

RAPPORTO ATTIVITÀ 2010

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 Farmacologia Clinica Antitumorale

Capo Unità

Massimo ZUCCHETTI, Dr.CTF

Laboratorio di Farmacologia Molecolare

Capo Laboratorio

Massimo BROGGINI, 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 per lo Sviluppo di Nuove Strategie Farmacologiche

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.

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 del Comitato Scientifico della Fondazione Buzzi Unicem Onlus.

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

- 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., Vigano' 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., Brogini M., D'Incalci M. Analysis of gene expression in early-stage ovarian cancer. *Clin Cancer Res.*, 14 : 7850-7860 (2008).
- Grosso F., Jones R.L., Demetri G.D., Judson I.R., Blay J.Y., Le Cesne A., Sanfilippo R., Casieri P., Collini P., Dileo P., Spreafico C., Stacchiotti S., Tamborini E., Tercero J.C., Jimeno J., D'Incalci M., Gronchi A., Fletcher J.A., Pilotti S., Casali P.G. Efficacy of Trabectedin (ET-743) in advanced pre-treated myxoid liposarcomas. *Lancet Oncology*, 8: 595-602 (2007).

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 Trasazionale 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

- 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.
- Mazzeletti M, Broggin M. PI3K/AKT/mTOR inhibitors in ovarian cancer. *Curr Med Chem*. 2010;17(36):4433-47.
- Sala G, Dituri F, Raimondi C, Previdi S, Maffucci T, Mazzeletti 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.
- Marrazzo E, Marchini S, Tavecchio M, Alberio T, Previdi S, Erba E, Rotter V, Broggin M. The expression of the DeltaNp73beta isoform of p73 leads to tetraploidy. *Eur J Cancer*. 2009 Feb;45(3):443-53. Epub 2008 Nov 12.
- Falasca M, Chiozzotto D, Godage HY, Mazzeletti 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;
- Ganzinelli M, Carrassa L, Crippa F, Tavecchio M, Broggin M, Damia G. Checkpoint kinase 1 down-regulation by an inducible small interfering RNA expression system sensitized in vivo tumors to treatment with 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res*. 2008 Aug 15;14(16):5131-41.

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. 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

- Floriani I, Garattini S, Torri V. Looking for efficiency rather than efficacy in randomized controlled trials in oncology. *Ann Oncol*. 2010 Jul; 21(7):1391-1393.
- Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, Marussi D, Codecà C, Di Maria G, Caldiera SE, Floriani I, Zonato S, Ferrari D, Foa P. Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2046-50.
- 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.
- 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 Jun 28.
- Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, Masi G, Stasi I, Canestrari E, Rulli E, Floriani I, Bencardino K, Galluccio N, Catalano V, Tonini G, Magnani M, Fontanini G, Basolo F, Falcone A, Graziano F. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009 101 : 715-721
- Floriani I, Santini D, Torri V, Cremolini C, Falcone A, Loupakis F. Do we need biopsies of metastases for colorectal cancer patients? *Br J Cancer* 2009 101 : 374-375

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 Professore a contratto presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Brescia, membro del Collegio

dei Docenti del Dottorato di Ricerca in Fisiologia-Farmacologia-Tossicologia molecolare e cellulare presso l'Università di Siena, membro del comitato esecutivo del SENDO (South Europe New Drug Development Office, Milano) e del Comitato Esecutivo dell'European Association for Cancer Research (EACR). 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 circa 200 articoli scientifici su giornali "peer reviewer" e testi scientifici.

Principali pubblicazioni

- 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.
- Rösl C., Borgia B., Schliemann C., Gunther M., Wunderli-Allenspach H., Giavazzi R., Neri D. Comparative analysis of the membrane proteome of closely related metastatic and non-metastatic tumor cells. *Cancer Research*, 69(13):5406-14, 2009.
- 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.
- Naumova E., Ubezo P., Garofalo A., Borsotti P., Cassis L., Riccardi E., Scanziani E., Eccles S.A., Bani M.R., Giavazzi R. The vascular targeting property of paclitaxel is enhanced by SU6668, a receptor tyrosine kinase inhibitor, causing apoptosis of endothelial cells and inhibition of angiogenesis. *Clin. Cancer Research* 12(6):1839-49, 2006.
- 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 e società scientifiche
- 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 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
Fostering a strategic alliance between patients' associations and health care professionals
J Ambul Care Manage 2010, 33 (3): 223-30.
- Tettamanti M, Lucca U, Gandini F, Recchia A, Mosconi P, Apolone G, Nobili A, Tallone MV, Detoma P, Giacomini A, Clerico M, Tempia P, Savoia L, Fasolo G, Ponchio L, Della Porta MG, Riva E
Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: the "Health and Anemia" population-based study
Haematologica 2010; 95(11): 1849-1856
- Mosconi P, Donati S, Colombo C, Mele A, Liberati A, Satolli R. The Consensus Conference WorkingGroup. Informing women about hormone replacement therapy: the Consensus conference statement. *BMC Woman Health Journal* 2009; 9:14 doi:10.11886/1472-6874-9-14
- Mosconi P, Colombo C, Satolli R, Liberati A. PartecipaSalute, an Italian project to involve lay people, patients' associations and scientific-medical representatives on the health debate. *Health Expectations* 10: 194-204, 2007.
- Mosconi P, Poli P, Giolo A, Apolone G. How health consumers feel about clinical research: a questionnaire survey. *European Journal of Public Health* 15: 372-379, 2005.
- Mosconi P, Buchanan M, Kyriakides S, Fernandez-Marcos A, Horvatin J, O'Connell D, Zernik N, on behalf of EUROPA DONNA. EUROPA DONNA: has strength in its heterogeneity. *European J Cancer* 40: 1145-1149, 2004.

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 per lo sviluppo di nuove strategie farmacologiche.

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; 1989-1999: 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

Ha partecipato a vari Independent data monitoring committee 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

- Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, Sburlati P, Di Maio M, Farina G, Gridelli C, Torri V. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2011;70(2):119-28.
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219-26. Epub 2010 May 24. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2010; 28(30):4664. 3.
- Floriani I, Garattini S, Torri V. Looking for efficiency rather than efficacy in randomized controlled trials in oncology. *Ann Oncol*. 2010 21(7):1391-3. Epub 2010 May 25. PubMed PMID: 20501504.
- Laghi L, Bianchi P, Miranda E, Balladore E, Pacetti V, Grizzi F, Allavena P, Torri V, Repici A, Santoro A, Mantovani A, Roncalli M, Malesci A. CD3+ cells at the invasive margin of deeply invading (pT3-T4) colorectal cancer and risk of post-surgical metastasis: a longitudinal study. *Lancet Oncol*. 2009; 10 (9): 877-84.
- Garassino MC, Borgonovo K, Rossi A, Mancuso A, Martelli O, Tinazzi A, Di Cosimo S, La Verde N, Sburlati P, Bianchi C, Farina G, Torri V. Biological and clinical features in predicting efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2009; 29 (7): 2691-701.
- Torri V: Clinical trials and data management In: Oxford textbook of oncology, 2nd. ed. Vol. 1. Oxford Univ. Press, Oxford; 2002 : 1123-1134

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 (dal 2004) e di ADAMANT (dal 2008), 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 67 riassunti, 15 dei quali selezionati per la presentazione orale a congressi internazionali

Principali pubblicazioni

- 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.
- Naumova E., Ubezio P., Garofalo A., Borsotti P., Cassis L., Riccardi E., Scanziani E., Eccles S.A., Bani M.R. & Giavazzi R. The vascular targeting property of paclitaxel is enhanced by SU6668, a receptor tyrosine kinase inhibitor, causing apoptosis of endothelial cells and inhibition of angiogenesis. *Clinical Cancer Research* 12: 1839-1849, 2006.
- 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

- Damia G, D'Incalci M. Genetic instability influences drug response in cancer cells. *Curr Drug Targets*. 2010 Oct;11(10):1317-24.
- 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.
- Carrassa L, Sanchez Y, Erba E, Damia G. U2OS cells lacking Chk1 undergo aberrant mitosis and fail to activate the spindle checkpoint. *J Cell Mol Med*. 2009 Aug;13(8A):1565-76.
- Ganzinelli M, Carrassa L, Crippa F, Tavecchio M, Broggin M, Damia G. Checkpoint kinase 1 down-regulation by an inducible small interfering RNA expression system sensitized in vivo tumors to treatment with 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res*. 2008 Aug 15;14(16):5131-41.
- Tavecchio M, Simone M, Erba E, Chiolo I, Liberi G, Foiani M, D'Incalci M, Damia G. Role of homologous recombination in trabectedin-induced DNA damage. *Eur J Cancer*. 2008 Mar;44(4):609-18. Epub 2008 Feb 19.
- Damia G, D'Incalci M. Targeting DNA repair as a promising approach in cancer therapy. *Eur J Cancer*. 2007 Aug;43(12):1791-801.

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. È 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 Diaz 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 laurea con lode in Medicina e Chirurgia, Università di Milano nel 1980, nel 1983 si specializza con lode in Endocrinologia, Università di Verona e nel 1992 si specializza 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.

Aree 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 Extradiscal 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.

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

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 Tumore 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* e *Current Cancer Therapy Reviews*.

Principali pubblicazioni

- 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-1A, 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.
- Martinelli M., Bonezzi K., Riccardi E., Kuhn E., Frapolli R., Zucchetti M., Ryan A.J., Taraboletti G., Giavazzi R. Sequence dependent antitumour efficacy of the vascular disrupting agent ZD6126 in combination with paclitaxel. *Br J Cancer* 97:888-94, 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

- Ubezio, P.; Lupi, M., Branduardi, D.; Cappella, P., Cavallini, E., Colombo, V., Matera, G., Natoli, C., Tomasoni, D., D'Incalci, M. (2009) Quantitative assessment of the complex dynamics of G1, S and G2M checkpoint activities. *Cancer Res.* 69: 5234-5240
- Valentini, G., D'Andrea, C., Ferrari, R., Pifferi, A., Cubeddu, R., Martinelli, M., Natoli, C., Ubezio, P. and Giavazzi R. (2008) In-vivo measurement of vascular modulation in experimental tumors using a fluorescent contrast agent. *Photochem. Photobiol.* 84:1249-1256.
- Ubezio, P. and Cameron, D. (2008) Cell killing and resistance in pre-operative breast cancer chemotherapy. *BMC Cancer* 8:201.
- Basse, B., Ubezio, P. (2007) A generalised age and phase structured model of human tumour cell populations both unperturbed and exposed to a range of cancer therapies. *Bull. Math. Biol.* 69:1673-90.
- Lupi, M., Matera, G., Natoli, C., Colombo, V., Ubezio, P. (2007) The Contribution of p53 in the Dynamics of Cell Cycle Response to DNA Damage Interpreted by a Mathematical Model. *Cell Cycle* 6:943-950. Lupi, M., Matera, G., Branduardi, D., D'Incalci M. and Ubezio, P. (2004) Cytostatic and cytotoxic effects of topotecan decoded by a novel mathematical simulation approach. *Cancer Res.* 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., 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. Tecnol. 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.
- Frapolli R., Marangon E., Zaffaroni M., Colombo T., Falcioni C., Bagnati R., Simone M., D'Incalci M., Manzotti C., Fontana G., Morazzoni P., Zucchetti M. Pharmacokinetics and metabolism in mice of IDN 5390 (13-(N-Boc-3-i-butylisoserinoyl)-C-7,8-seco-10-deacetylbaicatin III), a new oral C-seco-taxane derivative with antiangiogenic property effective on paclitaxel-resistant tumors. *Drug Metabolism and Disposition*, 34(12):2028-2035 (2006).

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 per lo Sviluppo di Nuove Strategie Farmacologiche, 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 per lo Sviluppo di Nuove Strategie Farmacologiche, 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. Cellule deficienti nel "Nucleotide Excision Repair" sono meno suscettibili a trabectedina mentre sono sensibili ai raggi UV e ad altri farmaci antitumorali che danneggiano il DNA.

La selettività d'azione di trabectedina nel liposarcoma mixoide avviene attraverso la modulazione della trascrizione di geni coinvolti nel differenziamento adipocitario.

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'espressione di una forma troncata della proteina p63 (DNp63) aumenta con l'aumentare della malignità del carcinoma ovarico e pazienti con elevata espressione di DNp63 hanno una prognosi peggiore. DNp63 rappresenta quindi un nuovo target per nuove terapie selettive in questo tumore.

Il blocco dell'espressione della proteina checkpoint CHK1 mediante siRNA o inibitori specifici, aumenta l'attività in vitro e in vivo di 5-fluorouracile. L'aumento di attività è apprezzabile soprattutto nei tumori non esprimenti p53 indicando un possibile aumento di selettività attraverso questa combinazione

Un derivato delle antracicline, la nemorubicina ha un meccanismo di azione peculiare che la rende particolarmente sensibile in tumori resistenti a farmaci come cisplatino. La combinazione tra i due farmaci risulta in un effetto altamente sinergico. È stato identificato un meccanismo di resistenza a questa antraciclina, legato alla scomparsa di espressione di un gene del nucleotide excision repair.

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.

La crescita a livello osseo di cellule di carcinoma mammario viene rallentata da inibitori selettivi di c-met.

Cellule staminali umane derivate da cordone ombelicale esprimono geni coinvolti nei checkpoint cellulari solo in determinate fasi del differenziamento. È possibile che questo sia in relazione con la diversa vulnerabilità delle cellule.

Sono stati identificati geni differentemente espressi dalle cellule endoteliali isolate dai tumori rispetto alle cellule endoteliali dei tessuti sani. Per alcuni di essi ne è stata dimostrata l'espressione in tumori umani dove la proteina era associata alla vascolatura e alla componente stromale.

Il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) rilasciato dal parenchima tumorale (cellule tumorali) modifica l'espressione genica dello stroma (microambiente tumorale); è stato identificato un pannello di geni differentemente espressi in tale condizione, il cui ruolo nella progressione tumorale e nell'influenzare la risposta alla terapia è oggetto di studio.

Il VEGF prodotto dalle cellule tumorali influenza la risposta antitumorale causata dalla somministrazione di paclitaxel; l'impiego di bevacizumab (anticorpo diretto contro il VEGF) migliora l'efficacia terapeutica dell'agente chemioterapico.

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 (brachthtrogh pain) è in corsodi 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 è 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). Una anlisi 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.

L'identificazione, attraverso una studio pilota in attuale fase di ampliamento e conferma, condotto con la collaborazione di un gruppo di Medici di medicina generale, 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, ha permesso il lancio di uno studio prospettico che ha l'obiettivo di quantificare il ruolo di alcuni detrerminati sociali nell'utilizzo di risorse sanitarie.

Uno studio randomizzato di fase III sul ruolo della linfadenectomia sistematica nel carcinoma dell'endometrio in stadio precoce ha dimostrando 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 organizzazione di uno spazio di lavoro – lo spazio Parita (Partecipare alla ricerca insieme alle associazioni) – nel quale vengono discusse le aree grigie della conoscenza identificate dai pazienti come punto di partenza per la messa a punto di veri e propri progetti di ricerca da discutere con la comunità scientifica. Una raccolta dati ad hoc con la collaborazione delle associazioni dei pazienti ha messo in evidenza quali sono i bisogni di ricerca clinica dei pazienti dal punto di vista dei pazienti stessi.

COLLABORAZIONI NAZIONALI

Agenzia Sanitaria Regionale (ASR), Bologna
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma
Alleanza Contro il Tumore Ovarico (ACTO)
Azienda Sanitaria Locale, Rimini
Azienda Sanitaria Locale, Vercelli
Assessorato Sanità, Regione Emilia Romagna
Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)
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)
CNPDS, Centro Nazionale per la prevenzione e Difesa Sociale, Milano
CNR IGBE, Pavia
CNR, Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare, Milano
Cochrane Collaboration
ENEA Centro Ricerche, Unità di Tossicologia e Scienze Biomediche, Roma
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT), Milano
Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM), Milano
Fondazione LUVI, Milano
Fondazione Nerina e Mario Mattioli Onlus, Milano
Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia
Fondazione SmithKline (FSK), Milano
Fondo Edo Tempia, Laboratorio di 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
Laboratorio Cell factory, Policlinico di Milano
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 di Milano
Università di Modena e Reggio Emilia
Università di Monza
Università di Padova
Università di Siena
Università di Torino
Università “La Sapienza”, Roma
Zadig, Agenzia di Giornalismo scientifico

COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI

ADAMANT Consortium, IP 7th FP, EC
ARCAGY (Association de Recherche sur les Cancers Gynécologiques), Francia
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
EORTC, Bruxelles, Belgio
EUROPA DONNA
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 GCIG (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 (GCIG)
Helios Klinikum Erfurt GmbH, Institute of Pathology, Germania
Institute of Pathology, Friedrich Schiller University, Jena, Germania
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana
Johns Hopkins University, USA
Ludwig Institute for Cancer Research, Londra, Gran Bretagna
National Cancer Center, Singapore
Stony Brook University, NY USA
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, USA
MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, 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 Wisconsin, Madison, WI, USA
Kyoto University, Giappone
Weizmann Institute of Science, Israele

PRESENZA IN COMITATI EDITORIALI

American Journal of Cancer Research (Maurizio D'Incalci)
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 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)
Tumori (Maurizio D'Incalci, Raffaella Giavazzi)
www.PartecipaSalute.it (Paola Mosconi)
www.fondazionemattioli.it (Paola Mosconi)

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, Quality of Life Research, Science, The Patient: patient-centered outcomes research, 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 Board, Europa Donna
Executive Committee, European Association for Cancer Research (EACR)
Pezcoller Foundation-ECCO Award
NHS R&D National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Gran Bretagna
University Medical School of Siena

ORGANIZZAZIONE DI EVENTI

Investigators' meeting: 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. STUDIO CERP, Milano, 13 aprile 2010.

Convegno: International Clinical Trials' Day 2010. Quale ricerca per quale salute? La centralità di cittadini & pazienti nel dibattito sulla dimensione sociale della salute. Milano, 19 maggio 2010.

Meeting: "Nuovi farmaci in ginecologia oncologica" e 7° Assemblea Gruppo MaNGO, Milano 18 e 19 giugno 2010.

Convegno: V edizione percorso di formazione PartecipaSalute - "Orientarsi in salute e sanità". Rimini, settembre-ottobre 2010.

Conferenza: XXVIII Conferenza Nazionale di Citometria - Scuola Nazionale di Citometria, Corsi residenziali di formazione e aggiornamento. Urbino, 29 settembre-2 ottobre 2010.

Convegno: IV edizione percorso di formazione PartecipaSalute - "L'Accademia del Cittadino". Milano - Montecatini Terme, ottobre 2009-marzo 2010.

Convegno: Informarsi, conoscere e partecipare per migliorare la qualità della vita - Il caso di asma, diabete di tipo 2 e cancro al seno. Milano, 24 novembre 2010.

Convegno: Tumore Ovarico – Primo incontro pazienti, ricercatori e clinici. Alleanza Contro il Tumore Ovarico (ACTO). Milano, 3 dicembre 2010.

PRESENTAZIONI A CONGRESSI ED EVENTI

Conferenza: International Conference in memory of Judah Folkman - Update on angiogenesis: translational research. Roma, 15-16 gennaio 2010.
"Inhibitors of angiogenesis in preclinical models".

Convegno: La chemioterapia metronomica: quale razionale e quali evidenze. Brescia, 26 febbraio 2010.
"Inibitori dell'angiogenesi in combinazione con chemioterapici: nuove strategie terapeutiche".

Convegno: CONTACI. Biella, 20 marzo 2010.

"Raccontaci: i percorsi di diagnosi e cura, l'esperienza di... Ascoltaci: esperienze di pazienti, noi contiamo su di voi".

Riunione: XIV Riunione Scientifica Annuale Italian Sarcoma Group. Pordenone, 18-19 marzo 2010.
"Ricerca traslazionale e sviluppo di farmaci per i sarcomi".

Convegno: Stress ossidativo e infiammazione nel malato oncologico. Milano, 27 marzo 2010.
"Chemioterapici antineoplastici di origine naturale vegetale nell'era delle terapie mirate".

Meeting: 4° Meeting Internazionale: Imaging Metabolico PET per una moderna Radioterapia. Reggio Emilia, 16-17 aprile 2010.

"Health Technology Assessment: modelli, strutture ed esperienze".

"Ipotesi, opportunità e limiti di: Ricerca di Base".

Corso: 9° Corso di formazione avanzata – Cellule staminali tumorali: il vero bersaglio nella cura dei tumori. Pavia, 19-23 aprile 2010.

"Come il paradigma di cellula staminale tumorale (e sua nicchia) indirizza la strategia terapeutica nella cura dei tumori".

Conferenza: 5th International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer. Stresa, 23-25 aprile 2010.

"Biology of blood coagulation".

Simposio: First EFIC Symposium – Societal Impact Pain (SIP). Bruxelles (Belgio), 4-5 maggio 2010.

"Pain undertreatment in oncological patients".

Workshop: SIICA - Angiogenesi: basi molecolari ed implicazioni terapeutiche III. Pontignano (Siena), 10-12 maggio 2010.

"F8-IL2 immunocytokine in combination with chemotherapy on melanoma xenograft".

"Identifying rational combination therapies with inhibitors of angiogenesis and chemotherapy in cancer treatment".

"PRSS3/Trypsinogen IV, a potential marker of tumor endothelium and its role in angiogenesis".

"Tubulin acetylation as a possible mechanism of the antiangiogenic activity of paclitaxel: implications for combination therapies with HDAC inhibitors".

"Design of antiangiogenic agents based on the endogenous inhibitor thrombospondin-1"

V Giornata Novarese di Studio: Malattie dell'apparato uro-genitale maschile e femminile. Santa Margherita Ligure, 15 maggio 2010.

Corso: 3rd Course of *in vivo* Preclinical Assays in Cancer Therapy. Parigi (Francia), 17-19 maggio 2010.
"Testing anti-angiogenesis drugs *in vivo*".

Congresso: 10° Congresso Nazionale Associazione Italiana di Miologia. Milano, 3-5 giugno 2010.
"La scala SF-36: Perché altri questionari?".

Meeting: Annual Meeting ASCO. Chicago (USA), 4-8 giugno 2010.
"Effect of tumor-specific KRAS mutational status on impact of anti-EGFR therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC)"

Conferenza: Gordon Research Conference: Molecular Mechanisms in Lymphatic Function and Disease. Lucca, 13-18 giugno 2010.
"VEGFC and VEGFR3 in ovarian tumor progression".

Meeting: MaNGO - Nuovi farmaci in ginecologia oncologica. Milano, 18-19 giugno 2010.
"Angiogenesi e anti-angiogenesi".

Meeting: 21st Meeting of the European Association for Cancer Research. Oslo (Norvegia), 26-29 giugno 2010.
"Inflammation and cancer".
"The FGF-2 binding domain of thrombospondin-1: functional characterization and exploitation to design antiangiogenic compounds".
"Differences in the stroma of human ovarian carcinoma xenografts endowed with different angiogenic phenotypes".

Conferenza: Thrombospondins and matricellular proteins in tissue organization and homeostasis. FASEB summer research conferences. Snowmass Village (USA), 18-23 luglio 2010.
"Rational design of antiangiogenic agents based on thrombospondin-1".

Conferenza: 9th Global Conference - Making Sense of: Health, Illness and Disease, Oxford (UK), 11 settembre 2010.
"Self-rated health: the impact of symptoms in a gender perspective".

Conferenza: MRS-AACR Joint Conference on Metastasis and the Tumor Microenvironment. Philadelphia (USA), 12-15 settembre 2010.
"Molecular profile of the stroma from human ovarian carcinoma xenografts equipped with different angiogenic phenotypes".

Conferenza: XXVIII Conferenza Nazionale di Citometria - Scuola Nazionale di Citometria, Corsi residenziali di formazione e aggiornamento. Urbino, 29 settembre-2 ottobre 2010.
"Proliferazione cellulare e apoptosi".

Meeting: 52nd Meeting della Società Italiana di Cancerologia (SIC). Roma, 4-7 ottobre 2010.
"Cancer modeling".
"Combinations of chemotherapy and Bevacizumab in a xenograft model of human ovarian carcinoma".

Congresso: ESMO. Milano, 8 ottobre 2010.
"Metabolic approach to the enhancement of antitumor effect of chemotherapy: a key role for carnitine system" (Simposio Sigma-Tau "Cancer: the bioenergetic challenge")
"Sorafenib activity in NSCLC cell lines seems related to a different type of K-RAS mutations"
"KRAS mutations differing for aminoacid substitution confer different drug sensitivity and resistance in NSCLC".

Convegno: 2010 Joint Colloquium of the Cochrane and Campell Collaborations. Keystone (Colorado, USA), 18-22 ottobre 2010.
"Integrating and deriving evidence, experiences and preferences (IN-DEEP): developing research-based health information applicable to decision making and self-management by people with multiple sclerosis".
"Training for patients and citizens representatives: evaluating the PartecipaSalute courses".

Meeting: I Cantieri ravennati “Eticità e laicità nella ricerca biomedica”. Ravenna, 23 ottobre 2010.
“La ricerca biomedica indipendente”.

Conferenza: The International Event & Conference on Biotechnologies - Biotech’s promises for the future: turning challenges into opportunities. Milano 26-28 ottobre 2010.
“Angiogenesis inhibitors: from preclinical studies to clinical development”.

Meeting: EORTC-NCI-ASCO Annual Meeting on Molecular Markers in Cancer. Bruxelles (Belgio), 27-29 ottobre 2010.
“Role of different types of K-Ras mutations in determining drug sensitivity and tumor behavior in non-small cell lung cancer”.

Convegno: Le biblioteche per pazienti in Italia, esperienze a confronto. Reggio Emilia 29-30 ottobre 2010.
“Fare informazione attraverso la partecipazione: l’esempio del progetto PartecipaSalute”.

Corso: Introductory PhD course in translational medicine. Milano, 8-12 novembre 2010.
“How to develop an anti-tumor drug, a few examples of success”.

Conferenza: 3rd European Public Health Conference Integrated Public Health. Amsterdam (Olanda), 10–13 Novembre 2010.
“A community health program to promote women’s knowledge of menopause and hormone therapy”.

Simposio: 22nd EORTC-NCI-AACR Symposium. Berlino (Germania), 16-19 novembre 2010.
“Myxoid liposarcoma tumors with different chimera subtypes xenografted in nude mice are characterized by different response to trabectedin and gene expression profile”.
“Paclitaxel enhances therapeutic efficacy of F8-antibody mediated delivery of Interleukin-2 to xenografted melanoma cancer”.
“E-3810, an inhibitor of the VEGF and FGF family receptors, inhibits the FGF-dependent growth of tumor cells”
“Changes in the transcription regulation mediated by FUS-CHOP gene in a myxoid liposarcoma cell line resistant to trabectedin”
“Pharmacokinetics (Pk) and pharmacodynamics (Pd) of the novel proteasome inhibitor Cep-18770 during a phase I trial in patients with solid tumor, non-hodgkin lymphoma or multiple myeloma”.

Congresso: 27° Congresso Nazionale SIMG. Firenze, 25-27 novembre 2010.
“Il Progetto SIMG sulla valutazione e gestione del dolore cronico nella Medicina Generale. Studio di un intervento randomizzato”.

Corso: Highlight in oncologia ginecologica. Santa Margherita Ligure, 25-27 novembre 2010.
“Terapia del dolore in ginecologia oncologica”
“Update sui clinical trials II”
“Molecular Box I”
“Molecular Box II”

Convegno: Tumore Ovarico – Primo incontro pazienti, ricercatori e clinici. Alleanza Contro il Tumore Ovarico (ACTO). Milano, 3 dicembre 2010.
“Cellule tumorali staminali dell’ovaio”.
“Un nuovo progetto di ricerca in collaborazione Ieo/Ifom e Istituto Mario Negri per l’identificazione dei fattori alla base della sensibilità o resistenza ai farmaci”.

CONTRIBUTI E CONTRATTI

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
Amgem 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
Elsevier Science Ltd.
EORTC-European Organization for Research and Treatment of Cancer
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 Cassa di Risparmio delle Province Lombarde
Fondazione Lilly
Fondazione Lu.V.I.
Fondazione Nerina e Mario Mattioli Onlus
Fondazione SmithKline, Roma
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
Komen Italia Onlus
Lottomatica
Medac
Merck Sharp & Dome
Ministero della Salute
Nerviano Medical Science S.r.l.
Novartis
Novartis Farma SpA
Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA
Oncoethix
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
Rottapharm SpA
Sanofi-Aventis Pharma
Sara Bet, Roma
SENDO-Tech Srl
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 (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 2010 46 : 505-516

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 2010 E-pub

Silini Antonietta, Ghilardi C, Ardinghi C, Bernasconi S, 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
Clin Exp Metastasis 2010 27 : 43-53

Borgia B, Roesli C, Fugmann T, Schliemann C, Cesca M, Neri D, Giavazzi R
A proteomic approach for the identification of vascular markers of liver metastasis
Cancer Res 2010 70 : 309-318

Andreis F, Rizzi A, Mosconi P, Braun C, Rota L, Meriggi F, Mazzocchi M, Zaniboni A
Quality of life in colon cancer patients with skin side effects: preliminary results from a monocentric cross sectional study
Health Qual Life Outcomes 2010 8 : 40

Azzariti A, Porcelli L, Simone G M, Quatralè A E, Colabufo N A, Berardi F, Perrone R, Zucchetti M, D'Incalci M, Xu J M, Paradiso A
Tyrosine kinase inhibitors and multidrug resistance proteins: interactions and biological consequences
Cancer Chemother Pharmacol 2010 65 : 335-346

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

De Pangher V, Recchia L, Cafferata M, Porta C, Siena S, Giannetta L, Morelli F, Oniga F, Bearz A, Torri V, Cinquini M
Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases
Ann Oncol 2010 21 : 348-353

Previdi S, Maroni P, Matteucci E, Brogini M, Bendinelli P, Desiderio M A
Interaction between human-breast cancer metastasis and bone microenvironment through activated hepatocyte growth factor/Met and beta-catenin/Wnt pathways
Eur J Cancer 2010 46 : 1679-1691

Zucchetti M, Meco D, Di Francesco A M, Servirei T, Patriarca V, Cusano G, D'Incalci M, Forestieri D, Pisano C, Riccardi R
Antitumor activity and pharmacokinetics of oral gimatecan on pediatric cancer xenografts

Cancer Chemother Pharmacol 2010 66 : 635-641

Sabatino M A, Marabese M, Ganzinelli M, Caiola E, Geroni C, Brogginini 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 2010 9 : 259

Falasca M, Chiozzotto D, Godage H Y, Mazzoletti M, Riley A M, Previdi S, Potter B V L, Brogginini 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 102 : 104-114

Berndt A, Kollner R, Richter P, Franz M, Voigt A, Berndt A., Borsi L, Giavazzi R, Neri D, Kosmehl H

A comparative analysis of oncofetal fibronectin and tenascin-C incorporation in tumour vessels using human recombinant SIP format antibodies

Histochem Cell Biol 2010 133 : 467-475

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 31 : 19-31

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 2010 53 : 7452-7460

Cazzola M, Floriani I, Page C P

The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data

Pulm Pharmacol Ther 2010 23 : 135-144

Pezzola S, Antonini G, Geroni C, Beria I, Colombo M, Brogginini M, Mongelli N, Leboffe L, MacArthur R, Mozzi A F, Federici G, Caccuri A M

Role of glutathione transferases in the mechanism of brostallicin activation

Biochemistry 2010 49 : 226-235

Carrassa L, Montelatici E, Lazzari L, Zangrossi S, Simone M, Brogginini M, Damia G

Role of Chk1 in the differentiation program of hematopoietic stem cells

Cell Mol Life Sci 2010 67 : 1713-1722

Howells L M, Britton R G, Mazzoletti M, Greaves P, Brogginini M, Brown K, Steward W P, Gescher A J, Sale S

Preclinical colorectal cancer chemopreventive efficacy and p53-modulating activity of 3',4',5'-trimethoxyflavonol, a quercetin analogue

Cancer Prev Res (Phila Pa) 2010 E-pub

Previdi S, Malek A, Albertini V, Riva C, Capella C, Brogginini M, Carbone G M, Rohr J, Catapano C V

Inhibition of Sp1-dependent transcription and antitumor activity of the new aureolic acid analogues mithramycin SDK and SK in human ovarian cancer xenografts

Gynecol Oncol 2010 118 : 182-188

Colombo G, Margosio B, Ragona L, Neves M, Bonifacio S, Annis D S, Stravalaci M, Tomaselli S, Giavazzi R, Rusnati M, Presta M, Zetta L, Mosher D F, 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 2010 285 : 8733-8742

Sansone V A, Panzeri M, Montanari M, Apolone G, Gandossini S, Rose M R, Politano L, Solimene C, Siciliano G, Volpi L, Angelini C, Palmieri A, Toscano A, Musumeci O, Mongini T, Vercelli L, Massa R, Panico M B, Grandi M, Meola G

Italian validation of INQoL, a quality of life questionnaire for adults with muscle diseases

Eur J Neurol 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

Brunelli D, Tavecchio M, Falcioni C, Frapolli R, Erba E, Iori R, Rollin P, Barillari J, Manzotti C, Morazzoni P, D'Incalci M

The isothiocyanate produced from glucomoringin inhibits NF- κ B and reduces myeloma growth in nude mice in vivo

Biochem Pharmacol 2010 79 : 1141-1148

Naldini A, Filippi I, Moschetta M, Giavazzi R, Carraro F

Interleukin-1 β regulates the migratory potential of MDAMB231 breast cancer cells through the hypoxia-inducible factor-1 α

Eur J Cancer 2010 46 : 3400-3408

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
Antitumor and anti-inflammatory effects of trabectedin on human mixoid liposarcoma cells
Cancer Res 2010 70 : 2235-2244

Miseroocchi E, Modorati G, Mosconi P, Colucci A, Bandello F
Quality of life in patients with uveitis on chronic systemic immunosuppressive treatment
Ocul Immunol Inflamm 2010 18 : 247-254

Frey K, Schliemann C, Schwager K, Giavazzi R, Johannsen M, Neri D
The immunocytokine F8-IL2 improves the therapeutic performance of sunitinib in a mouse model of renal cell carcinoma
J Urol 2010 184 : 2540-2548

D'Incalci M, Galmarini C M
A review of trabectedin (ET-743): A unique mechanism of action
Mol Cancer Ther 2010 E-pub

Floriani I, Garassino M C, 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 : e467

Cremolini C, Loupakis F, Ruzzo A, Perrone G, Rulli E, Vincenzi B, Tonini G, Graziano F, Onetti Muda A, Falcone A
Predictors of benefit in colorectal cancer treated with cetuximab: are we getting "Lost in Translation" and "Lost in Translation"?
J Clin Oncol 2010 28 : e173-e174

Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, Marussi D, Codecà C, Di Maria G, Caldiera S, Floriani I, Zonato S, Ferrari D, Foa P
Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and Vulnerable Elders Survey-13
J Clin Invest 2010 28 : 2046-2050

Rossi A, Garassino M C, Cinquini M, Sburlati P, Di Maio M, Farina G, Gridelli C, Torri V
Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis
Lung Cancer 2010 70 : 119-128

Caffo O, Fallani S, Marangon E, Nobili S, Cassetta M I, Murgja V, Sala F, Novelli A, Mini E, Zucchetti M, Galligioni E
Pharmacokinetic study of gemcitabine, given as prolonged infusion at fixed dose rate, in combination with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer
Cancer Chemother Pharmacol 2010 65 : 1197-1202

Mosconi P, Colombo Cinzia
Fostering a strategic alliance between patients' associations and health care professionals
J Ambul Care Manage 2010 33 : 223-230

Wale J, Colombo Cinzia, Belizan M, Nadel J
International health consumers in the cochrane collaboration: fifteen years on
J Ambul Care Manage 2010 33 : 182-189

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

Bertuzzi F, Suzani M, Tagliabue E, Cavaletti G, Angeli R, Balgera R, Rulli E, Ferrarese C, Miglior S
Diagnostic validity of optic disc and retinal nerve fiber layer evaluations in detecting structural changes after optic neuritis
Ophthalmology 2010 117 : 1256-1264
Sargent D J, Marsoni S, Monges G, Thibodeau S N, Labianca R, Hamilton S R, French A J, Kabat B, Foster N R, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz J - F, Sinicrope F, Gallinger S
Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer
J Clin Oncol 2010 28 : 3219-3226

Pisano C, Vesce L, Milazzo F M, Guglielmi M B, Foderà R, Barbarino M, D'Incalci M, Zucchetti M, Petrangolini G, Tortoreto M, Perego P, Zuco V, Orlandi A, Passeri D, Carminati P, Cavazza C, Zunino F
Metabolic approach to the enhancement of antitumor effect of chemotherapy: a key role of acetyl-L-carnitine
Clin Cancer Res 2010 16 : 3944-3953

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

Corli O, Maltoni M
Pain and bone metastases
In :Osteo-oncology textbook Poletto Editore, Vermezzo (MI), 2010; 277-294

Damia G, D'Incalci M
Genetic instability influences drug response in cancer cells
Curr Drug Targets 2010 11 : 1317-1324

NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group, Torri V
Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data
Lancet 2010 375 : 1267-1277

Sala F, Marangon E, 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 inhibitor CEP-18770 in human plasma and its application in a clinical pharmacokinetic study
J Mass Spectrom 2010 45 : 1299-1305

Mosconi P, Donati S, Colombo Cinzia, Senatore S
Role of hormone therapy in the management of menopause
Obstet Gynecol 2010 116 : 442

Mazzoletti M, Broggin M
PI3K/AKT/mTOR inhibitors in ovarian cancer
Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents 2010 E-pub

Colombo C, Satolli R, Liberati A, Mosconi P, Giurie dei cittadini Working Group
Citizens' juries in health care
BMJ 2010 341 : c5141

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 2010 E-pub

Catalano M, Scandale G, Minola M, Carzaniga G, Carotta M, Perilli A, Dimitrov G, Cortellazzo A, Cinquini M
Elastic properties and structure of the radial artery in patients with type 2 diabetes
Diab Vasc Dis Res 2010 6 : 244-248

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

Hogberg T, Signorelli M, Freire de Oliveira C, Fossati R, Lissoni A A, 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 46 : 2422-2431

Sessa C, D'Incalci M
Trabectedin in ovarian cancer: could we expect more?
Ann Oncol 2010 E-pub

Taraboletti G, Rusnati M, Ragona L, Colombo G
Targeting tumor angiogenesis with TSP-1-based compounds: rational design of antiangiogenic mimetics of endogenous inhibitors
Oncotarget 2010 E-pub

Rusnati M, Urbinati C, Bonifacio S, Presta M, Taraboletti G
Thrombospondin-1 as a paradigm for the development of antiangiogenic agents endowed with multiple mechanisms of action
Pharmaceuticals 2010 3 : 1241-1278

Floriani I, Garattini S, Torri V
Looking for efficiency rather than efficacy in randomized controlled trials in oncology
Ann Oncol 2010 21 : 1391-1393

Colombo C, Mosconi P, Buratti M G, Liberati A, Donati S, Mele A, Satolli R

Press coverage of hormone replacement therapy and menopause
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010 153 : 56-61

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 2010 E-pub

Moretti RM, Mai S, Montagnani Marelli M, Bani MR, Ghilardi C, Giavazzi R, Taylor DM, Martini PGV, Limonta P. Dual targeting of tumor and endothelial cells by gonadotropin-releasing hormone agonists to reduce melanoma angiogenesis. Endocrinology, 2010 151(10) : 4643-4653

Cappella P, Giorgini ML, Re CE, Ubezio P, Ciomei M, Moll J. Miniaturizing bromodeoxyuridine incorporation enables the usage of flow cytometry for cell cycle analysis of adherent tissue culture cells for high throughput screening. Cytometry, 2010 77A : 953-961.

Frapolli R, Tamborini E, Viridis E, Bello E, Tarantino E, Marchini S, Grosso F, Sanfilippo R, Gronchi A, Tercero JC, Peloso G, Casali P, Pilotti S, D'Incalci M. Novel models of myxoid liposarcoma xenografts mimicking the biological and pharmacologic features of human tumors. Clin Cancer Res. 2010,16:4958-67.

SELEZIONE PUBBLICAZIONI DIVULGATIVE (2010)

Villani W, Mosconi P
Il nuovo MisuraAssociazioni
http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1574 , 21/10/2010

Mosconi P
Un progetto-ricerca di crescita e sviluppo centrato sul paziente: PartecipaSalute
In: Quale salute per chi, a cura di Fede Ruggeri, Franco Angeli/Sanità Editore Ottobre 2010: 127-141

Carra L, Colombo C.
L'informazione in medicina: come destreggiarsi
In: Quale salute per chi, a cura di Fede Ruggeri, Franco Angeli/Sanità Editore Ottobre 2010: 81-105.

Mosconi P, Carra L
'A salute nun s'accatta ma s'abbusca
http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1565 , 20/10/2010

Mosconi P
L'anno del girasole pallido
http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1549 , 14/9/2010

Colombo C
Prima dell'ipertensione, ma già a rischio
http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1546 , 10/9/2010

Braun C, Mosconi P
Farmaci: la lunga strada per l'autorizzazione all'immissione in commercio
http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1542, 31/8/2010

Mosconi P, Colombo C, Liberati A, Satolli R
Fare empowerment con le associazioni di cittadini e pazienti. L'esperienza di PartecipaSalute.
I Quaderni di Monitor 2010, 25 (Suppl 6): 124-130

Mosconi P, Marsico G, Satolli R, Casali P
Attività formative e progetti collaborativi destinati ai componenti laici dei comitati etici
http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1455 , 16/4/2010

Mosconi P
Cittadini, pazienti e partecipazione
Bollettino SIFO Volume 56 N° 3 (marzo-aprile 2010): 86-87

Mosconi P
A proposito di farmaci equivalenti
Mia Farmacia Online, marzo 2010: 26-27

Greco M T, Montanari M, Deandrea S, Corli O, Zagonel V, Caraceni A, Apolone G, CPOR SG Investigators
Il dolore nel paziente con cancro: sintesi dei risultati di un progetto quinquennale
Ricerca & Pratica 2010 n.153 : 95-105

Gallus S, Apolone G, Padula A, Casadei G, Motterlini N, Garattini L
"Quaderni di farmacoeconomia" risponde ai lettori
Quaderni Farmacoeconomia 2010 12 : 24-31

Mercadante S, Amadori D, Apolone G, Arcuri E, Barbato A, Caraceni A, Maltoni M, Marchetti P, Mattia C, Varrassi G, Zagonel V, Zucco F
Raccomandazioni per la gestione del Breakthrough cancer Pain (BTcP)
Rivista Italiana di Cure Palliative 2010 1 : 17-23

Torri V
Valutazione della risposta clinica
In :Oncologia medica pratica, 3a Ed. Società Editrice Universo, Roma, 2010; 921-930

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.

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.

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. Il modello adottato per l'analisi e l'interpretazione dei risultati sperimentali è ottenuto dalla combinazione di due modelli matematici. Il primo descrive il ciclo cellulare, utilizzando la teoria matematica della dinamica delle popolazioni strutturate per età. Il secondo modello descrive la risposta al trattamento usando parametri distinti (descrittori di effetto), direttamente associati all'arresto, riparo del danno e mortalità in ogni fase del ciclo (G1, S and G2M). Tale approccio consente di ottenere un'interpretazione quantitativa dei risultati sperimentali, superando 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.

Disregolazione del ciclo cellulare indotta da erlotinib

Gli inibitori del recettore dell'Epidermal growth factor (EGFR) sono una delle più promettenti classi di nuovi composti antitumorali, e alcuni di essi, come l'erlotinib, sono già entrati nella pratica clinica. La ricerca su questi composti a oggi si è focalizzata sulle interazioni molecolari di questi composti, trascurando lo studio della dinamica delle perturbazioni del ciclo cellulare e l'uso di tali informazioni nell'ottimizzazione delle terapie, siano esse basate su un singolo farmaco o su combinazioni di più farmaci.

L'Unità di Biofisica ha attivato un progetto di studio il cui obiettivo è quello di descrivere in maniera dettagliata la 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 utilizzati come agenti singoli e utilizzare le conoscenze ottenute da questi esperimenti come base per comprendere l'origine di eventuali fenomeni di sinergismo o di antagonismo che si osservano in diversi schemi di trattamento dei due farmaci in combinazione.

Decodificazione degli effetti dei farmaci antitumorali osservati mediante Time-Lapse Imaging e Citometria a Flusso con un unico modello *in silico* della risposta ai trattamenti

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 singole 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.

I dati di time-lapse sono correntemente integrati con le informazioni fornite da esperimenti di citometria a flusso multiparametrica, e interpretati congiuntamente con un programma di calcolo 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.

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

Lo studio clinico di fase I è iniziato nel mese di ottobre. 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 sta iniziando a definire il profilo di farmacocinetico nei pazienti arruolati. Lo studio ha evidenziato che questo composto, che viene somministrato oralmente per 28 giorni consecutivi, garantisce un'elevata esposizione plasmatica al farmaco raggiungendo concentrazioni di farmaco costanti e potenzialmente farmacologicamente attive già dopo una settimana di terapia.

Farmacocinetica e farmacodinamica di CEP-18770 (nuovo inibitore del proteosoma)

Lo studio in via di ultimazione è stato condotto su 40 pazienti. Sono definiti i profili di farmacocinetica e farmacodinamica del nuovo inibitore del proteosoma CEP-18770 in pazienti che hanno partecipato allo studio clinico di fase I. Lo studio ha evidenziato che questo composto, con lunghissima emivita, garantisce elevata esposizione plasmatica al farmaco. I dati di farmacocinetica correlati con i dati di farmacodinamica (inibizione del proteosoma) stanno evidenziando per questo nuovo farmaco un interessante profilo farmacologico con inibizione dell'attività del proteosoma del 50% nei pazienti trattati alla dose raccomandata.

Progetto qualità

Nel corso dell'anno 2010 è continuato lo sviluppo del 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). La prima fase organizzativa è terminata e anche la fase di stesura delle procedure operative è in corso di ultimazione. Contiamo nel presente anno di terminare il processo di sviluppo e di poter procedere alla richiesta di certificazione GLP del laboratorio.

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

Valutazione dell'attività antitumorale, proprietà farmacocinetiche e 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.

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. Dati recenti ottenuti nel nostro laboratorio suggeriscono un ruolo di chk1 anche nella normale progressione del ciclo cellulare di cellule tumorali. In particolare abbiamo l'evidenza sperimentale che cellule in cui l'espressione della proteina chk1 viene inibita tramite transfezione di small interference RNA (siRNA) contro la proteina chk1 o con inibitori specifici in grado di inibire specificamente l'attività catalitica della proteina portano a morte la cellula. Questo è un dato molto interessante perché fino ad oggi la manipolazione di questa proteina aveva come fine quello di aumentare l'azione citotossica di diversi farmaci chemioterapici, perché in grado di inibire i checkpoints attivati dalla cellula in risposta ad un trattamento con chemioterapici. Per capire il perché in alcune linee cellulari la disattivazione della proteina chk1 porti a morte la stessa cellula tumore, abbiamo messo a punto uno screening high thought-put attraverso il quale pensiamo di individuare quelle proteine che se mancano o sono mutate possano rendere conto dell'estrema sensibilità delle cellule con gli inibitori di chk1. L'approccio da noi intrapreso prevede l'utilizzo di una libreria di siRNAs diretta contro 700 proteine umane che sono state

essere descritte importanti per la cellula tumorale. L'elaborazione dei dati ottenuti da questi esperimenti ci permetterà di identificare quelle proteine la cui mancanza rende particolarmente sensibili le cellule al trattamento con gli inibitori di chk1. Queste informazioni, se validate in altri sistemi e corroborate da esperimenti in modelli animali, potrebbe portare ad un potenziale utilizzo di questi inibitori, già in fase di sperimentazione clinica, in determinati sottoclassi di pazienti il cui tumore presenta l'alterazione (mutazione o mancanza) di quelle proteine che determinano l'estrema sensibilità al trattamento con inibitori di chk1 in assenza di tossicità.

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. Si sta valutando se la distribuzione dei tumori è simile nei due gruppi o se vi è arricchimento di un particolare tipo istologico.

Si sta caratterizzando la funzione del gene in sistemi sia in vitro che in vivo.

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 evidenziata 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 P13K/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.

E' 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.

Oncosoppressori p53, p63 e p73

La proteina p63, facente parte assieme a p73, alla famiglia di p53, può essere espressa nelle cellule in varie isoforme. Tra queste è presente l'isoforma DN che origina da un promotore interno al gene e sembra avere un ruolo nell'insorgenza e/o mantenimento delle neoplasie.

Nel recente passato, nel nostro laboratorio, è stata caratterizzata l'espressione dei membri codificati da p63 in tumori dell'ovaio sia in stadio precoce che in stadio avanzato. Ne è risultata una modulazione dell'isoforma DNp63 passando da una malattia precoce ad una avanzata. In base a questi risultati sono stati generati dei cloni cellulari, coltivabili in vitro, i quali sono in grado di aumentare o diminuire l'espressione della proteina DNp63 in seguito ad uno stimolo esterno. Questi cloni permetteranno la caratterizzazione della crescita, della risposta ai trattamenti con chemioterapici e delle capacità d'invasione in funzione della presenza o assenza della proteina DNp63. Parallelamente si stanno valutando i meccanismi molecolari che sono alla base della modulazione della proteina DNp63 durante l'evoluzione della malattia oncologica dell'ovaio. Fin ora abbiamo escluso un possibile riarrangiamento cromosomico della zona codificante per questa proteina in quanto, questo tratto di DNA, non presenta duplicazioni o amplificazioni sia nei genomi dei tumori precoci che nei genomi dei tumori avanzati.

Meccanismi d'azione di nuovi farmaci antitumorali

In collaborazione con il laboratorio di **Biologia e Terapia delle Metastasi Tumorali**, 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 trapiantate 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 esprimenti i diversi mutanti rispondono in maniera diversi 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 nuovi composti antiangiogenici e antineoplastici.

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 e disseminano nella cavità peritoneale di topi immunodeficienti. Risultati preliminari indicano che i livelli di VEGFC 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. 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 *in vitro* che rappresentano 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 (es. paclitaxel). La somministrazione di bevacizumab (Avastin®, un anticorpo diretto contro il VEGF) migliorava l'efficacia terapeutica del paclitaxel, 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 degli inibitori dell'angiogenesi con la chemioterapia convenzionale è uno degli interessi principali del laboratorio. In particolare sono stati condotti e sono in corso studi per ottimizzare le modalità di somministrazione delle combinazioni (scelta dei farmaci, dosi e schemi di trattamento) che sono guidate dai risultati di farmacocinetica e farmacodinamica che affiancano la risposta dei tumori al trattamento.

Laboratorio per lo Sviluppo di Nuove Strategie Farmacologiche

Il laboratorio nasce dalla considerazione che l'affacciarsi nello scenario delle terapie oncologiche di farmaci con meccanismi d'azione differenti dai chemioterapici tradizionali apre nuove possibilità di cura ma pone nel contempo seri problemi metodologici per quanto riguarda la scelta del disegno più appropriato ed efficiente per la valutazione della loro attività clinica. Il paradigma tradizionale della selezione della dose, basato sulla massima tossicità tollerata e lo screening dell'attività dei farmaci, concentrato sulla valutazione della riduzione della massa tumorale, non sono necessariamente applicabili alla valutazione di nuovi agenti, aventi come bersaglio l'ambiente extracellulare o specifici target molecolari. Lo sviluppo clinico delle terapie antitumorali 'non citotossiche' richiede dunque 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 farmacologica, 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.

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. Tuttavia c'è molta incertezza intorno al ruolo dei

biomarcatori nello sviluppo dei farmaci e l'implementazione delle tecnologie genomiche nei clinical trials ed è necessario riuscire a migliorare la metodologia e ad anticipare la valutazione dei biomarkers nelle fasi precoci così da permettere che la ricerca translazionale passi da una semplice ricerca di correlazioni alla produzione di conoscenze sul ruolo predittivo dell'attività clinica dei trattamenti in studio.

Interesse primario del laboratorio è dunque l'ottimizzazione della metodologia per la valutazione dell'attività di farmaci citotossici e soprattutto dei farmaci mirati a target molecolari specifici, nonché all'individuazione di fattori predittivi della risposta al trattamento.

Sono in corso studi sull'attività di ET743 nel carcinoma del pancreas e nel mesotelioma, e del panitumumab nel carcinoma della mammella.

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, colon e polmone. Inoltre si occupa di uno studio di fase II riguardante il glaucoma pediatrico in collaborazione con l'azienda Ospedaliera "Spedali Civili Di Brescia" e con il supporto di AIFA.

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 1107 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 primi risultati su fattibilità e tollerabilità dei trattamenti nella seconda metà del 2011. L'esperienza dello studio ITACA-S prosegue con un secondo studio, l'ITACA-S2 condotto sempre in pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea. Obiettivo di questo studio randomizzato, multicentrico, 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 (pre- 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, ed è attualmente in fase di attivazione e si prevede di arruolare il primo paziente nel secondo semestre del 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: 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. Lo scopo dello studio è quello di individuare sottogruppi di pazienti definiti sulla base di caratteristiche cliniche e biologiche per i quali i farmaci a target molecolare sembrerebbero essere maggiormente indicati rispetto ai farmaci citotossici tradizionali. In particolare si valuterà il ruolo di un numero incrementato di copie EGFR, dell'espressione dell'EGFR, della presenza di mutazioni K-ras, dell'istotipo tumorale e dell'abitudine al fumo come fattori predittivi di efficacia differente tra chemioterapia ed inibitori delle tirosin-chinasi. Lo studio, che ha ricevuto un finanziamento da parte di AIFA, ha attualmente registrato più di 500 pazienti.

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 è in fase di avvio. 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.

E' in corso un altro protocollo di uno studio di fase III che ha come scopo il confronto dell'efficacia dell'aggiunta di cetuximab a FOLFIRI vs FOLFIRI somministrati 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 predittivo delle mutazioni di PTEN e dell'amplificazione genica di EGFR nel determinare l'effetto di cetuximab+FOLFIRI rispetto alla sola chemioterapia.

Il confronto di efficacia verrà valutato in termini di sopravvivenza libera da progressione.

Il periodo di reclutamento avrà indicativamente una durata di circa 30 mesi.

Al fine di valutare la PFS, si prevede un follow-up della durata di almeno 24 mesi dopo la randomizzazione dell'ultimo paziente. La durata totale massima dello studio sarà quindi di circa 54 mesi.

Lo studio, sponsorizzato da regione Lombardia, coinvolge circa 30 centri lombardi e prevede l'arruolamento di circa 290 pazienti KRAS negativi.

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 FOLFOX-4 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 verrà condotta da un team multidisciplinare composto da oncologi, radioterapisti e otorinolaringoiatri, prevede un reclutamento di circa 350 pazienti su tutto il territorio nazionale da parte di circa sessanta centri.

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

Lo sforzo maggiore nel corso del 2010 è stato realizzato per pianificare e avviare il progetto di ricerca: “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” insieme al sottoprogetto “Valutazione, in parallelo, dell’assetto genico dei pazienti e delle possibili correlazioni con gli effetti clinici osservati”. La stesura del protocollo e della CRF sono terminate nel maggio 2010; il parere unico (da parte del CE dell’IRCCS Fondazione INT, Milano) è stato ottenuto a luglio; l’invio del materiale a tutti i centri partecipanti alla ricerca (85 tra oncologie e unità di cure palliative) è partito a settembre e proseguito fino al termine dell’anno.

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).

Sempre nel marzo 2010, 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 9° “*Master in Cure Palliative al termine della vita*”.

Da ultimo, è stato ristrutturato e aggiornato il sito <http://crc.marionegri.it/cancerpain> che documenta tutte le attività del CERP e funge da strumento di inserimento dei dati negli studi clinici, essendo caratterizzato da una sezione privata, ad accesso limitato da user-id e pw, contenente le CRF-elettroniche.

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 2010 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 dei centri MaNGO confermarsi come terzo gruppo randomizzatore (dopo Paesi Bassi e Australia/Nuova Zelanda). La curva di arruolamento dello studio ha così raggiunto livelli soddisfacenti. 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.

Si è concluso il reclutamento nello studio promosso dal gruppo tedesco di onco-ginecologia AGO e denominato studio AGO-OVAR 16. Lo studio AGO-OVAR 16 randomizza le pazienti con carcinoma ovarico ad un trattamento di mantenimento con un pan-inibitore dell'angiogenesi (pazopanib) dopo la prima linea di chemioterapia verso nessun trattamento di mantenimento. Nel corso del 2010 è stato anche discusso un emendamento maggiore che porta a 2, invece che 1, gli anni della terapia di consolidamento con pazopanib.

Di disegno molto simile, ma condotto con un altro inibitore dell'angiogenesi (vargatef), lo studio AGO-OVAR 12 ha iniziato il reclutamento nel 2010. Il progetto traslazionale presentato dall'Unità e che prevede lo studio delle concentrazioni di fattori angiogenetici (quali VEGFC, VEGFB, VEGFA e i loro recettori VEGFR3, VEGFR2) nel siero delle pazienti reclutate nello studio AGO-OVAR 12 è stato approvato dallo steering committee dello studio. Lo studio dovrebbe consentire di avere una migliore comprensione dell'attività in vivo del farmaco e consentire correlazioni mirate tra marker biologici e misure di beneficio clinico. Il contratto operativo tra Boehringer Ingelheim e Istituto, atteso già all'inizio del 2010, è però slittato al 2011. Nel 2010 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 2010 sono stati attivati 26 centri italiani e 9 pazienti, colpite da questa rara malattia, sono state incluse nello studio TAUL.

Durante il 2010 è stato sviluppato 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 e carboplatino con quella di doxorubicina peghilata 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). Lo studio INOVATYON ha già ricevuto il parere unico positivo da parte dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano.

Il Comitato Tecnico Scientifico si è riunito a cadenza quadrimestrale circa mentre è stata convocata, nel giugno 2010, la 7° 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 Traslazionale 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 primo paziente sarà randomizzato nel primo trimestre del 2011

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:

- a) 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 vede coinvolti più di 100 medici, è

finanziato dalla Regione Lombardia, è condotto in collaborazione con la ASL di Milano e con il CNPDs (Centro Nazionale per la Prevenzione e la Difesa Sociale);

- b) 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, nel contesto del percorso dell'Ospedale verso il riconoscimento come IRCCS Oncologico, atteso per il primo trimestre del 2011

Nel 2010 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.

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

Questo progetto è svolto in collaborazione con il Centro Cochrane Italiano e l'Agenzia di giornalismo scientifico Zedig, 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 2010 sono state cardine del progetto le seguenti attività:

- percorso di formazione (5 moduli) per rappresentanti di associazioni di pazienti e di cittadini, organizzato con la Regione Toscana. Un mini percorso di formazione (2 moduli) è stato anche organizzato in collaborazione con il centro del Volontariato della provincia di Rimini;
- sviluppo *PartecipaSalute web 2.0* http://www.partecipasalute.it/cms_2/drigg_home dove è possibile agli utenti segnalare articoli pubblicati su web, aggiungere commenti e condividere documenti. Nell'ambito delle attività del sito è stato rivisto e aggiornato lo strumento MisuraAssociazione;
- sviluppo di un progetto di ricerca chiamato "le Giurie dei cittadini" mirato a sperimentare un modello di coinvolgimento, attraverso l'informazione e la partecipazione, che porti i cittadini e le loro rappresentanze ad essere parte in causa in decisioni di sanità pubblica. Tra i primi argomenti alla discussione lo screening del tumore della prostata
- progetto: la ricerca risponde ai bisogni dei pazienti? Un'indagine con le associazioni di pazienti pediatriche in collaborazione con il Laboratorio per la salute materno infantile. Tramite questionario inviato a 123 associazioni pediatriche che si occupano di disabilità sono stati identificati i bisogni di ricerca e assistenza, raccolti dati sulle conoscenze degli studi in corso, la partecipazione ad attività di ricerca, i finanziamenti ricevuti e stanziati. I risultati sono in pubblicazione.
- progetto: la trasparenza delle associazioni di pazienti riguardo ai conflitti di interesse: un'indagine sui siti di associazioni e aziende farmaceutiche. E' stata svolta un'indagine sui siti di 17 aziende farmaceutiche tra le prime per fatturato sul mercato italiano (dati 2009) riguardo alle sponsorizzazioni date ad associazioni di pazienti e cittadini italiane, e sui siti di 157 associazioni di pazienti e cittadini dichiarate sponsorizzate dalle aziende stesse. E' stata valutata la trasparenza dei siti sulla base di indicatori principali e secondari. Le associazioni di cittadini e pazienti senza sito sono state contattate via posta con la richiesta di esplicitare la propria politica riguardo ai rapporti con gli sponsor. L'analisi dei dati è in corso.

Progetto: ConMe - Terapia Ormonale Sostitutiva

Nel 2008 si è svolta la Conferenza di consenso “Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva” organizzata dal progetto PartecipaSalute e dall’Istituto Superiore di Sanità. La Conferenza ha prodotto una serie di raccomandazioni sulla menopausa, sulla terapia ormonale sostitutiva e sulle informazioni da dare alle donne (<http://www.partecipasalute.it/cms/files/Documento-definitivo-consenso.pdf>). Il laboratorio di ricerca sul coinvolgimento dei cittadini in sanità, l’agenzia di editoria scientifica Zadig e l’Istituto Superiore di Sanità hanno definito un protocollo di studio – progetto CONoscere la MENopausa - per la valutazione dell’impatto di interventi di formazione e informazione che avranno come argomento le raccomandazioni della Conferenza. Lo studio è stato finanziato dai fondi multi regionali dell’Agenzia italiana per il farmaco. Nel 2010 è stato messo a punto e distribuito il materiale informativo per le donne e gli operatori sanitari, si è conclusa l’indagine su opinioni, conoscenze e attitudini dei medici e si è avviata l’indagine sull’informazione data attraverso la stampa laico-divulgativa.

Progetto: SNAP - Smoke, Nutrition, Alcohol e Physical Activity

Il progetto è una campagna per la salute dedicata a tutta la popolazione della provincia di Como, con particolare attenzione ai giovani tra 11 e 20 anni. Questo progetto, voluto da FSE - *Frontier Science & Technology Research Foundation, Southern Europe, una fondazione per il sostegno alla ricerca indipendente* - in collaborazione con l’Istituto Mario Negri, è nato con l’intento di aumentare le conoscenze e modificare le opinioni, le attitudini ed i comportamenti dei giovani sui quattro temi trattati, attraverso la diffusione di materiale cartaceo, un sito internet costruito *ad hoc* ed un evento pubblico.

Nel 2010 si è completata l’analisi dei dati dell’esperienza fatta in una importante azienda della Brinza e si è completata la discussione e scrittura del protocollo di studio dedicato ai ragazzi delle scuole medie e superiori.

Progetto: WP 5 Comunicazione e strutture informative: Riduzione delle disparità nell’accesso dei pazienti ai mezzi diagnostici e alle terapie

Il progetto è stato promosso dall’Istituto Superiore di Sanità. I coordinatori del progetto sono ISS, AIMaC, INT, CRO, IEO. Il Gruppo informazione, di cui il Laboratorio fa parte, è composto da rappresentanti di: ISS, ospedale S. Giovanni Rotondo, S. Raffaele, Fondazione Pascale di Napoli, Unità di Bioetica dell’ISS, Università di Genova - Laboratorio MEDINFO, AIMaC, INTdi Milano, CRO di Aviano, Oncologico di Bari, Az. ospedaliera S.Andrea di Roma.

Nell’ambito del progetto il Laboratorio ha svolto una valutazione della qualità dei siti web che trattano di tumore, in particolare di tumore del seno, colon retto, cervice uterina, più altri siti segnalati da CRO di Aviano. La valutazione dei siti è stata condotta tramite una scheda definita *ad hoc*. Nel 2010 si è lavorato sulla pubblicazione dei risultati.

Progetto: Informarsi, conoscere e partecipare per migliorare la qualità della vita. Il caso di asma, diabete di tipo 2 e cancro al seno

Questo progetto sulla qualità dell’informazione fornita ai cittadini e ai pazienti, promosso dalla Fondazione Smith Kline, è nato con l’obiettivo di valutare la qualità degli opuscoli prodotti e diffusi dalle associazioni di pazienti delle tre patologie e di produrre un core di informazioni dal quale le associazioni possano attingere informazioni evidence-based per produrre i propri opuscoli.

Durante il progetto sono state contattate le associazioni presenti in Lombardia, Veneto, Toscana, Emilia Romagna, Puglia e Sardegna e sono stati valutati con scheda *ad hoc* tutti gli opuscoli, prodotti o diffusi dalle associazioni contattate. Nel corso del 2010 è stato definito un documento “core informazioni” nel quale sono riportate le informazioni-base necessarie per fornire una informazione basata su evidenze. Il “core informazioni” è stato discusso nel corso di un convegno pubblico.

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 adiuvanti 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.