, Reggio Emilia
Azienda Sanitaria Locale - Rimini
Azienda Sanitaria Unica Regionale - Marche
Agenzia Italiana del Farmaco
Angem SpA, Milano
AIRC Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro
ArQule USA
ASL Padova
ASL Provincia di Lodi

Astra Zeneca SpA
Astra Zeneca UK
AVAPO (Associazione Volontari Assistenza Pazienti Oncologici)
Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico- Milano
Azienda Sanitaria Locale, Rimini
Azienda Sanitaria Unica Regionale, Marche
Azienda Ospedaliera “Spedali Civili di Brescia”
Bracco Imaging SpA, Milan
Centro Cochrane Italiano
Chiesi Farmaceutici SpA
CIPOMO (Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri)
CNPDS, Centro Nazionale per la prevenzione e Difesa Sociale, Milano
CNR Consiglio Nazionale delle Ricerche
CNR-MIUR Ministero Istruzione Università e Ricerca
Compagnia di San Paolo
Dompé
Eli Lilly Italia SpA
EOS SpA
European Commission - 7th Framework Programme (ADAMANT)
FIRB-MIUR Fondo per gli Investimenti della Ricerca di Base-Ministero Istruzione Università e Ricerca
FIRC Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro
Fondazione Buzzi Unicem
Fondazione Cassa di Risparmio delle Province Lombarde
Fondazione Fibrosi Cistica
Fondazione Lilly
Fondazione Lu.V.I.
Fondazione Nerina e Mario Mattioli Onlus
FSE Frontier Southern Europe
GISCAD(Gruppo Italiano Studi di Carcinomi Apparato Digerente)
GlaxoSmithKline, Verona
Grunenthal Italia, Milano
Indena SpA
Institut de Recherche Pierre Fabre
Istituto Clinico Humanitas – Rozzano
Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Istituto Superiore di Sanità
Italfarmaco SpA
KemoTech Srl
Komen Italia Onlus
Lottomatica
Medac
Merck Sharp & Dome
Ministero della Salute
Novartis
Novartis Farma SpA
Oncoethyx
Optigenex Inc.
Pfizer Global Research and Development
Pfizer Italia
Pharma Mar, SA
Pharminox Ltd, UK
Policlinico di Padova / C.O.R.
Regione Emilia Romagna
Regione Lombardia
Regione Veneto
Regione Toscana

Roche SpA
Sanofi-Aventis Pharma
Sara Bet, Roma
SENDO-Tech Srl
SIA SpA
Sigma-Tau SpA
Università degli Studi di Padova
Università Federico II – Napoli (Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia molecolare e clinica)
Volontarimini - Associazione per lo Sviluppo del Volontariato della Provincia di Rimini

SELEZIONE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE (2011)

Della Vittoria Scarpati G, Falcetta F, Carlomagno C, Ubezio P, Marchini S, De Stefano A, Singh VK, D'Incalci M, De Placido S, Pepe S.
A Specific miRNA Signature Correlates with Complete Pathological Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 E-pub

Paroni G, Fratelli M, Gardini G, Bassano C, Flora M, Zanetti A, Guarnaccia V, Ubezio P, Centritto F, Terao M, Garattini E.
Synergistic antitumor activity of lapatinib and retinoids on a novel subtype of breast cancer with coamplification of ERBB2 and RARA.
Oncogene 2011 E-pub

Silini A, Ghilardi C, Figini S, Sangalli F, Fruscio R, Dahse R, Pedley RB, Giavazzi R, Bani MR
Regulator of G-protein signaling 5 (RGS5) protein: a novel marker of cancer vasculature elicited and sustained by the tumor's proangiogenic microenvironment
Cell Mol Life Sci Dec 1, 2011 E-pub

Mosconi P, Taricco M, Bergamini M, Bosisio Fazzi L, Colombo Cinzia, Patrucco V, Corti M, Giobbe D, Guerreschi M, Magnarella M R, Sallemi G
Family burden of severe brain injury: The Italian experience with families and volunteer associations
Patient 2011 4 : 55-65

Cinquini M, Banzi R, Liberati A, Moschetti I, Pecoraro V, Tagliabue L, Moja L
Speed of updating online evidence based point of care summaries: prospective cohort analysis
BMJ 2011 343 : d5856

Fuso L, Evangelista S, Pagano E, Piovano E, Perotto S, Mazzola S, Bertoldo E, La Porta M R, Rosmino C, Furbatto G, Abate S, Di Costanzo G, Trossarelli G, Baù M G, Carnino F, Gambaro G, Piantanida P, Alabiso O, Galletto L, Zavallone L, Rossi A, Barbero M, Tessa M, Katsaros D, Danese S, Brignolo P, Gorzegno G, Grillo R, Apolone G, Ciccone G
Variation in gynecological oncology follow-up practice: attributable to cancer centers or to patient characteristics? A Piedmont Regional Oncology Network Study
Tumori 2011 97 : 551-558

Greco M T, Corli O, Montanari M, Deandrea S, Zagonel V, Apolone G, CPOR SG Investigators
Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group
Clin J Pain 2011 27 : 9-18

Rivera R F, Mircoli L, Bonforte G, Torri V, Monteforte M, Stella A, Genovesi S
Dipyridamole stress echocardiography in diagnosis and prognosis of hemodialysis patients with asymptomatic coronary disease
Hemodial Int 2011 15 : 468-476

Ganzinelli M, Mariani P, Cattaneo D, Fossati R, Fruscio R, Corso S, Ricci F, Brogini M, Damia G
Expression of DNA repair genes in ovarian cancer samples: biological and clinical considerations
Eur J Cancer 2011 47 : 1086-1094

Sulaiman G M, Al Sammarrae K W, Ad'hiah A H, Zucchetti M, Frapolli R, Bello E, Erba E, D'Incalci M, Bagnati R

Chemical characterization of Iraqi propolis samples and assessing their antioxidant potentials
Food Chem Toxicol 2011 49 : 2415-2421

Colombo V, Lupi M, Falcetta F, Forestieri D, D'Incalci M, Ubezio P
Chemotherapeutic activity of silymarin combined with doxorubicin or paclitaxel in sensitive and multidrug-resistant colon cancer cells
Cancer Chemother Pharmacol 2011 67 : 369-379

Nardo G, Pozzi S, Pignataro M, Lauranzano E, Spano G, Garbelli S, Mantovani S, Marinou K, Papetti L, Monteforte M, Torri V, Paris L, Bazzoni G, Lunetta C, Corbo M, Mora G, Bendotti C, Bonetto V
Amyotrophic lateral sclerosis multiprotein biomarkers in peripheral blood mononuclear cells
PLoS One 2011 6 : e25545

Knudsen K A, Brunelli C, Kaasa S, Apolone G, Corli O, Montanari M, Fainsinger R, Aass N, Fayers P, Caraceni A, Klepstad P, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), European Pharmacogenetic Study (EPOS)
Which variables are associated with pain intensity and treatment response in advanced cancer patients? Implications for a future classification system for cancer pain
Eur J Pain 2011 15 : 320-327

Manzoni C, Colombo L, Bigini P, Diana V, Cagnotto A, Messa M, Lupi M, Bonetto V, Pignataro M, Airolidi C, Sironi E, Williams A, Salmona M
The molecular assembly of Amyloid A β controls its neurotoxicity and binding to cellular proteins
PLoS One 2011 6 : e24909

Pronzato P, Mustacchi G, De Matteis A, Di Costanzo F, Rulli E, Floriani I, Cazzaniga M E, NORA Study Group
Biological characteristics and medical treatment of breast cancer in young women. A featured population: Results from the NORA study
International Journal Breast Cancer 2011

Kaasa S, Apolone G, Klepstad P, Loge J H, Hjermstad M J, Corli O, Strasser F, Heiskanen T, Costantini M, Zagonel V, Gronvold M, Fainsinger R, Jensen M P, Farrar J, McQuay H, Rothrock N E, Cleary J, Sepulveda C, Deguines C, Caraceni A
Expert conference on cancer pain assessment and classification—the need for international consensus: working proposals on international standards
BMJ Supportive & Palliative Care 2011 1 : 281-287

Gori S, Greco M T, Catania C, Colombo C, Apolone G, Zagonel V, AIOM Group
A new informed consent form model for cancer patients: Preliminary results of a prospective study by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)
Patient Educ Couns 2011 E-pub

Garassino M C, Marabese M, Rusconi P, Rulli E, Farina G, Scanni A, Brogginini M
Different types of K-Ras mutations could affect drug sensitivity and tumour behaviour in non-small-cell lung cancer
Ann Oncol 2011 22 : 235-237

Bello E, Colella G, Scarlato V, Oliva P, Berndt A, Valbusa G, Serra S, D'Incalci M, Cavalletti E, Giavazzi R, Damia G, Camboni G
E-3810 is a potent dual inhibitor of VEGFR and FGFR that exerts antitumor activity in multiple preclinical models
Cancer Res 2011 71 : 1396-1405

Marchini S, Cavalieri D, Fruscio R, Calura E, Garavaglia D, Fuso Nerini I, Mangioni C, Cattoretti G, Clivio L, Beltrame L, Katsaros D, Scarampi L, Menato G, Perego P, Chiorino G, Buda A, Romualdi C, D'Incalci M
Association between miR-200c and the survival of patients with stage I epithelial ovarian cancer: a retrospective study of two independent tumour tissue collections
Lancet Oncol. 2011 Mar;12(3):273-85

Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, Moretti A, Manazza A, Damia G, Torri V, Muserra G, Farina G, Garassino M C, ORION Collaborative Group
Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis
Dig Liver Dis 2011 43 : 286-294

Casciani E, Masselli G, Di Nardo G, Polettini E, Bertini L, Oliva S, Floriani I, Cucchiara S, Gualdi G
MR enterography versus capsule endoscopy in paediatric patients with suspected Crohn's disease
Eur Radiol 2011 21 : 823-831

Garassino M C, Torri V, Michetti G, Lo Dico M, La Verde N, Aglione S, Mancuso A, Gallerani E, Galetta D, Martelli O, Collovà E, Fatigoni S, Ghidini A, Saggia C, Bareggi C, Rossi A, Farina G, Thatcher N, Blackhall F, Lorigan P, Califano R
Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with second-line chemotherapy: A multi-institutional retrospective analysis
Lung Cancer 2011 72 : 378-383

Mazzoletti M, Bortolin F, Brunelli L, Pastorelli R, Di Giandomenico S, Erba E, Ubezio P, Broggin M
Combination of PI3K/mTOR inhibitors: antitumor activity and molecular correlates
Cancer Res 2011 E-pub

Khan I A, Lupi M, Campbell L, Chappell S C, Brown M, Wiltshire M, Smith P J, Ubezio P, Errington R J
Interoperability of time series cytometric data: a cross platform approach for modeling tumor heterogeneity
Cytometry A 2011 79A : 214-226

Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D, Aglietta M, Lonardi S, Corsi D, Turci D, Beretta G D, Fornarini G, Dapretto E, Floriani I, Zaniboni A, GISCAD
Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial
Ann Oncol 2011 22 : 1236-1242

Goss C, Mosconi P, Renzi C, Deledda G
Participation of patients and citizens in healthcare decisions in Italy
Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2011 105 : 277-282

Canta A, Chiorazzi A, Carozzi V, Meregalli C, Oggioni N, Sala B, Crippa L, Avezza F, Forestieri D, Rotella G, Zucchetti M, Cavaletti G
In vivo comparative study of the cytotoxicity of a liposomal formulation of cisplatin (lipoplatin™)
Cancer Chemother Pharmacol 2011 68 : 1001-1008

Fruscio R, Garbi A, Parma G, Lissoni A A, Garavaglia D, Bonazzi C M, Dell'Anna T, Mangioni C, Milani R, Colombo N
Randomized phase III clinical trial evaluating weekly cisplatin for advanced epithelial ovarian cancer
J Natl Cancer Inst 2011 103 : 347-351

Rizzi F, Pizzuto M, Lodetti L, Corli O, Da Col D, Damiani M E, Mihali D, Piva L, Saita L, Vinci M, Bonaldi A, Milan Palliative Care Group Investigators
Quality for home palliative care: an Italian metropolitan multicentre JCI-certified model
BMJ Qual Saf Health Care 2011 20 : 592-598

Pinto C, Di Fabio F, Maiello E, Pini S, Latiano T, Aschele C, Garufi C, Bochicchio A, Rosati G, Aprile G, Giaquinta S, Torri V, Bardelli A, Gion M, Martoni A
Phase II study of panitumumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and concurrent radiotherapy as preoperative treatment in high-risk locally advanced rectal cancer patients (StarPan/STAR-02 Study)
Ann Oncol 2011 22 : 2424-2430

Naldini A, Morena E, Belotti D, Carraro F, Allavena P, Giavazzi R
Identification of thrombin-like activity in ovarian cancer associated ascites and modulation of multiple cytokine networks
Thromb Haemost 2011 106 : 705-711

Truccolo I, Bogliolo A, Ricci R, Giacomini M, Pivetti S, Russell-Edu W, De Lorenzo F, Della Seta M, Colombo Cinzia, Bufalino R, Bocchini G, Pierotti M, Lombardo C, De Paoli P
CIGNOweb.it
Tumori 2011 97 : 133-135

Ruffini F, Failla C M, Orecchia A, Bani M R, Dorio A S, Fortes C, Zambruno G, Graziani G, Giavazzi R, D'Atri S, Lacial P M
Expression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in cutaneous melanoma: role in tumour progression
Br J Dermatol 2011 164 : 1061-1070

Lovejoy K S, Serova M, Bieche I, Emami S, D'Incalci M, Broggin M, Erba E, Gespach C, Cvitkovic E, Faivre S, Raymond E, Lippard S J
Spectrum of cellular responses to pyriplatin, a monofunctional cationic antineoplastic platinum(II) compound, in human cancer cells
Mol Cancer Ther 2011 10 : 1709-1719

Zecchini S, Bombardelli L, Decio A, Bianchi M, Mazzarol G, Sanguineti F, Aletti G, Maddaluno L, Berezin V, Bock E, Casadio C, Viale G, Colombo N, Giavazzi R, Cavallaro U

The adhesion molecule NCAM promotes ovarian cancer progression via FGFR signalling

EMBO Mol Med 2011 3 : 480-494

Sala F, Bagnati R, Livi V, Cereda R, D'Incalci M, Zucchetti M

Development and validation of a high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of the novel proteasome angiogenesis inhibitor E-3810 in human plasma and its application in a clinical pharmacokinetic study

J Mass Spectrom 2011 46 : 1039-1045

Graziano F, Galluccio N, Lorenzini P, Ruzzo A, Canestrari E, D'Emidio S, Catalano V, Sisti V, Ligorio C, Andreoni F, Rulli E, Di Oto E, Fiorentini G, Zingaretti C, De Nictolis M, Cappuzzo F, Magnani M

Genetic activation of the MET pathway and prognosis of patients with high risk, radically-resected gastric cancer

J Clin Oncol 2011 E-pub

Farina G, Longo F, Martelli O, Pavese I, Mancuso A, Moscetti L, Labianca R, Bertolini A, Cortesi E, Farris A, Fagnani D, Locatelli M C, Valmadre G, Ardizzoia A, Tomirotti M, Rulli E, Garassino M C, Scanni A

Rationale for treatment and study design of TAILOR: a randomized phase III trial of second-line erlotinib versus docetaxel in the treatment of patients affected by advanced non-small-cell lung cancer with the absence of epidermal growth factor receptor mutations

Clin Lung Cancer 2011 12 : 138-141

Ludovini V, Floriani I, Pistola L, Minotti V, Meacci M, Chiari R, Garavaglia D, Tofanetti F R, Flacco A, Siggillino A, Baldelli E, Tonato M, Crino L

Association of cytidine deaminase and xeroderma pigmentosum group D polymorphisms with response, toxicity, and survival in cisplatin/gemcitabine-treated advanced non-small cell lung cancer patients

J Thorac Oncol 2011 6 : 2018-2026

Di Francesco A M, Ubezio P, Torella A R, Meco D, Pierri F, Barone G, Cusano G, Pisano C, D'Incalci M, Riccardi R

Enhanced cell cycle perturbation and apoptosis mediate the synergistic effects of ST1926 and ATRA in neuroblastoma preclinical models

Invest New Drugs 2011 E-pub

Ilyechcova E, Skvortsov A, Zatulovsky E, Tsymbalenko N, Shavlovsky M, Broggini M, Puchkova L

Experimental switching of copper status in laboratory rodents

J Trace Elem Med Biol 2011 25 : 27-35

Rossi A, Torri V, Gridelli C

Switch maintenance versus second-line treatment in non-small cell lung cancer

J Thorac Oncol 2011 6 : 1298

Carrassa L, Damia G

Unleashing Chk1 in cancer therapy

Cell Cycle 2011 10 : 2121-2128

Mosconi P, Colombo C, Villani W, Liberati A, Satolli R

PartecipaSalute: A research project and a training program tailored on consumers and patients

In :Healthcare systems ergonomics and patient safety 2011 Taylor & Francis, London, 2011; 71-76

Garassino M C, Marsoni S, Floriani I

Testing epidermal growth factor receptor mutations in patients with non-small-cell lung cancer to choose chemotherapy: the other side of the coin

J Clin Oncol 2011 29 : 3835-3837

Riva I, Quaranta L, Russo A, Katsanos A, Rulli E, Floriani I

Dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry: correlation with intracameral assessment of intraocular pressure

Eur J Ophthalmol 2011 E-pub

Uboldi S, Bernasconi S, Romano M, Marchini S, Fuso Nerini I, Damia G, Ganzinelli M, Marangon E, Sala F, Clivio L, Chiorino G, Di Giandomenico S, Rocchi M, Capozzi O, Margison G P, Watson A J, Caccuri A M, Pastore A, Fossati A, Mantovani R, Grosso F, Tercero J C, Erba E, D'Incalci M

Characterization of a new trabectedin resistant myxoid liposarcoma cell line that shows collateral sensitivity to methylating agents

Int J Cancer 2011 E-pub

Banzi R, Torri V, Bertele' V, Garattini S
Antibiotics versus surgery for appendicitis
Lancet 2011 378 : 1067-1068

Gori S, Greco M T, Catania C, Colombo C, Apolone G, Zagonel V, AIOM Group
A new informed consent form model for cancer patients: Preliminary results of a prospective study by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)
Patient Educ Couns 2011 E-pub

Lazzari C, Spreafico A, Bachi A, Roder H, Floriani I, Garavaglia D, Cattaneo A, Grigorieva J, Vigano M G, Sorlini C, Ghio D, Tsy-pin M, Bulotta A, Bergamaschi L, Gregorc V
Changes in plasma mass-spectral profile in course of treatment of non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors
J Thorac Oncol 2011 E-pub

Cervo L, Torri V
Comment on: "Dose-effect study of Gelsemium sempervirens in high dilutions on anxiety-related responses in mice" (Magnani P, Conforti A, Zanolin E, Marzotto M and Bellavite P, Psychopharmacology, 2010)
Psychopharmacology (Berl) 2011 E-pub

Gaafar R M, Surmont V F, Scagliotti G V, Van Klaveren R J, Papamichael D, Welch J J, Hasan B, Torri V, van Meerbeeck J P, EORTC Lung Cancer Group, Italian Lung Cancer Project
A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03)
Eur J Cancer 2011 47 : 2331-2340

Corli O
Breakthrough cancer pain: from definition to clinical features
Int J Palliat Nurs 2011 17 n. 9 Suppl : 1-3

Previdi S, Abbadessa G, Dalò F, France D S, Broggin M
Breast cancer-derived bone metastasis can be effectively reduced through specific c-MET inhibitor tivantinib (ARQ 197) and shRNA c-MET knockdown
Mol Cancer Ther 2011 E-pub

Damia G, Broggin M, Marsoni S, Venturini S, Generali D
New omics information for clinical trial utility in the primary setting
J Natl Cancer Inst Monogr 2011 43 : 128-133

Berruti A, Generali D, Kaufmann M, Puztai L, Curigliano G, Aglietta M, Gianni L, Miller W R, Untch M, Sotiriou C, Daidone M, Conte P F, Kennedy D, Damia G, Petronini P, Di Cosimo S, Bruzzi P, Dowsett M, Desmedt C, Mansel R E, Olivetti L, Tondini C, Sapino A, Fenaroli P, Tortora G, Thorne H, Bertolini F, Ferrozzi F, Danova M, Tagliabue E, de Azambuja E, Makris A, Tempellini M, Dontu G, Van't Veer L, Harris A L, Fox S B, Dogliotti L, Bottini A
International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the fourth symposium on primary systemic therapy in the management of operable breast cancer, Cremona, Italy (2010)
J Natl Cancer Inst Monogr 2011 43 : 147-151

Mandalà M, Clerici M, Corradino I, Vitalini C, Colombini A, Torri V, De Pascale A, Marsoni S
Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SENDO experience'
Ann Oncol 2011 E-pub

Sanfilippo R, Grosso F, Jones R L, Banerjee S, Pilotti S, D'Incalci M, Dei Tos A P, Raspagliesi F, Judson I, Casali P G
Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: A retrospective case series analysis from two reference centers
Gynecol Oncol 2011 123 : 553-556

Grosso F, D'Incalci M
Problems in dealing with very rare adverse effects of new anticancer drugs: the example of trabectedin
Tumori 2011 97 : 256

Foroni C, Broggin M, Generali D, Damia G
Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer: Role, molecular mechanisms and clinical impact

Cancer Treat Rev 2011 E-pub

Quaranta L, Katsanos A, Floriani I, Riva I, Russo A, Konstas A G P
Circadian intraocular pressure and blood pressure reduction with timolol 0.5% solution and timogel 0.1% in patients with primary open-angle glaucoma
J Clin Pharmacol 2011 E-pub

Belotti D, Foglieni C, Resovi A, Giavazzi R, Taraboletti G
Targeting angiogenesis with compounds from the extracellular matrix
Int J Biochem Cell Biol 2011 43 : 1674-1685

Lovati A B, Vianello E, Talò G, Recordati C, Galliera E, Broggin M, Moretti M
Biodegradable microcarriers as cell delivery vehicle for in vivo transplantation and magnetic resonance monitoring
J Biol Regul Homeost Agents 2011 25 : 63-74

SELEZIONE PUBBLICAZIONI DIVULGATIVE (2011)

Roberto A, Colombo C, Mosconi P
Donne, pillola del giorno dopo e obiezione di coscienza
Partecipasalute 2011

Mosconi P, Roberto A, Villevielle Bideri M
Alleanza contro il tumore ovarico: partecipa all'indagine
Partecipasalute 2011

Mosconi P, Roberto A, Colombo Cinzia, Pupillo E, Giussani G, Messina P, Millul A, Micheli A, Vitelli E, Beghi E
SLA: ricercatori, clinici e pazienti a confronto
Partecipasalute 2011

Mosconi P, Colombo Cinzia, Villani W
Health literacy, empowerment, advocacy
Dialogo sui Farmaci 2011 n.2 : 65-68

Mosconi P
Il romanzo L'eredità: un Camilleri al femminile
Partecipasalute 2011

Mosconi P
VI° percorso formazione "orientarsi in salute e sanità: il caso dello screening mammografico"
Partecipasalute 2011

Colombo Cinzia, Clavenna A, Bonati M, Mosconi P
La ricerca risponde ai bisogni dei pazienti? Un'indagine rivolta alle associazioni pediatriche di pazienti disabili
Ricerca & Pratica 2011 n.160 : 135-143

Mosconi P, Pagani O, Ruggeri M, Mazzucchelli M, Goldhirsch A
Progetto SNAP: fare informazione e formazione in una realtà industriale della Brianza
Ricerca & Pratica 2011 n.160 : 144-151

Mosconi P
Qualità di vita
In : Tumori della testa e del collo Springer-Verlag Italia, Milano, 2011; 249-257

Mosconi P
Che cosa è la salute? Verso una nuova definizione...
Partecipasalute 2011

Mosconi P
Medicina partecipativa messa alla prova con la menopausa
Janus 2011 n.2 : 14-17

Mosconi P, Roberto A, Villevielle Bideri M
Opinioni a confronto: tumore ovarico e ricerca
Partecipasalute 2011

Mosconi P
L'Associazione chiude...per un giorno
Partecipasalute 2011

Mosconi P
I tanti significati attribuiti all'empowerment
Partecipasalute 2011

Mosconi P, Bonazzi L, Giovannini G, Alberghini L
Comitati etici al bivio
Dialogo sui Farmaci 2011 n.6 : 241-244

Alberghini L, Mosconi P
Si fa presto a dire Comitato Etico: riflessioni intorno alle sue attività
Ricerca & Pratica 2011 n.162 : 258-259

Mosconi P
L'altra faccia di un Comitato Etico
Partecipasalute 2011

ATTIVITA' DI RICERCA

Laboratorio di Farmacologia Antitumorale

Meccanismo d'azione delle Ecteinascidine

Un progetto che sta andando avanti da diversi anni riguarda la caratterizzazione dei prodotti naturali di origine marina che posseggono attività antitumorale. In particolare sono continuati studi sugli effetti della trabectedina in cellule difettive in alcuni meccanismi di riparo del DNA.

In particolare: linee deficienti nella Ricombinazione Omologa (HR) sono molto sensibili al farmaco, linee deficienti per Non Homologous End-Joining (NHEJ) sono solo poco più sensibili, mentre, sorprendentemente, linee deficienti per Nucleotide Excision Repair (NER) sono meno sensibili a trabectedina. Mediante citometria a flusso associata ad un programma di computer simulation sviluppato nel nostro laboratorio abbiamo dimostrato come cellule NER deficienti subiscano, dopo il trattamento con trabectedina, perturbazioni del ciclo cellulare diverse rispetto a cellule NER proficienti, durante le quali vengono presumibilmente attivati diversi e più efficienti meccanismi di riparazione.

Altro approccio è lo studio dei meccanismi di riparo del danno al DNA da un punto di vista funzionale, valutando la capacità delle cellule di riconoscere e riparare le rotture della doppia elica con un test di recente introduzione e molto sensibile quale la valutazione della fosforilazione dell'istone H2AX. E' in corso uno studio *in vitro* dove, mediante tecniche di citometria a flusso e di immunofluorescenza, viene valutato, in diverse linee cellulari tumorali, il livello di fosforilazione dell'istone H2AX in relazione alla distribuzione delle cellule nelle fasi del ciclo cellulare e all'effetto citotossico indotti dopo trattamento con trabectedina.

Recentemente sono iniziati studi sul meccanismo d'azione di derivati dell' trabectedina che hanno mostrato un'importante attività antitumorale su diverse linee cellulari con differenti meccanismo di riparo, come linee deficienti nella Ricombinazione Omologa (HR) linee deficienti per Non Homologous End-Joining (NHEJ), linee deficienti per Nucleotide Excision Repair (NER), linee deficienti per XPG., linee deficienti per XPA.

Un nuovo progetto si rivolge allo studio della selettiva azione di trabectedina nei confronti dei liposarcomi mixoidi, una patologia che rappresenta circa il 10% di tutti i sarcomi dei tessuti molli, nel tentativo di chiarire se il significativo effetto antitumorale sia dovuto ad una selettiva azione del composto su alterazioni patogenetiche che caratterizzano questa patologia. In particolare si sta cercando di chiarire se e come trabectedina interferisca con le alterazioni trascrizionali di specifici geni dovute alla traslocazione FUS-CHOP, traslocazione che caratterizza i liposarcomi mixoidi, sia con quelle causate dall'interazione ospite e tumore modulando processi infiammatori e angiogenetici. Mediante approcci *omici* e' stato caratterizzato e integrato il profilo di espressione di geni, miRNA e proteine per identificare in modelli cellulari in vitro di liposarcoma mixoide, i pathway molecolari responsabili della resistenza a trabectedina.

Sono in corso studi per ottenere linee cellulari immortalizzate da liposarcomi mixoidi utilizzando la tecnica della trasfezione virale con lentivirus e xenografts di liposarcomi mixoidi che mostrino le stesse alterazioni molecolari che si osservano in clinica.

Caratterizzazione molecolare del tumore epiteliale dell'ovaio

Uno dei principali obiettivi dell'unità di Genomica Traslazionale è studiare direttamente su biopsie di pazienti le caratteristiche molecolari del tumore epiteliale dell'ovaio, utilizzando tecniche di genomica trascrizionale quali analisi del profilo del trascrittoma e del miRNoma. I miRNA sono delle corte molecole di RNA, non codificante, con funzione regolatoria sia a livello trascrizionale che traslazionale e rappresentano oggi importante paradigma per comprendere l'eziopatogenesi e la prognosi di molte patologie.

Utilizzando ampie collezioni di pazienti provenienti da diversi presidi ospedalieri (San Gerardo-Monza, Spedali Civili-Brescia, San Anna-Torino e Mount Sinai Institute-New York) si è cercato di integrare i profili di miRNA (noto come *miRNoma*) con i classici parametri clinico patologici per determinare nuovi fattori prognostici in una patologia complessa come il tumore epiteliale dell'ovaio. In particolare, utilizzando la tecnica dei microarray, è stata analizzato il miRNoma (circa 1200 miRNA) di 144 pazienti con tumore dell'ovaio stadio I, con un follow up di circa 18 anni. Per 29 di queste pazienti la prognosi era infausta in quanto la malattia recidivava entro i cinque anni dalla diagnosi. Questo studio retrospettivo ha evidenziato come pazienti con prognosi peggiore avevano significative alterazioni nel profilo di alcuni miRNA rispetto a pazienti con prognosi migliore. In particolare, bassi livelli di miR-200c erano un fattore prognostico negativo di sopravvivenza e indipendente da altri parametri clinici quali il grado o l'istotipo.

Una seconda peculiarità dei miRNA è quella di essere tessuto specifici. Su una casistica multicentrica di oltre 250 biopsie è stato possibile stratificare i diversi istotipi (mucinoso clear cells) in base al profilo di miRNA. Queste osservazioni potrebbero essere utilizzate per ritratificare i protocolli terapeutici nel tumore epiteliale dell'ovaio in base alle caratteristiche molecolari dei diversi istotipi.

In collaborazione con il Memorial Sloan Kettering di New York e l'Istituto Toscano Tumori, è stato definito il ruolo di un fattore trascrizionale embrionale, ZIC2, nell'eziopatogenesi del tumore epiteliale dell'ovaio. I dati ottenuti su tre casistiche indipendenti mostrano che nei tumori dell'ovaio a basso potenziale di malignità (noti come borderline) ZIC2 non è espresso, mentre risulta overespresso e associato alla prognosi peggiore nei tumori epiteliali dell'ovaio, sia di stadio I che III. Cellule tumorali ingenerizzate per overesprimere ZIC2 hanno un aumento del potenziale di crescita e proliferazione. Potenziale che viene perso se si spegne completamente l'espressione del gene ZIC2.

Combinazione tra farmaci naturali di origine marina e altri farmaci antitumorali

Si sono ottenute evidenze di effetto sinergico o additivo di trabectedina somministrato in combinazione con diversi altri farmaci antitumorali quali cisplatino, doxorubicina, camptotecine, inibitori della Telomerasi, bleomicina e varinostat.

Elaborazione di dati del ciclo cellulare e di combinazione di farmaci

L'unità di Biofisica è impegnata in studi teorici e metodologici mirati alla valutazione critica delle attuali tecniche di analisi degli effetti farmacologici su popolazioni cellulari eterogenee. Sono stati costruiti diversi algoritmi di calcolo atti a simulare la proliferazione cellulare a differenti livelli di indagine (dalle interazioni molecolari alla crescita dei tumori solidi in vivo) insieme ai processi di misura.

Sono in corso collaborazioni con altri gruppi di ricerca, in cui l'unità si occupa del disegno sperimentale e dell'analisi dei dati in studi in vitro di combinazione di farmaci. In questo settore, sono stati sviluppati diversi programmi di calcolo che consentono un'analisi comparativa dei risultati con i più comuni modelli di interazione farmacologica.

Analisi della complessità della risposta di popolazioni cellulari al trattamento con farmaci antitumorali

Il progetto si propone di stabilire una connessione tra i meccanismi intracellulari di risposta al trattamento farmacologico e le risultanti alterazioni del ciclo cellulare. A partire dagli effetti dei farmaci sulle singole cellule, si perviene a ricostruire la risposta di una popolazione di cellule, così come misurata dalla citometria a flusso o dai test di inibizione della proliferazione e di sopravvivenza. I dati, nella loro complessità, vengono decodificati grazie all'utilizzo di un modello matematico che permette di ricostruire la risposta delle

cellule al trattamento antitumorale. In particolare, partendo dalla crescita imperturbata, si arriva a descrivere la risposta al trattamento in funzione di parametri associati ai fenomeni biologici dell'arresto, della riparazione del danno o della mortalità in ogni fase del ciclo (G1, S and G2M). Tale approccio consente di ottenere un'interpretazione dei risultati sperimentali che supera i limiti degli attuali approcci al problema, inadatti a risolvere la sovrapposizione tra effetti citostatici e citotossici e a stabilire una connessione con i sottostanti eventi collegati alle diverse fasi del ciclo.

Recentemente, l'interesse dell'unità di Biofisica si è rivolto all'applicazione del metodo alla descrizione dettagliata della dipendenza dal tempo e dalla dose delle perturbazioni indotte sul ciclo cellulare di una linea di carcinoma del pancreas da trattamenti con erlotinib o gemcitabina. Le conoscenze ottenute da questi esperimenti, in cui le cellule vengono trattate con i due farmaci singolarmente, costituiscono la base per comprendere l'origine di eventuali fenomeni di sinergismo o di antagonismo che si osservano in diversi schemi di trattamento con i due farmaci in associazione.

Ricostruzione *in silico* della risposta ai trattamenti antitumorali mediante utilizzo integrato di tecniche di Time-Lapse Imaging e Citometria a Flusso

Scopo del progetto è l'uso combinato di tecniche citofluorimetriche a flusso (analisi di popolazioni cellulari) e di time-lapse imaging (analisi di "lineages" di discendenza di single cellule) per generare dati utili a predire la risposta ai farmaci antitumorali in termini delle principali componenti delle azioni citostatiche e citotossiche legate a specifiche perturbazioni del ciclo cellulare e ai meccanismi che inducono la morte cellulare.

L'integrazione dei dati sperimentali e la loro interpretazione è resa possibile dall'utilizzo di un programma di calcolo sviluppato dall'Unità di Biofisica e in grado di ricostruire in silico il processo di proliferazione attraverso il ciclo cellulare e nelle generazioni di cellule che si susseguono dall'inizio del trattamento. La ricostruzione del fenomeno consente di collegare i dati "macroscopici" (ricavati dal time-lapse e dalla citometria a flusso) alle attività dei pathways molecolari associati alle diverse funzioni che contribuiscono alla risposta farmacologica e che non sono altrimenti misurabili. Scopo finale è raggiungere in livello quantitativo di comprensione della dinamica di risposta al trattamento antitumorale e valutare il ruolo e l'importanza relativa delle molteplici funzioni cellulari che determinano l'efficacia di una terapia. I metodi e i nuovi strumenti di simulazione sviluppati in questo progetto saranno messi a disposizione della comunità scientifica.

Impiego delle nanotecnologie nell'individuazione di nuove strategie terapeutiche per il trattamento antitumorale

Negli ultimi anni l'impiego delle nanotecnologie nel campo biomedico è diventato sempre più vasto.

L'obiettivo di questo progetto multicentrico e multidisciplinare è quello di utilizzare nanoparticelle polimeriche, biodegradabili e biocompatibili o complessi di nanoparticelle (eteronanocluster) per individuare nuove strategie terapeutiche per il trattamento antitumorale del carcinoma mammario triplo negativo.

L'unità di Biofisica ha avviato alcuni studi preliminari in vitro che hanno permesso di approfondire le dinamiche di interazione tra cellule e nanoparticelle. In particolare, l'utilizzo di nanoparticelle polimeriche, non biodegradabili e marcate con rodamina B, il cui segnale di fluorescenza può essere rilevato sia dal fluorimetro che dal citometro a flusso, si sono rivelate utili per mettere a punto una tecnica di quantificazione del numero medio di nanoparticelle internalizzate nelle cellule e di studiare la dipendenza di questo valore al variare delle condizioni di trattamento o delle caratteristiche fisiche delle nanoparticelle stesse (concentrazione di marcatura, dimensioni e carica superficiale). La conoscenza dei fenomeni di internalizzazione è il primo irrinunciabile passo per arrivare a disegnare nanoparticelle in grado di rilasciare quantità note di farmaco o di qualsiasi altra molecola in maniera controllata all'interno delle cellule tumorali. Nel passaggio dagli esperimenti in vitro a quelli in vivo, l'unità di farmacocinetica metterà a disposizione la sua conoscenza delle tecniche di chimica analitica per monitorare la distribuzione nel tumore e negli altri organi dell'agente antitumorale veicolato dalle nanoparticelle.

Farmacocinetica clinica di E-3810 (nuovo inibitore dell'angiogenesi)

Lo studio clinico di fase I è iniziato alla fine del 2010 ed è tuttora in corso in pazienti con tumore solido. Nei mesi precedenti abbiamo messo a punto il metodo di misura del nuovo farmaco in plasma umano mediante HPLC-massa e grazie a questo si è studiato e definito il profilo farmacocinetico nei pazienti che hanno

partecipato allo studio di Fase I. Attualmente, dopo la definizione della dose raccomandata, lo studio sta continuando nella fase di espansione in cui si prevede di arruolare ancora una trentina di pazienti. Lo studio si sta rivelando incoraggiante, sono state segnalate 4 risposte parziali e evidenza come E-3810, che viene somministrato oralmente per 28 giorni consecutivi, sia ben tollerato e garantisce un'elevata esposizione plasmatica al farmaco raggiungendo concentrazioni di farmaco costanti e potenzialmente farmacologicamente attive già dopo una settimana di terapia.

Sempre in ambito clinico abbiamo condotto nel 2011 e continueremo nel 2012 un grosso studio multicentrico, in collaborazione con l'associazione italiana di ematologia pediatrica, per il monitoraggio dell'attività asparaginasi della Peg Asparaginase utilizzata in bambini affetti da Leucemia Linfoblastica Acute inseriti nel protocollo di polichemioterapia AIEOP-BFM-LLA 2009.

Progetto qualità

Nel corso dell'anno 2011 il progetto che ha come obiettivo quello di realizzare un sistema di qualità per portare l'unità di farmacocinetica, interna al laboratorio di Farmacologia Antitumorale, alla conformità con le Buone Pratiche di Laboratorio (BPL) sta volgendo al termine e si sta per iniziare una fase di consolidamento e di collaudo di tutto il sistema che si svilupperà durante tutto il 2012. Questa fase organizzativa prevede anche la revisione di alcune delle procedure operative entrate nella routine del laboratorio

Attività antitumorale di nuovi farmaci e proprietà farmacocinetiche di combinazioni di farmaci

Continua il progetto di valutazione dell'attività antitumorale delle proprietà farmacocinetiche e di tossicità di nuovi farmaci antitumorali "target specifici" (es. diversi inibitori delle chinasi), farmaci antitumorali convenzionali (tassani e camptotecine) e combinazioni di farmaci in tumori del topo e del ratto e in tumori umani trapiantati in topi immuno-deficienti.

Attività di Life Science Informatics

Il gruppo che si occupa di Life Science Informatics (LSI, <http://lsi.marionegri.it>) durante l'anno 2011 ha realizzato per il Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze diversi studi clinici e registri, utilizzando HeavyBase, un database Peer to Peer integrato e multiplatforma, progettato per la gestione dei dati clinici e la creazione di studi randomizzati in accordo con le direttive FDA, 21 CFR part 11.

In particolare per il Dipartimento di Oncologia sono state realizzate le seguenti CRF elettroniche per gli studi:

INOVATYON, ALC, ECT Vs ICT, PACT 18e per MUCOSITIS e RER che sono in fase di start-up.

Per il dipartimento di Neuroscienze sono stati realizzati i seguenti registri clinici: EURALS, ANACONDA, EL ESCORIAL, e sono in corso di realizzazione altri due registri, Fatal Familial Insomnia (FFI) e "Valutazione dei bisogni assistenziali geriatrici e dei percorsi clinici nei pazienti anziani con neoplasia urogenitale, dopo la terapia iniziale".

L'attività del gruppo di supporto all'utilizzo del database, oltre a quella strettamente legata agli aspetti informatici, prevede la presentazione e l'attivazione degli studi presso i Centri partner e, conseguentemente, l'assistenza necessaria a facilitare gli utenti nell'utilizzo del sistema e la sua corretta gestione.

Laboratorio di Farmacologia Molecolare

G2 checkpoint e ciclo cellulare

Studi degli ultimi anni del nostro laboratorio hanno evidenziato l'importanza della proteina chk1 sia nel blocco del ciclo cellulare in fase S e G2 che nella fase della mitosi dopo trattamenti con farmaci antitumorali che danneggiano il DNA. Lo screening di una libreria di siRNAs diretta contro 700 proteine umane che sono state descritte importanti per la cellula tumorale è stato effettuato su una linea cellulare di carcinoma ovarico resistente al trattamento con un chk1 inibitore. L'elaborazione dei dati ottenuti da questi esperimenti ci ha permesso di identificare una serie di proteine la cui mancanza rende particolarmente sensibili le cellule al trattamento con gli inibitori di chk1.

Sono state selezionate in particolare 32 diverse proteine che sono state validate con altri esperimenti. Tre di queste sono state selezionate e confermate in altri sistemi cellulari e si è deciso di iniziare la caratterizzazione farmacologica della associazione tra chk1 e una di queste proteine, wee1, anch'essa importante per la regolazione del ciclo cellulare. I dati ottenuti mostrano che inibitori selettivi delle due proteine producono un effetto sinergico in tutte le linee cellulari tumorali testate ma non in cellule normali, indicando una buona specificità di azione.

Si stanno studiando modalità e schemi di trattamento in vivo per confermare che la combinazione abbia un effetto sinergico anche in vivo.

Caratterizzazione di nuovi potenziali geni oncosoppressori

Il gene DRAGO, identificato e clonato nel nostro laboratorio, è uno dei più interessanti progetti del gruppo. La caratterizzazione della risposta alle radiazioni ionizzanti in topi KO per DRAGO è uguale a quella dei topi normali. Topi KO per il gene drago sono stati incrociati con topi KO per p53 per valutare il potenziale oncosoppressivo del gene DRAGO e la sua capacità di accelerare lo sviluppo di tumori, caratteristico dei topi KO per p53. Gli incroci effettuati hanno tutti evidenziato assenza di letalità embrionale. I genotipi risultanti dagli incroci sono risultati in linea con le attese per una distribuzione mendeliana, quindi nessun particolare genotipo (p53;DRAGO) risulta favorito o sfavorito. In un background p53KO, l'assenza di DRAGO accelera lo sviluppo di tumori indicando una cooperazione tra i due geni nel prevenire l'insorgenza di tumore. Non vi sono particolari differenze di distribuzione di istotipi tumorali tra i vari animali.

Si sta caratterizzando il ruolo del gene come potenziale regolatore della risposta immunitaria p53 dipendente.

Caratterizzazione molecolare del carcinoma ovarico

I microRNA sono piccoli RNA non codificanti che hanno un ruolo importante nella regolazione della trascrizione di RNA messaggero e che sono stati trovati deregolati in diversi tumori umani.

Abbiamo iniziato uno studio di caratterizzazione dell'espressione di circa 600 microRNA nel carcinoma ovarico derivato da due popolazioni di pazienti con tumore di caratteristiche cliniche simile ma che hanno dato risposte al trattamento diametralmente opposte, con pazienti che hanno mostrato una mancata risposta già al primo ciclo di trattamento e pazienti con invece una risposta totale e prolungata nel tempo.

L'analisi dei dati dei primi tumori analizzati mostra che ci sono alcuni microRNA che sono differenzialmente espressi nei due sottogruppi e, se confermati, rappresentano un potenziale bersaglio terapeutico.

Parallelamente sono stati caratterizzati in maniera retrospettiva, i polimorfismi in alcuni geni del riparo come XPG e ERCC1 e del gene che controlla p53, mdm2, come possibili indicatori di risposta al trattamento e di sopravvivenza delle pazienti. Sono stati genotipizzati 420 pazienti e abbiamo trovato delle frequenze di presenza dei polimorfismi attese per questo tipo di popolazione. I dati saranno ora valutati confrontandoli con la sopravvivenza e risposta al trattamento.

Studio dell'espressione dei geni coinvolti nella riparazione del DNA in tumori ovarici

E' stata valutata mediante real time PCR l'espressione di geni coinvolti nella riparazione del DNA in 77 casi di tumore ovarico di stadio I e 81 casi di stadio III e in 13 campioni di tumore borderline dell'ovaio. Ci si è focalizzati sui geni coinvolti nel Nucleotide excision repair, nel Fanconi Anemia repair, nel Base excision repair, nel translation repair e su alcune proteine che giocano un ruolo chiave nella risposta cellulare al danno indotto da chemioterapia come chk1 e claspina. Due erano gli scopi principali dello studio: 1) capire se c'erano geni espressi in maniera diversa tra carcinomi dell'ovaio di stadio I e stadio III e tumori borderline (tumori a massima malignità) che potessero farci meglio capire la biologia del tumore dell'ovaio; 2) correlare i livelli di mRNA dei diversi geni analizzati con la risposta alla terapia con fine ultimo di poter individuare dei marcatori di risposta.

L'analisi dei dati ha dimostrato come i geni coinvolti in alcuni meccanismi di riparazione (Fanconi Anemia) e geni coinvolti in alcuni checkpoint sono più espressi nei carcinomi di stadio I che nei tumori borderline di stadio I permettendoci di ipotizzare che la malignità possa essere associata ad una up-regolazione di questi geni che doterebbero la cellula neoplastica dell'ovaio di una maggior capacità di crescita e metastatizzazione. All'interno dei tumori di stadio III si sono eseguite una serie di correlazioni con la risposta clinica alla chemioterapia e i livelli di tutti i geni studiati. I dati di correlazione con la risposta clinica sono stati abbastanza deludenti nel senso che non abbiamo evidenziato nessuna correlazione statisticamente significativa. Nonostante ciò pensiamo che i dati generati siano importanti perchè ottenuti con casistica abbastanza ampia ed rappresentativa di carcinomi dell'ovaio di stadio I e stadio III e mettono in discussione

la scelta di marcatori di risposta (i.e livelli di espressioni di geni coinvolti nella riparazione del DNA, come quelli da noi studiati) selezionati sulla base di diversi studi che analizzavano pochi pazienti.

Inibizioni del segnale mediato da PI3K/Akt

L'asse PI3K/Akt è uno dei pathway molecolari più alterati nei tumori umani e rappresenta quindi un target per lo studio di molecole a bersaglio specifico.

Il laboratorio è da tempo impegnato nella caratterizzazione del profilo farmacologico di nuove molecole in grado di inibire il pathway.

È stato caratterizzato il meccanismo molecolare alla base dell'interazione tra due molecole in grado di inibire mTOR, che è la chinasi a valle di PI3K/akt, in due distinte porzioni della proteina. I dati in vitro e in vivo mostrano che l'utilizzo di molecole con meccanismo di azione diverso ma funzionanti sullo stesso bersaglio molecolare, può essere una interessante strategia per spegnere il più possibile una via di trasduzione del segnale. L'uso delle due molecole infatti risulta inibire la crescita tumorale maggiormente rispetto alle singole molecole, anche quando queste vengono utilizzate a dosi doppie. Abbiamo dimostrato che il meccanismo di azione riguarda principalmente una delle vie di mTOR che porta alla inibizione della sintesi proteica solo di alcuni trascritti. Lo studio ha combinato analisi di tipo genomico e molecolare con studi di proteomica.

Ruolo della fosfolipasi C gamma nello sviluppo di metastasi

Gli studi condotti precedentemente sul ruolo di PLC gamma nel favorire lo sviluppo metastatico, sono proseguiti su un modello di tumore della mammella che ha un particolare tropismo per l'osso. In questo modello sono stati riprodotti i sistemi precedentemente utilizzati per inibire PLC gamma e sono stati generati quindi nuovi modelli ad espressione variabile di questa proteina che saranno estremamente utili per chiarire e ampliare il ruolo di PLC gamma nel processo metastatico. In particolare si sta valutando se PLC gamma abbia un ruolo nella formazione di metastasi ossee o se il suo ruolo nel processo metastatico è confinato solo ad alcuni distretti particolari.

Meccanismi d'azione di nuovi farmaci antitumorali

In collaborazione con il laboratorio di Biologia e Terapia delle Metastasi Tumorali e con il laboratorio di Farmacologia Antitumorale, è stato caratterizzato il meccanismo d'azione e di attività antitumorale di un nuovo farmaco anti-angiogenetico E-3810. Questo farmaco è una piccola molecola in grado di inibire recettori importanti nel processo di angiogenesi tumorali (VEGFR, FGFR). Gli studi da noi fatti ci hanno permesso di stabilire che il farmaco è un potente antiangiogenetico, con un'attività antitumorale in diversi modelli sperimentali umani trapiantati in topi immunodeficienti. Sono ora in corso esperimenti di combinazione con altri farmaci antitumorali che permetteranno di meglio definire come e in che modo il nuovo farmaco possa essere inserito nel trattamento polichemioterapico di tumori umani.

Generazione di nuovi sistemi cellulari per l'imaging *in vivo*

Abbiamo generato nuovi cloni cellulari derivati da cellule tumorali umane che crescono in vitro, che esprimono stabilmente dei probes fluorescenti o luminescenti che ci permettono di seguire *in vivo* nei topi la crescita dei tumori primari e delle metastasi. Questi sistemi generati in linee tumorali umane dell'ovaio, della mammella e della prostata, possono essere trapiantati in topi nudi e la crescita e la risposta alla terapia possono essere seguite con un'analisi di imaging ottica e luminescente o con microTAC. Sono stati in particolare messi a punto dei sistemi derivati da cellule di carcinoma mammario che sono in grado di indurre selettivamente metastasi ossee che possono essere visualizzate con sistemi di optical imaging e mediante TAC in animali da esperimento.

Usando sistemi cellulari diversi con espressione di geni che codificano per proteine fluorescenti o bioluminescenti, abbiamo generato una serie di linee cellulari umane trapiantabili nel topo nudo che permettono una analisi della crescita tumorale in distretti dove questo non era possibile con le tecniche convenzionali (come polmone o peritoneo) senza dover sacrificare l'animale. Abbiamo in particolare generato delle linee cellulari tracciabili con le tecniche di imaging che presentano delle alterazioni molecolari definite che aiuteranno a capire il meccanismo di azione di nuove molecole,

Questi sistemi possono inoltre essere particolarmente utili per lo studio del potenziale antimetastatico dei nuovi farmaci.

Studio dei processi di metastatizzazione ossea

Utilizzando un modello di carcinoma mammario che metastatizza all'osso, abbiamo caratterizzato alcuni pathways molecolari coinvolti nel processo di colonizzazione e crescita metastatica. In particolare abbiamo valutato il ruolo del recettore c-met e della sua attivazione in vitro e in vivo.

Il modello in vivo utilizzato prevede l'inoculo nel ventricolo sinistro di cellule tumorali che danno origine a metastasi ossee evidenziali mediante analisi di immagine già dopo circa 10 giorni. Mediante analisi TAC, le lesioni ossee sono evidenziabili dopo circa 3-4 settimane e si presentano come evidenti lisi ossee.

Abbiamo dimostrato che c-met gioca un ruolo importante nel processo e siamo riusciti ad evidenziare in vivo un cross-talk tra cellule tumorali e cellule dell'ospite. In particolare abbiamo dimostrato che all'interno delle cellule tumorali che hanno colonizzato l'osso, si ritrova HGF, ligando di c-met, sia prodotto dalle stesse cellule tumorali, che quello di origine murina prodotto dalle cellule ospite. HGF presente nell'osso può quindi essere attivato dalle cellule tumorali che si trovano in prossimità e dare quindi luogo ad un loop autoregolatorio che stimola la crescita tumorale. I dati ottenuti con inibitori selettivi di c-met o con siRNA diretti contro c-met mostrano che l'inibizione dell'asse HGF/c-met è effettivamente in grado di ridurre lo sviluppo di metastasi ossee, soprattutto quando i due trattamenti vengono combinati.

Identificazione di cellule staminali nel tumore ovarico

Lo scopo di questo progetto è di isolare e caratterizzare una possibile cellula staminale dai tumori ovarici. Ci sono sempre più evidenze che supportano l'idea che poche importanti cellule tumorali multipotenti, chiamate cellule staminali tumorali, sono tra le più rilevanti cellule da uccidere in un tumore. Normalmente presenti come cellule quiescenti nei tumori, sono capaci di generare cellule tumorali che si dividono rapidamente. L'ipotesi corrente è che le cellule tumorali che si dividono normalmente sono quelle preferenzialmente uccise dalla chemioterapia, mentre le cellule staminali tumorali sono più difficili da uccidere e sarebbero responsabili della ricaduta dopo il trattamento. La possibilità di identificare e caratterizzare queste cellule staminali aprirebbe in teoria la via alla selezione di una nuova generazione di molecole capaci di uccidere preferenzialmente queste cellule.

Sono stati condotti studi su diversi casi freschi del tumore dell'ovaio (ottenuti dalla clinica chirurgica dell'Ospedale San Gerardo di Monza, con la collaborazione del Prof. Mangioni) che hanno portato alla identificazione di cellule che hanno i requisiti della potenziale cellula staminale del tumore dell'ovaio. Si è quasi completata la caratterizzazione molecolare e farmacologica della cellula staminale dell'ovaio. I risultati di questa caratterizzazione ci permetteranno di trovare target specifici che speriamo possano essere colpiti e quindi migliorare la terapia di questo tumore.

Determinazione dell'impatto delle mutazioni di EGFR nell'attività degli inibitori della tirosina chinasi in pazienti con NSCLC

Lo studio di caratterizzazione della risposta di pazienti con NSCLC a terapia comprendente o meno inibitori di EGFR è in corso. I dati disponibili fino a questo momento indicano che tra i pazienti attualmente arruolati nello studio, la percentuale che presenta mutazioni nel gene EGFR è di circa l'8-9%, in linea con i dati precedentemente raccolti in altri studi per popolazioni caucasiche. Lo studio prevede inoltre la valutazione dello stato mutazionale di un altro gene importante per la risposta come K-RAS. Questo gene, risulta mutato in una percentuale significativamente più alta di pazienti rispetto ad EGFR. Lo spettro di mutazioni riscontrate in questi pazienti è diverso da quello riportato in altri tumori umani come ad esempio il carcinoma del colon. Questa differenza è indicativa di un diverso effetto sulla crescita cellulare e/o risposta al trattamento delle diverse mutazioni e questa specifica ipotesi sarà valutata generando dei modelli cellulari esprimenti le diverse mutazioni dell'oncogene K-RAS.

Determinazione dell'impatto delle mutazioni di K-RAS sull'attività di farmaci antitumorali

Il gene K-RAS, risulta mutato in una percentuale significativamente più alta di pazienti rispetto ad EGFR. Lo spettro di mutazioni riscontrate in pazienti con NSCLC è diverso da quello riportato in altri tumori umani come ad esempio il carcinoma del colon. Questa differenza è indicativa di un diverso effetto sulla crescita cellulare e/o risposta al trattamento delle diverse mutazioni e questa specifica ipotesi viene valutata in modelli cellulari esprimenti le diverse mutazioni dell'oncogene K-RAS che sono stati generati in laboratorio.

Abbiamo visto che la sostituzione aminoacidica nel codone 12 porta alla sostituzione di una glicina con valina, alanina o acido aspartico. Questi diversi aminoacidi hanno un diverso ruolo nella resistenza al trattamento. Infatti, cloni esprimanti i diversi mutanti rispondono in maniera diversa al trattamento con cisplatino, sorafenib o taxolo. I nostri dati indicano che per la stratificazione dei pazienti è necessario considerare, non solo la presenza di mutazione in K.RAS ma anche il tipo di mutazione che potrebbe modificare la scelta terapeutica..

Laboratorio di Biologia e Terapia delle Metastasi Tumorali

Regolazione fisiologica dell'angiogenesi

L'angiogenesi, la formazione di vasi sanguigni da vasi preesistenti, svolge un ruolo critico nella progressione tumorale. Questo processo è regolato da un delicato bilancio tra fattori pro- ed anti-angiogenici. Da tempo studiamo i fattori endogeni che regolano l'angiogenesi come base per lo sviluppo di nuovi inibitori. In particolare ci occupiamo della trombospondina-1 (TSP-1), un inibitore endogeno dell'angiogenesi. Tra le molteplici funzioni di questa molecola c'è la capacità di legarsi direttamente ai fattori angiogenici - in particolare FGF-2 (Fibroblast Growth Factor-2) - riducendone la biodisponibilità e l'attività. Analizzando il rapporto struttura-funzione dei diversi siti attivi della TSP-1, abbiamo identificato il sito della TSP-1 responsabile del legame all'FGF-2. Stiamo attualmente utilizzando questa sequenza attiva della TSP-1 come modello per disegnare nuove molecole con proprietà antiangiogeniche e antineoplastiche. Inoltre stiamo studiando la possibilità di disegnare approcci terapeutici che aumentino l'espressione di TSP-1, mediante trattamenti farmacologici o terapie geniche, come strategia per inibire l'angiogenesi e la progressione tumorale.

Linfoangiogenesi nel carcinoma ovarico

La diffusione del tumore ovarico ai linfonodi è un fattore prognostico importante sia nelle forme in stadio precoce di questa malattia che nelle forme più avanzate. Al fine di studiare i meccanismi molecolari della diffusione per via linfatica del carcinoma ovarico sono stati messi a punto modelli derivati da carcinoma ovarico umano trapiantati nella bursa (xenograft ortotopico), che esprimono luciferasi (bioluminescenza) e disseminano nella cavità peritoneale di topi immunodeficienti. I livelli di VEGF solubile, il fattore principale che stimola la formazione dei vasi linfatici, misurati nel plasma e nell'ascite dei topi portatori di carcinoma ovarico, correlano con la crescita tumorale (misurata mediante immagine di fluorescenza ottica del tumore) e con l'invasione dei linfonodi e degli organi della cavità peritoneale. Sono in corso studi per valutare l'attività antitumorale e antimetastatica di inibitori selettivi del segnale mediato da VEGF ai recettori (VEGF/VEGFR pathway).

Espressione genica nell'endotelio associato ai tumori

I vasi sanguigni rivestono un ruolo fondamentale per lo sviluppo del tumore, la progressione maligna e la metastatizzazione. Capire le differenze qualitative e funzionali esistenti tra le cellule endoteliali (EC) che rivestono la vascolatura dei tumori e le EC dei vasi sanguigni normali potrebbe consentire l'identificazione di marcatori/bersagli selettivi per lo sviluppo di nuovi interventi farmacologici. Mediante l'ibridazione di micromatrici di DNA ("microarray") seguita dalla validazione con RealTime PCR, abbiamo identificato differenze di espressione genica nelle EC del tumore rispetto alle EC di tessuto normale. Inoltre abbiamo osservato come l'espressione di alcuni di questi geni era modificata dal microambiente, cioè da condizioni che riproducono quelle tipiche dell'ambiente "angiogenico/tumorale". Stiamo studiando la rilevanza di quei trascritti genici che sono abbondanti nelle EC dei tumori e le cui proteine sono espresse nell'endotelio/stroma dei tessuti tumorali.

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) modifica il microambiente tumorale

Abbiamo osservato che la produzione di VEGF da parte delle cellule tumorali e il suo rilascio nel microambiente tumorale si accompagna ad una alterata risposta alla chemioterapia. La somministrazione di bevacizumab (Avastin®, un anticorpo diretto contro il VEGF) migliorava l'effetto della chemioterapia indicando come l'ambiente tumorale possa avere un ruolo nel determinare l'efficacia della terapia antitumorale. Per individuare le modificazioni del microambiente tumorale provocate dal VEGF, stiamo studiando l'attività trascrizionale della componente stromale (microdissezionata dal tessuto tumorale) avvalendoci dell'ibridazione di micromatrici di DNA. I risultati dell'analisi con GeneChip® Mouse Genome 430 2.0 Array (Affymetrix) indicano che lo stroma (microambiente) dei tumori che producono molto VEGF

esprime in modo “preferenziale” 294 trascritti genici. Per alcuni di essi ne è stata dimostrata l'espressione della proteina che si localizza preferenzialmente nella componente stromale e/o associata alla vascolatura dei tumori ricchi in VEGF.

Valutazione preclinica di inibitori dell'angiogenesi e terapie di combinazione

Terapie antineoplastiche dirette contro il sistema vascolare dei tumori possono seguire due diverse strategie. La terapia antiangiogenica (inibitori dell'angiogenesi) è volta a prevenire la formazione dei nuovi vasi, mentre la terapia antivascolare (VDA) ha lo scopo di distruggere selettivamente i vasi già formati nei tumori. E' da un decennio che stiamo valutando l'attività antiangiogenica/antivascolare di nuove molecole di interesse per lo sviluppo clinico, in particolare: a) peptidi e piccole molecole non peptidiche - che mimano gli inibitori endogeni dell'angiogenesi, tra cui composti simili alla trombospondina-1, b) piccole molecole inibitori dei recettori tirosinchinasi, in particolare VEGFRs, FGFR e PDGR, importanti nella modulazione dell'angiogenesi, c) composti anti-vascolari, in particolare molecole che legano la tubulina (analoghi della colchicina e delle combretastatine) che, causando la depolimerizzazione dei microtubuli, danneggiano selettivamente i vasi sanguigni del tumore. Lo studio della combinazione di queste classi di molecole con la chemioterapia è uno degli interessi principali del laboratorio. In particolare si conducono studi volti a ottimizzare le modalità di somministrazione delle combinazioni (scelta dei farmaci, dosi e schemi di trattamento) che sono guidate dai risultati di farmacocinetica (distribuzione del farmaco) e farmacodinamica (marcatori e analisi di immagine quali indice di modificazioni dell'ambiente tumorale).

Modelli preclinici di tumore ovarico derivati da pazienti per studi farmacologici

Un progetto che coinvolge tutto il laboratorio da diversi anni è la caratterizzazione e continua messa a punto di modelli tumorali derivati da pazienti con carcinoma epiteliale all'ovaio e trapiantati nel topo nudo (Xeno-HOC). La messa a punto di una casistica di Xeno-HOC, -affiancata da una banca di campioni biologici da questi ottenuta - di cui sono note le caratteristiche istopatologia e molecolari, in associazione alle modalità di progressione della malattia e alla risposta farmacologia fornisce modelli ad hoc per studiare nuovi interventi farmacologici, bersaglio mirati.

Laboratorio di Metodologia per la Ricerca Biomedica

Il Laboratorio di Metodologia per la Ricerca Biomedica nasce dall'esigenza sempre più urgente di fornire un riferimento metodologico alla ricerca clinica e traslazionale, particolarmente in ambito oncologico.

L'affacciarsi di farmaci con meccanismi d'azione differenti dai chemioterapici tradizionali nello scenario delle terapie oncologiche pone nuovi problemi metodologici per quanto riguarda la scelta del disegno più appropriato ed efficiente per la valutazione della loro attività clinica.

Emerge quindi la necessità di un esame critico dei modelli esistenti e la considerazione di tutti gli aspetti relativi alla conduzione di studi clinici, dai criteri per la selezione della dose, ai metodi per la determinazione e conferma di attività farmacologia, alla validazione di nuove tecnologie e metodi di laboratorio.

Da qui l'esigenza di una profonda integrazione della ricerca 'di screening clinico' con la ricerca preclinica, per costruire il razionale farmacologico per l'individuazione delle molecole più interessanti, la scelta del dosaggio, le ipotesi di associazioni con altri farmaci e gli indicatori più adatti alla valutazione dell'attività clinica. Accanto a ciò, va di pari passo lo sviluppo di conoscenze e di applicazione di nuovi disegni per gli studi di attività, dall'utilizzo della randomizzazione, alle possibilità di introduzione di gruppi di pazienti trattati con placebo, ai disegni di discontinuazione e di tipo adattativo.

Un altro fondamentale momento di ricerca del laboratorio si basa sul riconoscimento che la caratterizzazione genomica dei singoli tumori può ora giocare un ruolo potenzialmente molto rilevante nello sviluppo dei farmaci e nell'individualizzazione dei trattamenti. C'è inoltre molta incertezza intorno al ruolo dei biomarcatori nello sviluppo dei farmaci e l'implementazione delle tecnologie genomiche negli studi clinici ed è necessario riuscire a migliorare la metodologia e ad anticipare la valutazione dei biomarcatori già nelle fasi precoci di ricerca così da permettere che la ricerca traslazionale passi da una semplice ricerca di correlazioni alla produzione di conoscenze sul ruolo predittivo dell'attività clinica dei trattamenti in studio.

Infine tematiche di estrema importanza riguardano la sintesi critica e la disseminazione dei risultati, obiettivi che richiedono aggiornamento e sviluppo di una metodologia appropriata.

Il laboratorio svolge in questo momento attività di formazione e supporta gli aspetti metodologici di vari progetti gestiti all'interno del dipartimento di oncologia.

Laboratorio di Sperimentazioni Cliniche

Il Laboratorio di Sperimentazioni Cliniche è coinvolto nella pianificazione, organizzazione e analisi di studi clinici randomizzati in area oncologica, attuati grazie alla collaborazione con un network di oncologi medici. Le aree di maggior interesse comprendono le seguenti patologie neoplastiche: stomaco, polmone, colon, mammella e testa-collo.

Inoltre si occupa di studi in ambito oftalmologico in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera "Spedali Civili Di Brescia" e anche di uno studio in collaborazione con l'Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani riguardante due tipi differenti di chirurgia tonsillare in campo pediatrico.

Carcinoma gastrico

Lo studio ITACA-S "Intergruppo Nazionale Adjuvante Gastrico" è uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico, sul ruolo della chemioterapia adiuvante nel trattamento del carcinoma gastrico. Obiettivo è quello di confrontare efficacia e sicurezza di un regime fluorouracile/leucovorin (5-FU/LV) verso un trattamento sequenziale di campto (CPT-11) con 5-FU/LV seguito da taxotere e cisplatino (TXT+CDDP) come terapia adiuvante per l'adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea operato radicalmente. Lo studio, sponsorizzato dall'Istituto Mario Negri, vede il coinvolgimento di 11 gruppi collaborativi oncologici ed è condotto in più di 110 centri sperimentali italiani. L'arruolamento dello studio, iniziato nel febbraio 2005, si è concluso nell'agosto 2009 con un totale di 1106 pazienti. Lo studio prosegue con il follow-up dei pazienti fino al raggiungimento del numero di eventi previsti dal calcolo campionario. Si prevede di pubblicare i risultati finali dello studio nel secondo semestre del 2012.

L'esperienza dello studio ITACA-S prosegue con un secondo studio, l'ITACA-S 2 condotto sempre in pazienti con conferma istologica di adenocarcinoma gastrico localizzato che sia considerato operabile. Obiettivo di questo studio randomizzato, multicentrico, di superiorità, che ha ottenuto un supporto economico da parte di AIFA, è quello di valutare quale sia il momento ottimale in cui iniziare il trattamento, confrontando l'efficacia di una chemioterapia post-operatoria verso una chemioterapia peri-operatoria (3 cicli somministrati prima dell'intervento chirurgico e 3 cicli dopo la chirurgia). Inoltre si valuterà anche se l'aggiunta di un trattamento di radioterapia post-chirurgico alla chemioterapia, indipendentemente dal momento del suo inizio (peri- o post-chirurgico) possa avere un beneficio per i pazienti. Lo studio, che attualmente vede l'adesione di più di 80 centri sperimentali italiani, ha iniziato la randomizzazione nell'ottobre 2010.

Carcinoma polmonare

Nel settembre 2007 è iniziato l'arruolamento per uno studio multicentrico, italiano sull'ottimizzazione del trattamento di seconda linea in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato. La recente introduzione di farmaci rivolti a bersagli molecolari specifici ha suggerito la possibilità di studiarne l'efficacia in base a caratteristiche molecolari della cellula tumorale, e più in particolare a quelle associate al fattore di crescita epidermico (EGFR): una terapia personalizzata guidata da caratteristiche molecolari potrebbe infatti consentire l'ottimizzazione sia delle risorse, che dei costi della terapia per questo tipo di pazienti. Dalla registrazione degli inibitori delle tirosin-kinasi (erlotinib) per la terapia nei pazienti con EGFR mutato, non si hanno evidenze certe di quale sia la loro efficacia nella popolazione generale e nei pazienti privi di mutazioni di EGFR e quale sia la terapia ottimale per questi pazienti.

Lo scopo dello studio è confrontare l'efficacia di erlotinib e docetaxel come trattamento di seconda linea in pazienti affetti da NSCLC privi di mutazioni negli esoni 19-21 di EGFR. L'obiettivo primario è valutare la sopravvivenza globale. Il termine del reclutamento è previsto entro il primo semestre del 2012. Questo studio è l'unico condotto con gli inibitori delle tirosin-kinasi in grado di dare una risposta a quale sia il trattamento migliore nei pazienti con EGFR non mutato in una popolazione costituita interamente da pazienti privi di mutazione di EGFR e interamente caratterizzata per le mutazioni negli esoni 19-21 del gene EGFR.

Da luglio 2011 è iniziato l'arruolamento di un altro studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III e di superiorità in pazienti con NSCLC in stadio avanzato o metastatico. Obiettivo di questo studio è quello di valutare se l'acetilcarnitina sia in grado di migliorare la sopravvivenza libera da tossicità, e più in particolare la neurotossicità indotta da platino. Infatti se in pazienti che ricevono un trattamento chemioterapico con intento curativo la tossicità dei trattamenti può essere giustificata, in pazienti con tumore metastatico in cui l'obiettivo è di tipo palliativo e di ottimizzazione della qualità di vita risulta meno giustificabile. Lo studio si prefigge di arruolare circa 650 pazienti in circa 30 oncologie italiane.

Carcinoma del colon

Da giugno 2007 è iniziato l'arruolamento di uno studio clinico randomizzato, di fase III volto a individuare la miglior strategia terapeutica per la terapia adiuvante in pazienti radicalmente operati per carcinoma del colon in stadio II/III. Tale studio, sponsorizzato dalla Fondazione Giscad per la Cura dei Tumori e che vede il supporto dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), si propone di rispondere ai seguenti due quesiti:

- 1) Ottimizzazione della durata dello schema FOLFOX-4 (3 mesi o 6 mesi);
- 2) Beneficio dell'aggiunta di Bevacizumab al FOLFOX-4 (proposto solo ai pazienti in stadio III "ad alto rischio" di recidiva);

Per entrambi i quesiti, il confronto di efficacia verrà valutato in termini di durata della sopravvivenza senza recidive.

Dal 2010 viene anche data la possibilità di utilizzare il trattamento XELOX (12 settimane o 24 settimane) in alternativa al trattamento FOLFOX-4, per i pazienti che non partecipano al sotto-studio con Bevacizumab.

All'inizio del 2011 si è altresì concluso l'arruolamento del sotto-studio con Bevacizumab con un totale di 181 pazienti come da raccomandazione del DSMC (Data and Safety Monitoring Committee) dello studio a seguito dei risultati negativi di due studi con quesito analogo: NSABP C-08 e AVANT.

E' in corso un altro protocollo di uno studio di fase II in aperto multicentrico che ha come scopo quello di valutare l'efficacia del trattamento FOLFIRI più Cetuximab in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) somministrato come trattamento di prima linea in pazienti con tumore avanzato del colon retto caratterizzati da k-ras non mutato. In particolare verrà valutato il valore prognostico delle mutazioni di PTEN e dell'amplificazione genica di EGFR nel determinare l'effetto di FOLFIRI più Cetuximab.

Il periodo di reclutamento avrà indicativamente una durata di circa 36 mesi. Al fine di valutare la PFS, si prevede un follow-up della durata di almeno 12 mesi dopo la randomizzazione dell'ultimo paziente. La durata totale massima dello studio sarà quindi di circa 48 mesi.

Lo studio, sponsorizzato da Regione Lombardia, coinvolge circa 7 centri lombardi e prevede l'arruolamento di circa 50 pazienti KRAS wild type. Al momento lo studio è prossimo al raggiungimento del simple size.

Infine, è attivo uno studio di fase III randomizzato controllato a gruppi paralleli che confronta due differenti sequenze di terapia (Irinotecan/Cetuximab seguito da FOLFOX-4 vs FOLFIRI seguito da Irinotecan/Cetuximab) in pazienti con tumore del colon-retto metastatico trattati in prima linea con FOLFIRI/Bevacizumab. Il confronto di efficacia verrà valutato in termini di sopravvivenza globale. L'arruolamento è previsto essere di 36 mesi, seguito da un follow-up di 18 mesi per randomizzare 350 pazienti KRAS negativi.

Tale studio, sponsorizzato dalla Fondazione Giscad per la Cura dei Tumori, vede il supporto di AIFA.

Carcinoma della testa e del collo

Da marzo 2008 è iniziato l'arruolamento di uno studio di fase III, che ha un duplice scopo. Il primo è quello di valutare l'efficacia di un trattamento d'induzione con chemioterapia seguito da un successivo trattamento farmacologico concomitante a radioterapia. Il secondo valuta quale sia la combinazione farmacologica associata a radioterapia meglio tollerata tra cetuximab e chemioterapia a base di platino-derivati.

Questa ricerca, che è condotta da un team multidisciplinare composto da oncologi, radioterapisti e otorinolaringoiatri, prevede un campione di circa 350 pazienti su tutto il territorio nazionale da parte di circa sessanta centri. La conclusione dell'arruolamento è prevista nel primo semestre 2012.

Mucosite da chemio-radioterapia

Si sta attivando uno studio clinico randomizzato di fase III in doppio cieco focalizzato sulla problematica del dolore indotto da mucosite orale durante la chemio-radioterapia concomitante del tumore testa-collo.

Lo scopo dello studio, in particolare, è quello di valutare l'efficacia analgesica dello sciacquo orale con morfina rispetto a placebo in termini di differenza di dose totale sistemica di oppioidi somministrata per via orale, transdermica o parenterale, espressa come dose di morfina orale equivalente (EOMD) durante o dopo il trattamento oncologico per due settimane. Il numero totale di pazienti da arruolare è pari a circa 140.

Lo studio prevede la partecipazione di otto centri sperimentali.

Area onco-ginecologica

Il laboratorio è attivamente coinvolto per le attività di data management, monitoraggio ed analisi statistica negli studi coordinati dal Laboratorio di Ricerca Translazionale e di Outcome in Oncologia e dal Gruppo Mango.

Glaucoma pediatrico, qualità di vita in pazienti con glaucoma

Uno dei protocolli attivi riguarda uno studio sperimentale, prospettico di fase II, a braccio singolo condotto su bambini affetti da glaucoma congenito infantile refrattari al trattamento chirurgico. Tale protocollo, ha lo scopo di valutare l'efficacia e sicurezza degli analoghi delle prostaglandine e degli inibitori dell'anidrasi carbonica somministrati per via topica, nel trattamento del glaucoma congenito ed infantile. Il primo paziente è stato arruolato a luglio del 2009. Al momento è ancora attivo l'arruolamento di nuovi pazienti. L'obiettivo primario del presente studio è la valutazione dell'effetto ipotensivo di latanoprost e dorzolamide in un campione di soggetti affetti da glaucoma congenito e infantile, refrattario al trattamento chirurgico. Come indicatore secondario si valuterà anche la sicurezza dei trattamenti. La conclusione dell'arruolamento è prevista entro la fine 2012. In particolare lo studio è diviso in tre fasi: fase di registrazione, trattamento chirurgico e trattamento medico.

Al momento è in fase di start-up uno studio osservazionale multicentrico trasversale che prevede la valutazione della qualità di vita in pazienti affetti da glaucoma in Italia. E' previsto, inoltre, un sottostudio su una coorte longitudinale di pazienti seguita prospetticamente.

Lo studio si propone come obiettivo quello di valutare la qualità di vita del paziente glaucomatoso (fase trasversale, durata un mese) e valutare la variazione della qualità della vita in relazione all'andamento della malattia (fase longitudinale, durata di circa 12 mesi).

Sono previsti circa 3000 pazienti per la fase trasversale di cui 200 di prima diagnosi seguiti prospetticamente per un anno (sottostudio). Per quanto riguarda il numero di centri saranno circa 20 su tutto il territorio nazionale.

Otorinolaringoiatria

Da settembre 2011 è partito l'arruolamento di uno studio clinico randomizzato multicentrico comparativo dal titolo: "Tonsillectomia extra-capsulare (ECT) vs tonsillectomia intra-capsulare (ICT) in bambini con ipertrofia tonsillare sintomatica. Studio clinico italiano, multicentrico, randomizzato, comparativo."

L'obiettivo primario dello studio è valutare l'efficacia e la sicurezza delle due diverse tecniche chirurgiche (ECT vs ICT) in termini di rischio di emorragie post-operatorie in bambini con ipertrofia tonsillare sintomatica. Al momento sono attivi 6 Centri Sperimentali e 10 sono prossimi all'attivazione.

L'obiettivo secondario è quello di valutare la qualità della vita in termini di dolore post-operatorio, durata della convalescenza, miglioramento delle condizioni cliniche ed effetti a lungo termine dell'operazione (6 mesi o 1 anno dopo la chirurgia) nel controllo dell'apnea e nella necessità di revisione chirurgica.

Mesoteliomi

E' in fase di attivazione uno nuovo protocollo riguardante uno studio clinico di fase II sull'attività della trabectedina in pazienti con mesotelioma pleurico maligno (MPM) inoperabile di tipo epitelioide pretrattati con pemetrexed e platino derivati, o con istotipo sarcomatoide o bifasico naive oppure pretrattati.

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'attività di trabectedina in pazienti con MPM di tipo epitelioide in ricaduta dopo trattamento con pemetrexed e derivati del platino e in pazienti con MPM di tipo sarcomatoso e misto, nei quali non esistono tuttora opzioni terapeutiche efficaci.

L'endpoint Primario dello studio è la sopravvivenza libera da progressione a 12 settimane dall'inizio del trattamento. Il numero di centri previsti è 5.

Laboratorio di Ricerca Translazionale e di Outcome in Oncologia

Il Laboratorio si occupa prevalentemente di documentare, attraverso la conduzione di studi clinici, randomizzati e non, e revisioni sistematiche della letteratura, l'efficacia e l'impatto di vecchie e nuove strategie diagnostiche e terapeutiche in oncologia, curando in particolare i due momenti translazionali critici: dalle fasi precoci di ricerca a quelle tardive (RCT) e dagli studi di efficacia alla pratica clinica (Ricerca di Outcome). Le linee di ricerca principale sono 3: la valutazione del dolore da cancro, la ricerca clinica sui tumori ginecologici e la valutazione della efficacia di percorsi assistenziali complessi (percorsi) in oncologia. Al fine di ottimizzare queste attività, ospita nel suo contesto il Centro di Coordinamento di due gruppi multidisciplinari (MANGO e CPOR-SG) che coordinano progetti multi-centrici in ginecologia oncologica e

nella area della palliazione. Tutte le attività di ricerca e di formazione in ambito di dolore cronico sono coordinate da un Centro dedicato (CERP:Center for the Evaluation and Research on Pain).

Il dolore da cancro

Nel corso del 2011 è stato avviato lo studio clinico CERP, “*Studio clinico randomizzato e controllato, in aperto, per comparare l’efficacia analgesica di percorsi terapeutici effettuati con ossicodone, fentanyl e buprenorfina verso morfina, in pazienti con dolore associato a cancro di intensità moderata-severa, a partire dal momento in cui iniziano il trattamento con 3° scalino della scala analgesica del WHO*” e il sottoprogetto “*Valutazione, in parallelo, dell’assetto genico dei pazienti e delle possibili correlazioni con gli effetti clinici osservati*”, la cui stesura del protocollo e della scheda raccolta dati è terminata a metà del 2010. Dopo aver ottenuto il parere unico da parte del centro coordinatore (Istituto Nazionale dei Tumori, Milano) a luglio 2010, è partita la fase di sottomissione della documentazione ai Comitati Etici dei centri che hanno aderito allo studio (85 centri).

Ad aprile del 2011 è stato reclutato il primo paziente e, nonostante per alcuni centri la fase etico-amministrativa non sia ancora terminata, la maggior parte sta arruolando pazienti.

In parallelo, sono stati ultimati la programmazione e l’avvio della ricerca “*Progetto di ricerca per la validazione di un algoritmo e di una scheda elettronica per la gestione del paziente con Dolore Cronico Non Oncologico in Medicina Generale*”, in collaborazione con S.I.M.G. (Soc. Italiana di Medicina Generale). Questo studio ha come obiettivo quello di modificare le abitudini prescrittive dei medici di Medicina generale nel caso di pazienti con dolore cronico. In particolare, grazie ad un intervento di tipo formativo implementato dal Ministero della Salute, si mira ad aumentare le prescrizioni di paracetamolo ed oppioidi e ridurre quelle di FANS.

Attualmente sono in corso ulteriori analisi del database contenente i dati raccolti dai medici coinvolti e, nel corso dell’ultimo congresso della S.I.M.G del novembre 2011, sono stati presentati i risultati preliminari di questo studio.

A ottobre 2011 è iniziata la fase di stesura del protocollo dello studio osservazionale “*Studio osservazionale prospettico longitudinale per valutare caratteristiche cliniche e trattamenti a base di oppioidi in pazienti affetti da breakthrough cancer pain*” definito come Studio R.E.R. con relativa CRF e questionario per il paziente. Il coordinamento del progetto di ricerca sul BTcP, da realizzare presso i centri della rete oncologica e oncoematologica della Regione Emilia-Romagna, è stato affidato al CERP.

Una volta conclusa la fase di stesura del protocollo e della CRF verrà richiesto il parere unico al Comitato Etico del centro coordinatore e, una volta ottenuto, sarà sottomesso il protocollo ai Comitati Etici dei centri partecipanti (15 centri).

L’obiettivo principale di questo studio è quello di valutare le caratteristiche cliniche del BTcP (numerosità e durata degli episodi, tempo per raggiungere il picco di dolore, intensità massima, meccanismi trigger) ed i relativi pattern di cura, in un campione di pazienti oncologici affetti da dolore di base di intensità moderata-severa, già in terapia o in fase d’inizio di trattamento con oppioidi del 3° scalino, e affetti da episodi di BTcP, trattati con terapia rescue con oppioidi, seguiti longitudinalmente per un periodo di 28 giorni (visite ai giorni 0, 7, 14, 21, 28).

Nel marzo 2011, relativamente alle iniziative di tipo formativo organizzate da CERP, sono state realizzate all’interno dell’Istituto, in collaborazione con l’Università degli Studi di Milano, le lezioni relative al modulo clinico del 11° “*Master in Cure Palliative al termine della vita*”.

E’ proseguita la collaborazione con il network europeo di ricerca nel campo delle cure palliative che ha soprattutto prodotto alcuni lavori scientifici (pubblicati o in fase di pubblicazione).

Attività nell’area onco-ginecologica

MaNGO è l’acronimo per Mario Negri Gynecologic Oncology group.

Dall’inizio degli anni ’90 l’Istituto Mario Negri ha collaborato attivamente nella realizzazione di studi clinici nazionali e internazionali in ambito onco-ginecologico. Il gruppo MaNGO si costituisce formalmente nel maggio del 2006 con lo scopo di mantenere questa tradizione scientifica ma di migliorare la visibilità del contributo italiano.

MaNGO nasce anche dall'esigenza di poter interagire attivamente con il Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) e l'European Network of Gynaecological Oncology Trials groups (ENGOT) due network internazionali che cercano di ottimizzare la collaborazione tra gruppi nazionali. La partecipazione a questi forum internazionali permette di accedere alle più qualificate proposte di ricerca clinica e a sottogruppi di lavoro con specifiche aree di interesse.

Nel corso del 2011 l'Unità di Ginecologia-Oncologia, nel contesto delle attività del MaNGO, ha coordinato la partecipazione di una rete selezionata di ospedali italiani a numerosi RCT nazionali ed internazionali, di seguito descritti.

Lo studio PORTEC 3, che confronta la chemio radioterapia concomitante seguita da chemioterapia adiuvante con la sola radioterapia nella pazienti con carcinoma dell'endometrio ad alto rischio o avanzato, ha visto la partecipazione di 22 centri MaNGO con la randomizzazione complessiva di oltre 60 pazienti. L'arruolamento internazionale globale ha ormai superato i 400 casi. Lo studio PORTEC 3 è uno studio accademico promosso da clinici olandesi. L'Unità ha ricevuto fondi dall'AIFA per il coordinamento nazionale di questo studio.

Nel 2011 è continuata la fase di reclutamento dello studio di fase II per la valutazione della trabectedina (farmaco antitumorale di origine marina) nel trattamento dei leiomioidi uterini.

Lo studio TAUL, studio randomizzato di fase II condotto nelle pazienti affette da leiomioidi uterino recidivante, valuterà l'efficacia clinica della trabectedina. Nel corso del 2011 risultano complessivamente attivati 33 centri italiani e 50 pazienti, colpite da questa rara malattia, sono state incluse nello studio TAUL.

Durante il 2011 è stato attivato il protocollo dello studio INOVATYON, uno studio internazionale condotto sotto l'egida degli intergruppi europei (ENGOT) e internazionali (GCIG). INOVATYON è uno studio randomizzato di fase III che confronta l'associazione di doxorubicina peghilata liposomiale e carboplatino con quella di doxorubicina peghilata liposomiale e trabectedina nelle pazienti che hanno una recidiva di carcinoma ovarico tra 6 e 12 mesi dal termine di una precedente chemioterapia a base di platino (recidiva parzialmente platino sensibile). Nella seconda metà del 2011, a fronte dell'attivazione avvenuta nella maggioranza dei centri europei (Italia, Svizzera, Germania, Grecia, Paesi Bassi, Belgio, paesi Scandinavi, GB) lo studio è stato "sospeso" a seguito della chiusura dell'unico sito mondiale di produzione della doxorubicina peghilata liposomiale. Si prevede la riattivazione dello studio nella seconda metà del 2012.

Nel corso del 2011 è stato sviluppato, congiuntamente con il gruppo di onco-ginecologia MITO, un protocollo di fase II-III che valuti l'efficacia di continuare la terapia con bevacizumab nelle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico precedentemente trattato con la combinazione carboplatino, taxolo e bevacizumab. Tale protocollo dovrebbe essere attivato nel corso del 2012.

Il Comitato Tecnico Scientifico di MaNGO si è riunito a cadenza quadrimestrale circa mentre è stata convocata, nel luglio 2010, la 8° assemblea generale dei clinici aderenti a MaNGO.

Ricerca di outcome e sanitaria

Nel 2008, sulla base di un finanziamento del Ministero della Salute (Sesto Progetto Integrato Oncologia), il Laboratorio di Ricerca Traslationale e di Outcome ha coordinato un progetto che coinvolge 5 UO nazionali, organizzate su base regionale, che ha l'obiettivo di sviluppare e validare programmi di follow-up in oncologia. Nel corso del 2008 sono stati discussi e disegnati 3 RCT nel tumore della mammella e dell'endometrio. Il primo RCT, ha l'obiettivo di verificare se un programma concordato di follow-up per donne con tumore della mammella a basso rischio di recidiva abbia una resa diversa se offerto da uno specialista in ambito ospedaliero o da un medico di medicina generale in ambito territoriale. Nel 2009, è stato condotto un esteso programma di informazione, formazione e reclutamento dei medici di medicina generale. attualmente lo studio è in fase di lancio a Reggio-Emilia (con la partecipazione di 5 ospedali e più di 350 medici) e vedrà la partecipazione nel 2010 di altre 3 ASL regionali.

Il secondo, attivato all'inizio del 2008 in alcuni centri del Nord Italia e che nel 2009 ha completato la fase pilota, ha l'obiettivo di verificare l'efficacia di due diversi schemi di follow-up, più o meno intensivi, nelle donne con tumore della mammella ad alto rischio di recidiva. L'intensità dei programmi di follow-up è basata sull'esecuzione di dosaggi di bio-marcatore (biomarkers) e l'esecuzione di PET in casi dubbi. Infine, un terzo RCT, attivato alla fine del 2008, ha l'obiettivo di verificare l'efficacia comparativa di due diversi schemi di follow-up in pazienti con tumore dell'endometrio, in diverse fasce di rischio di recidiva. Nel 2010

due dei 3 RCT sopra descritti sono in attiva fase di reclutamento, mentre il terzo (Studio di efficacia per valutare ruolo biomarkers in tumore della mammella a medio-alto rischio di recidiva) ha terminato la fase di revisione del protocollo ed è in fase di attivazione e valutazione da parte dei Comitati Etici pertinenti).

Il laboratorio ha infine continuato la collaborazione con altri gruppi di ricerca del Mario Negri e di altre istituzioni in altre aree rilevanti per la salute dei cittadini. In particolare si segnala la partecipazione a un progetto con una rete di medici di medicina generale che ha l'obiettivo di identificare e quantificare il ruolo di alcuni fattori legati alla fragilità e vulnerabilità sociale nell'utilizzo del Servizio Sanitario Regionale; lo studio, che ha visto coinvolti 93 medici di medicina generale della città di Milano, è finanziato dalla Regione Lombardia, è condotto in collaborazione con la ASL di Milano, con il CNPDS (Centro Nazionale per la Prevenzione e la Difesa Sociale) e lo CSERMEG (Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale);

A dicembre 2011 si è concluso con la stesura del report finale lo studio Vulnerabilità e Fragilità *“Progetto di Ricerca sul campo per identificare determinanti di fragilità clinica e vulnerabilità sociale e suggerire approcci migliorativi in popolazioni a maggiore rischio”*. Lo studio è stato promosso dal Centro Nazionale Prevenzione e Difesa Sociale (CNPDS), dalla ASL Città di Milano, dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri e dal Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale (CSERMEG).

Lo studio si è composto di diverse fasi:

- organizzazione a febbraio di un workshop con 100 medici di medicina generale dell'ASL di Milano interessati al progetto;
- da aprile a giugno si è avviata la raccolta dati da parte dei medici;
- da luglio a settembre i dati cartacei sono stati inseriti in un database elettronico;
- infine, da settembre a dicembre si è proseguito con l'analisi dei dati e la stesura del report finale.

E' continuata la collaborazione, formalizzata da una convenzione di ricerca biennale, con l'Ospedale ASMN di Reggio-Emilia che ha l'obiettivo di fornire consulenza e supporto ai percorsi di ricerca biologico-traslazionale e clinico-sanitaria in oncologia, in particolare nel contesto del percorso dell'Ospedale verso il riconoscimento come IRCCS Oncologico, ottenuto nel maggio del 2011.

Nel 2011 sono continuate le pubblicazioni che derivano da collaborazioni con altri gruppi sul tema della obesità e anemia nei pazienti anziani.

Laboratorio di Ricerca sul coinvolgimento dei Cittadini in Sanità

Il Laboratorio promuove differenti attività di ricerca mirate allo sviluppo della partecipazione di cittadini e pazienti e loro rappresentanze alle scelte e alle decisioni in tema di salute, affiancandoli in un percorso di formazione e informazione che permetta loro di confrontarsi in modo efficace con il mondo medico e scientifico, creando un tavolo di confronto con le organizzazioni scientifiche. Rientrano inoltre nelle linee di ricerca del laboratorio progetti per la valutazione del tipo di informazione fornita su malattia e trattamenti, messa a punto di portali internet sui temi della salute e dell'informazione (www.partecipasalute.it); progetti di coinvolgimento di gruppi di pazienti per la pubblicazione di materiale informativo; progetti che riguardano la valutazione della qualità della vita e della salute, sia attraverso studi *ad hoc* su gruppi selezionati di pazienti sia attraverso la messa a punto di questionari.

Progetto: ConMe Conoscere la menopausa

Nel giugno 2008 si concludevano, con la pubblicazione e la diffusione del documento finale di consenso (http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/923), le attività relative alla Conferenza di consenso *“Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva?”*. La realizzazione del progetto aveva comportato il coinvolgimento di molte e diverse professionalità che, con la disponibilità del documento finale, diventavano a loro volta target di possibili azioni di miglioramento. Un finanziamento AIFA, che ha coinvolto l'Istituto Superiore di Sanità, il Laboratorio di ricerca sul coinvolgimento dei cittadini in sanità e Zedig-Agenzia di editoria scientifica, ha permesso di continuare questa linea di ricerca finalizzando le iniziative a:

1. mettere a punto, implementare e valutare diversi modelli di offerta attiva e disseminazione delle informazioni sanitarie rivolte alle donne per creare opportunità concrete affinché esse scelgano in modo

responsabile e consapevole comportamenti favorevoli alla tutela della salute in menopausa;
2. valutare l'impatto della campagna di educazione attraverso l'analisi temporale prima/dopo dell'andamento delle prescrizioni dei farmaci TOS;

3. mettere a punto un modello di strategie di disseminazione di informazioni sulla salute che possa essere di riferimento per future iniziative di sanità pubblica legate all'uso di farmaci e vaccini.

Il progetto si è concluso nel 2011 con un convegno finale che ha attratto l'attenzione di ginecologi, medici di medicina generale, operatori dei consultori i cui lavori, compresi i risultati del progetto, sono tutti disponibili su http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1787. Sono in corso le pubblicazioni sul progetto.

IN-DEEP Integrare le esperienze e le preferenze dei pazienti con sclerosi multipla con i risultati della ricerca scientifica per sviluppare informazioni sulla salute utili per decisioni informate e condivise

Il progetto è coordinato dalla Fondazione IRCSS Istituto Neurologico Carlo Besta in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla AISM e la Trobe University di Melbourne (Australia). E' stato finanziato dalla FISM Fondazione Italiana Sclerosi Multipla.

Il progetto si propone di conoscere come, dove e quando le persone con sclerosi multipla vanno alla ricerca di informazioni su terapie o farmaci disponibili per gestire la loro malattia (ad es. fisioterapia, terapia occupazionale, medicina alternativa ecc.) e come utilizzano queste informazioni per prendere delle decisioni. Siamo particolarmente interessati al tema delle informazioni trovate attraverso internet. Il progetto svilupperà un modello per produrre informazione di alta qualità per i pazienti con sclerosi multipla e i loro familiari. Per essere in grado di gestire la malattia, i pazienti e i loro familiari hanno bisogno di informazioni di qualità che provengano da fonti indipendenti e basate su dati affidabili e aggiornati. Tuttavia, le persone non solo hanno bisogno di informazioni, ma anche di capire come valutare la loro rilevanza e se facciano al caso loro.

Lo screening del portatore sano per la fibrosi cistica: la voce dei cittadini

Lo screening del portatore prevede un esame genetico per individuare tra gli adulti in età riproduttiva i portatori sani, cioè i cosiddetti eterozigoti che hanno una sola copia del gene mutato e quindi non sono malati, ma possono trasmettere la malattia a un figlio se anche l'altro genitore è portatore di una mutazione simile. Nella parte occidentale del Veneto ed in Trentino Alto-Adige questo test è stato offerto a coloro che avevano già un caso di fibrosi cistica in famiglia. L'Università di Padova ha invece avviato una campagna di offerta attiva del test. Nella parte orientale della regione si sono eseguite decine di migliaia di test, individuando migliaia di portatori e decine di coppie in cui entrambi sono eterozigoti e il numero di nuovi nati con la fibrosi cistica è sceso quasi ad annullarsi, mentre questa diminuzione è stata più bassa nella parte occidentale del Veneto e in Trentino-Alto Adige dove il test è offerto solo alle famiglie a rischio. Si apre per la fibrosi cistica un importante dibattito sulle scelte individuali e collettive. La scelta di una offerta attiva di screening del portatore a livello di popolazione non dovrebbe infatti essere fatta da autorità sanitarie locali senza una consultazione delle preferenze del cittadino, vi è infatti la necessità di considerare tutte le possibili conseguenze. Si propone il metodo "La giuria dei cittadini" per coinvolgere i cittadini nel processo decisionale attraverso un percorso basato su informazioni e coinvolgimento di esperti e associazioni di pazienti. I cittadini - senza esperienza di fibrosi cistica e senza interessi di parte - arriveranno a scrivere un documento di indirizzo per rispondere proprio alla domanda "Dovrebbe il sistema sanitario offrire a tutte le coppie lo screening del portatore?". Il progetto, i documenti, il rapporto finale saranno disponibili per pubblico, medici, ricercatori e decisori in sanità attraverso la pubblicazione in riviste internazionali e nazionali e siti web. Il progetto è sostenuto dalla Fondazione Fibrosi Cistica.

Costruire un'alleanza strategica tra associazioni di pazienti, cittadini e comunità medico scientifica – Partecipasalute

Questo progetto, svolto in collaborazione con il Centro Cochrane Italiano e l'Agenzia di giornalismo scientifico Zadig, è iniziato nel settembre 2003. Si prefigge di sperimentare iniziative con lo scopo di orientare:

- le associazioni dei pazienti e dei cittadini a una maggiore partecipazione e confronto sui temi dell'assistenza sanitaria e delle scelte in medicina;
- le organizzazioni professionali e scientifiche a un rapporto costruttivo con pazienti e cittadini e loro associazioni per accogliere e soddisfare le loro istanze e le loro aspettative riguardo alla produzione (ricerca clinica) e alla diffusione delle informazioni scientifiche.

Nel corso del 2011 sono stati organizzati:

- V percorso di formazione “Orientarsi in salute e sanità”, in collaborazione con Associazione Crisalide, Amici di ISAL, ANIPI, Amici Emilia Romagna e AMRER Onlus e con il sostegno del Centro di servizio "Volontarimini", Rimini;
- VI percorso di formazione “Orientarsi in salute e sanità”, in collaborazione con GISMa e Associazione Serena a Palermo Onlus, Palermo;
- Indagine tramite questionario in collaborazione con l’Associazione Alleanza contro il Tumore Ovarico ACTO Onlus;
- Indagine tramite questionario su pazienti, familiari e medici con Sclerosi Laterale Amiotrofica;
- Indagine sul follow-up dei primi cinque percorsi formativi dedicati a rappresentanti delle associazioni di pazienti. L’indagine ha coinvolto un centinaio di soggetti, i risultati sono in corso di pubblicazione.

Rimane inoltre come punto di forza del progetto lo sviluppo e l’aggiornamento continuo del sito www.partecipasalute.it. Il sito viene aggiornato con nuovi articoli ed approfondimenti ogni settimana, mentre ogni quindici giorni viene inviata la newsletter ad un indirizzario di più di 2.500 persone.

Studio sulla valutazione di efficacia del follow-up in oncologia

Una tempestiva diagnosi e la successiva terapia chirurgica rimangono il caposaldo della terapia primaria di molte malattie tumorali. L’aggiunta di efficaci terapie adjuvanti ha permesso di migliorare la sopravvivenza dei pazienti resi liberi da malattia grazie alla chirurgia e ha fornito le basi per impostare programmi di follow-up. In tali programmi, pur in assenza di buone prove sulla efficacia di tali procedure, il follow-up è praticato con l’assunzione che la scoperta anticipata di una recidiva permetta l’attivazione di efficaci terapie e quindi migliori la prognosi, con benefici superiori agli effetti negativi, in termini di salute, consumo di risorse e costi. In alcuni casi, ad esempio nel tumore della mammella e del colon-retto, tale pratica è comunque perseguita nella quotidianità clinica, anche in presenza di studi clinici randomizzati, meta-analisi, conferenze di consenso, autorevoli editoriali e statements di associazioni e società scientifiche che, come minimo, suggeriscono che non esistono evidenti e grandi benefici nel condurre molti esami diagnostici dopo le terapie primarie. Due studi multicentrici e randomizzati, lo studio Futura e lo studio Totem – rispettivamente nel tumore delle mammella e nel tumore dell’endometrio – stanno mettendo a confronto modalità differenti di organizzazione del follow-up. Gli studi sono in corso.

Progetto valutazione della qualità della vita

Come per l’anno precedente sul tema della valutazione della qualità della vita non sono in corso progetti specifici ma è proseguita l’attività di supporto e coordinamento di altri gruppi che utilizzano strumenti di qualità da noi tradotti e validati, SF-36, SF-12, PGWBI. Nel corso dell’anno è stato periodicamente aggiornato il sito specifico <http://crc.marionegri.it/qol> e sono stati raccolti dati normativi sulla versione 2 del questionario SF-36.