

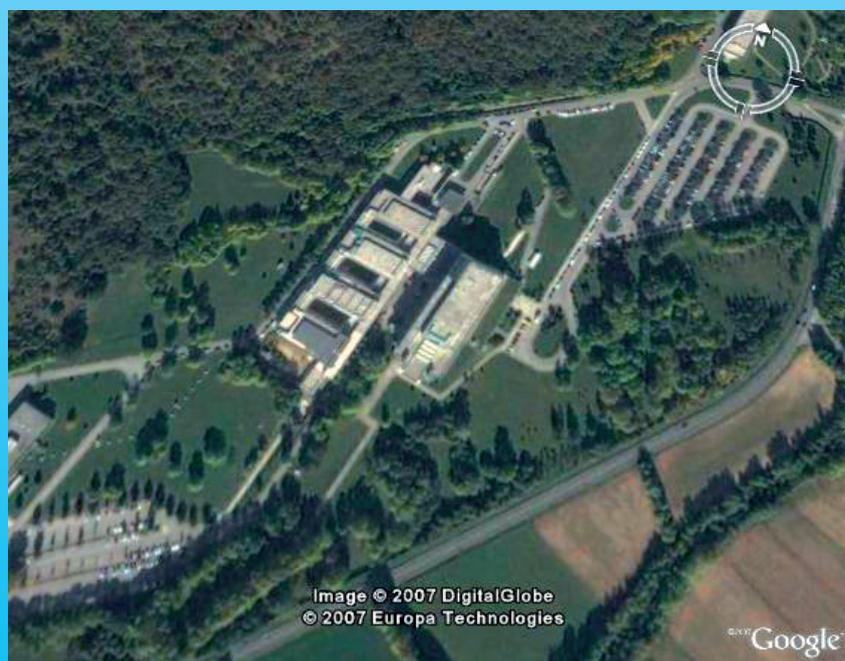
Centro di Riferimento Oncologico Aviano

ISTITUTO NAZIONALE TUMORI

*ISTITUTO DI RICOVERO E CURA
A CARATTERE SCIENTIFICO DI DIRITTO PUBBLICO*

Decreto Interministeriale 31 luglio 1990

Decreto 18 gennaio 2005



RELAZIONE CLINICO SCIENTIFICA 2008

Centro di Riferimento Oncologico Aviano

ISTITUTO NAZIONALE TUMORI

***ISTITUTO DI RICOVERO E CURA
A CARATTERE SCIENTIFICO DI DIRITTO PUBBLICO***

Decreto Interministeriale 31 luglio 1990

Decreto 18 gennaio 2005

**RELAZIONE
CLINICO
SCIENTIFICA
2008**

Centro di Riferimento Oncologico Aviano
ISTITUTO NAZIONALE TUMORI

33081 Aviano (Pordenone) - Italy
Via Franco Gallini, 2
Tel. 0434 659111
Fax 0434 652182

E-mail: dirscienti@cro.it
Sito Web: www.cro.it

Segreteria di redazione:
M.E. Gislou, N. Michilin

Aviano, 31 luglio 2009

Un anno di consolidamento, ma anche di continua spinta verso il miglioramento; così si può definire il 2008 per il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano. Innanzitutto, a seguito della site visit effettuata da una Commissione del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, è stato riconfermato con pieno merito al nostro istituto lo status di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.

Sono iniziati i lavori di ristrutturazione, ampliamento e consolidamento antisismico, che, a partire da marzo 2008, impegneranno l'Istituto per circa 3 anni, al termine dei quali il CRO avrà una struttura più moderna, più sicura ed efficiente e architettonicamente più gradevole per l'utenza. È stato inoltre approvato il progetto per la realizzazione del Campus, ad opera di uno dei maggiori architetti italiani, il Prof. Paolo Portoghesi.

La spinta al miglioramento è testimoniata dall'incremento del numero dei ricoveri annuali e dal mantenimento della produzione scientifica. È estremamente importante sottolineare la grande capacità dei nostri ricercatori di sostenere l'attività scientifica non solo con pubblicazioni sulle più prestigiose riviste mondiali, ma anche con l'ottenimento di finanziamenti finalizzati che permettono di realizzare i numerosi programmi di ricerca avviati al CRO. Una novità rilevante è costituita dall'erogazione della quota del "5 per mille", anno 2006, che darà la possibilità di realizzare importanti progetti scientifici. In ambito clinico, è stato fortemente consolidato il ruolo dell'Ufficio per i Trials Clinici, a sostegno delle sperimentazioni cliniche, il cui numero è quasi raddoppiato nel 2008 rispetto agli anni precedenti.

Il Comitato Scientifico Internazionale si è riunito per la prima volta al CRO nel febbraio 2008. La consulenza di questo Comitato, composto da ricercatori di livello internazionale, rappresenta un elemento essenziale per migliorare quanto viene fatto in Istituto nei vari ambiti della ricerca. Il rafforzamento delle relazioni e scambi internazionali, in particolare con il Princess Margaret Hospital di Toronto (Canada) e la George Mason University in Virginia (Stati Uniti) fa parte di questa strategia.

Il CRO guarda a livello nazionale ed internazionale, ma ritiene ugualmente importante contribuire, tramite il trasferimento delle proprie conoscenze, al miglioramento del livello di salute della popolazione della Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Per questo motivo, ha potenziato nel 2008 le iniziative rivolte alla popolazione della nostra Regione relative ad attività di prevenzione, diagnosi e cura dei tumori. Infine, continuando una tradizione consolidata, ha realizzato numerosi incontri, convegni, pubblicazione di libri ed opuscoli per dare voce alla testimonianze di pazienti e cittadini.

Dr. Giovanni Del Ben
Direttore Generale

Dr. Paolo De Paoli
Direttore Scientifico

SOMMARIO

STRUTTURA E ORGANIZZAZIONE	pag. 9
Struttura e organizzazione	pag. 10
IL CRO IN CIFRE ED EVENTI SIGNIFICATIVI	pag. 17
Il CRO in cifre	pag. 18
Eventi	pag. 23
Iniziative dedicate ai pazienti e alla popolazione	pag. 23
Eventi significativi all'interno dei Dipartimenti	pag. 25
Dipartimento di Oncologia Medica	pag. 25
Dipartimento Senologico	pag. 25
Dipartimento di Oncologia Chirurgica	pag. 26
Dipartimento di Oncologia Radioterapia e di Diagnostica per Immagini	pag. 26
Dipartimento dei Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari	pag. 27
Dipartimento per l'Attività Clinico Specialistica e di Supporto	pag. 27
Dipartimento di Oncologia Molecolare e di Ricerca Traslazionale	pag. 28
DIREZIONE SCIENTIFICA	pag. 31
Attività generale	pag. 32
Articolazione delle Strutture Organizzative della Direzione Scientifica	pag. 33
Finanziamenti ottenuti per Progetti di Ricerca Finalizzata	pag. 34
Produzione scientifica dell'ultimo triennio	pag. 35
Risultati rilevanti della Ricerca Corrente nell'anno 2008	pag. 35
Comitato Scientifico Internazionale	pag. 39
Principali Linee di Ricerca Corrente e Finalizzata dell'Istituto	pag. 40
Progetti di Ricerca Finalizzata finanziati o in atto nel 2008	pag. 43
Rapporti con il Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali	pag. 47
Alleanza Contro il Cancro	pag. 47
Core Facility 1 (CF1) "Farmacogenomica e proteomica tumorale"	
del Centro di Biomedicina Molecolare (CBM)	pag. 48
Associazione per l'Applicazione delle Biotecnologie in Oncologia (ABO)	pag. 49
Servizio Formazione - Educazione Continua in Medicina	pag. 49
Rapporti con l'Università	pag. 53
Università di Udine A.A. 2007-2008	pag. 53
Università di Trieste	pag. 54
Altre Università	pag. 55
Collegamenti operativi con organizzazioni e strutture sanitario-scientifiche nazionali ed internazionali	pag. 55
Scambi Internazionali	pag. 58
Boards editoriali	pag. 59
Attività dei Comitati	pag. 59
Comitato Tecnico Scientifico	pag. 59
Comitato Etico Indipendente	pag. 60

Ufficio Clinical Trials	pag. 62
Gruppo per la Ricerca Clinico-Terapeutica (GRCT)	pag. 62
Comitato Etico per la Sperimentazione Animale	pag. 63
Gruppo Biobanca per la gestione della Banca Biologica del CRO	pag. 63
Gruppo Trasferimento Tecnologico	pag. 65
Gruppo di lavoro Borse di Studio	pag. 66
Attività Editoriale	pag. 66
CRONews	pag. 69
Brochure in inglese	pag. 70
Associazioni Volontaristiche	pag. 70
Biblioteca Scientifica	pag. 72
S.O.C. Epidemiologia	pag. 76
S.O.S. di S.O.C. "Epidemiologia Clinica e Valutativa"	pag. 80
DIREZIONE SANITARIA	pag. 81
Direzione Sanitaria	pag. 82
S.O.S. Sviluppo e Coordinamento della Professione Infermieristica	pag. 84
Uffici di staff alla Direzione Sanitaria	pag. 88
Ufficio Relazioni con il Pubblico	pag. 88
Sorveglianza Sanitaria del personale	pag. 88
Qualità e Accreditamento	pag. 89
Servizio di Protezione e Prevenzione Aziendale	pag. 93
Governo Clinico	pag. 94
DIREZIONE AMMINISTRATIVA	pag. 99
Direzione Amministrativa	pag. 100
ATTIVITÀ CLINICO-SPERIMENTALE	pag. 105
<i>Dipartimento di Oncologia Medica</i>	pag. 107
Finalità del Dipartimento	pag. 109
S.O.C. Oncologia Medica A	pag. 110
S.O.C. Oncologia Medica B	pag. 115
S.O.S.D. Terapia Cellulare e Chemioterapia ad Alte Dosi	pag. 119
S.O.S.D. Bioimmunoterapia dei Tumori Umani	pag. 123
<i>Dipartimento Senologico</i>	pag. 129
Finalità del Dipartimento	pag. 131
S.O.C. Oncologia Chirurgica Senologica	pag. 132
S.O.C. Oncologia Medica C	pag. 135
S.O.S. di S.O.C. Oncologia Clinica e Preventiva	pag. 139
<i>Dipartimento di Oncologia Chirurgica</i>	pag. 141
Finalità del Dipartimento	pag. 143
S.O.C. Chirurgia Oncologica Generale	pag. 144
S.O.C. Chirurgia Oncologica Ginecologica	pag. 148
S.O.C. Gastroenterologia	pag. 151
<i>Dipartimento di Oncologia Radioterapica e di Diagnostica per Immagini</i>	pag. 155
Finalità del Dipartimento	pag. 157
S.O.C. Oncologia Radioterapica	pag. 158
S.O.S. di S.O.C. Radioterapia Pediatrica e Degenze	pag. 164
S.O.C. Radiologia	pag. 167
S.O.S. di S.O.C. Diagnostica Strumentale e Senologica e Procedure Interventive Correlate	pag. 171
S.O.C. Medicina Nucleare	pag. 172
S.O.C. Fisica Sanitaria	pag. 176

<i>Dipartimento dei Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari</i>	pag. 179
Finalità del Dipartimento	pag. 181
S.O.C. Anatomia Patologica	pag. 182
S.O.S. di S.O.C. Istocitopatologia Diagnostica e Citologia di Screening	pag. 186
S.O.C. Immunotrasfusionale e Analisi Cliniche e Laboratorio d'Urgenza	pag. 188
S.O.C. Microbiologia, Immunologia e Virologia	pag. 194
S.O.S. di S.O.C. Diagnostica Batteriologica, Micologica e Parassitologica	pag. 198
S.O.C. Oncoematologia Clinico Sperimentale	pag. 199
S.O.S.D. Raccolta e Manipolazione di Cellule Staminali	pag. 203
S.O.S.D. Patologia Oncologica	pag. 207

<i>Dipartimento per l'Attività Clinico-Specialistica e di Supporto</i>	pag. 209
Finalità del Dipartimento	pag. 211
S.O.C. Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva	pag. 212
S.O.C. Cardiologia	pag. 216
S.O.C. Farmacia	pag. 221
S.O.S.D. Terapia del Dolore e Cure Palliative	pag. 222
S.O.S.D. Psicologia Oncologica	pag. 223

<i>Dipartimento di Oncologia Molecolare e di Ricerca Traslazionale</i>	pag. 225
Finalità del Dipartimento	pag. 227
S.O.C. Oncologia Sperimentale 1	pag. 228
S.O.C. Oncologia Sperimentale 2	pag. 232
S.O.C. Farmacologia Sperimentale e Clinica	pag. 237

<i>Gruppi</i>	pag. 241
Gruppo Sarcomi	pag. 242
Gruppo Neoplasie Gastrointestinali	pag. 245
Gruppo di Diagnostica Preventiva e Counselling Genetico	pag. 248
Gruppo Neoplasie O.R.L.	pag. 251
GISCCaP Gruppo Interdisciplinare Studio e Cura Carcinoma Prostate	pag. 253

<i>Gruppi cooperativi con sede al CRO</i>	pag. 255
Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori (G.I.C.A.T.)	pag. 256

PUBBLICAZIONI E COMUNICAZIONI 2008	pag. 259
Articoli pubblicati su riviste recensite con Impact Factor	pag. 262
Articoli pubblicati su riviste senza Impact Factor	pag. 272
Libri e capitoli di libro in lingua inglese	pag. 274
Libri e capitoli di libro in lingua italiana	pag. 276
Comunicazioni pubblicate su Riviste o Volumi degli Atti	pag. 276
Comunicazioni orali	pag. 294

PROTOCOLLI APPROVATI DAL COMITATO ETICO INDIPENDENTE	pag. 313
Protocolli approvati dal Comitato Etico Indipendente del CRO di Aviano nel 2008	pag. 314

ABBREVIAZIONI E NOTE	pag. 323
-----------------------------	-----------------

STRUTTURA E ORGANIZZAZIONE

STRUTTURA E ORGANIZZAZIONE

A seguito della L.R. 14/2006 che ha disciplinato l'assetto istituzionale, organizzativo e gestionale degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione, tra cui questo, nel corso dell'anno 2007 l'Istituto ha avuto la sua prima configurazione normativa prevista dalla legge 3/2003 e successivo D.Lgs.288/2003 e applicata a livello regionale.

Si elencano di seguito le delibere di Giunta Regionale della Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia e tutti i successivi atti che hanno portato all'assetto istituzionale di cui alla L.R. 14/2006:

- **Direttore Generale**, Dr. Giovanni Del Ben, nominato con decreto 075/Pres del 28/03/2007 in attuazione della delibera di G.R. 587 del 16/03/2007.

- **Consiglio di Indirizzo e Verifica**, così costituito:

Dr. Piero Della Valentina (presidente)

Dr. Silvano Antonini Canterin

Rag. Sergio Bolzanello

Dr.ssa Maria Linetti

Dr. Roberto Snaidero

Il Consiglio di Indirizzo e Verifica è stato individuato con delibera di Giunta Regionale n. 835 in data 13/04/2007 avente per oggetto "L.R. 14/2006, art. 6 – Designazione dei componenti del consiglio di indirizzo e verifica dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Centro di riferimento oncologico di Aviano" e nominato con deliberazione del Direttore Generale n. 2 del 26/4/2007.

- **Collegio Sindacale**, così costituito:

Dr. Marco Bianchi (presidente)

Dr. Gennaro Di Martino

Dr.ssa Antonella Pigat

Dr. Giovanni Ronzani

Dr. Michele Sessolo

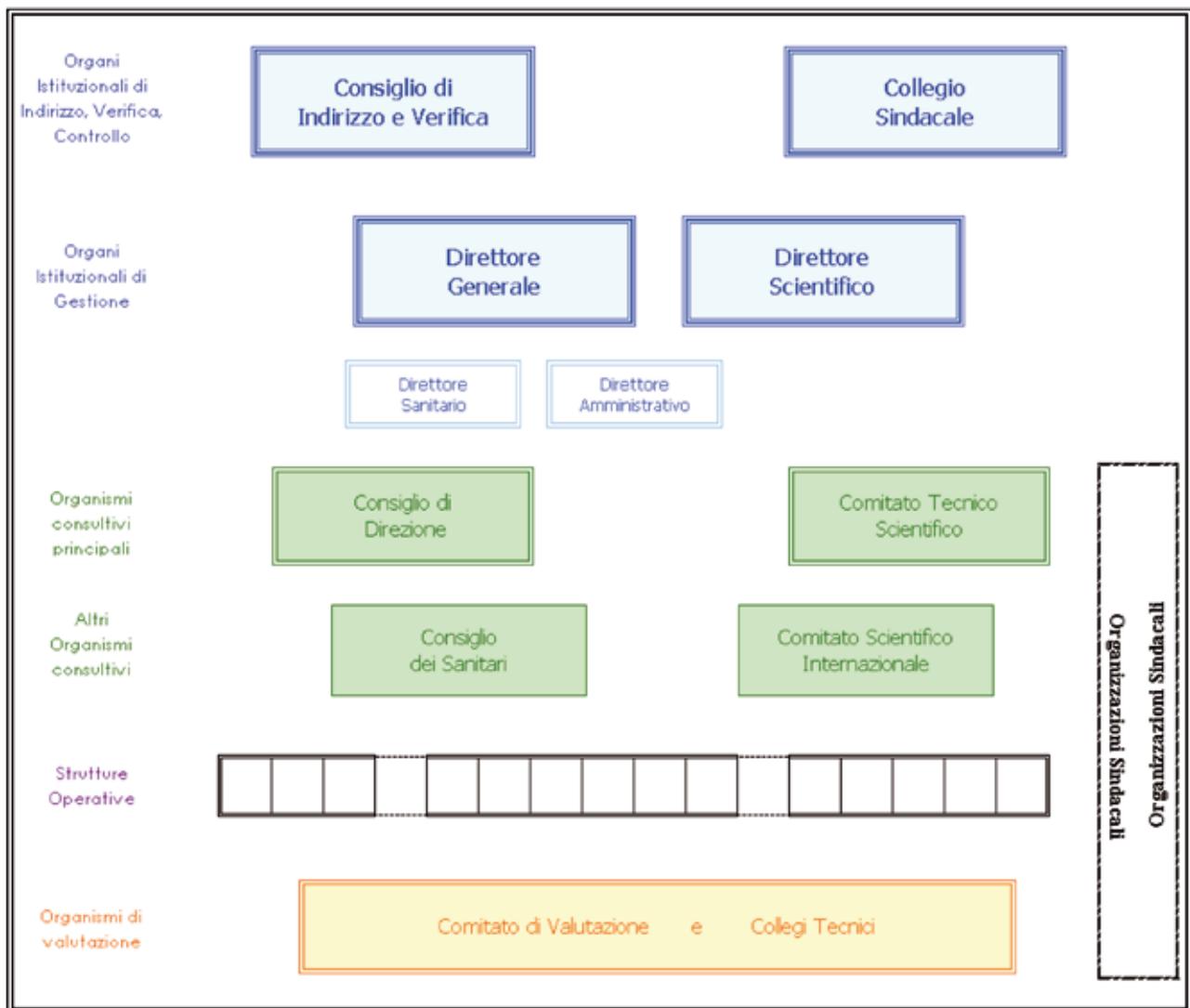
Il Collegio Sindacale è stato nominato con delibera di Giunta Regionale n. 864 in data 13.04.2007 avente per oggetto "L.R. 14/2006 - art 8: Designazione dei componenti dei collegi sindacali degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico "Burlo Garofolo" di Trieste e "Centro di Riferimento Oncologico" di Aviano" e nominato con deliberazione del Direttore Generale n. 3 del 26/4/2007.

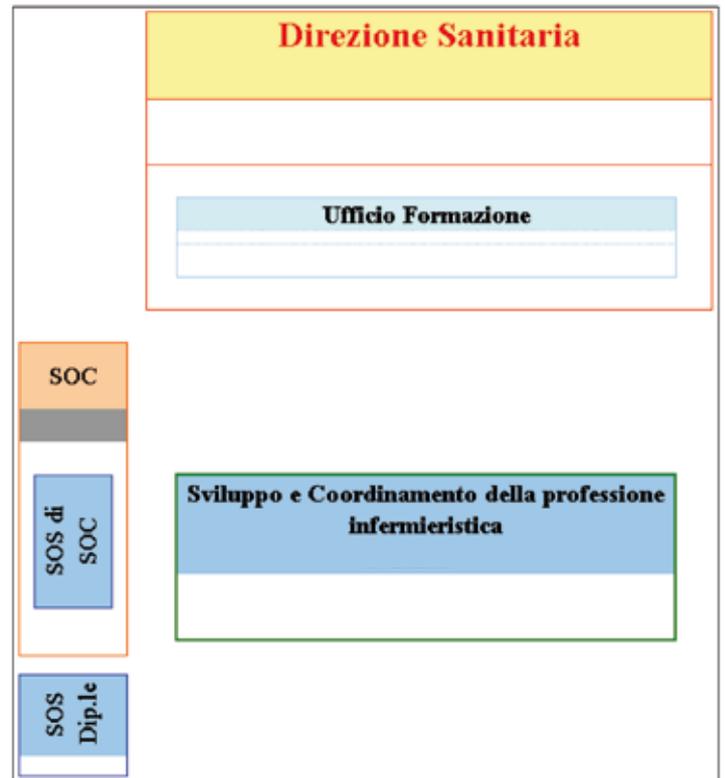
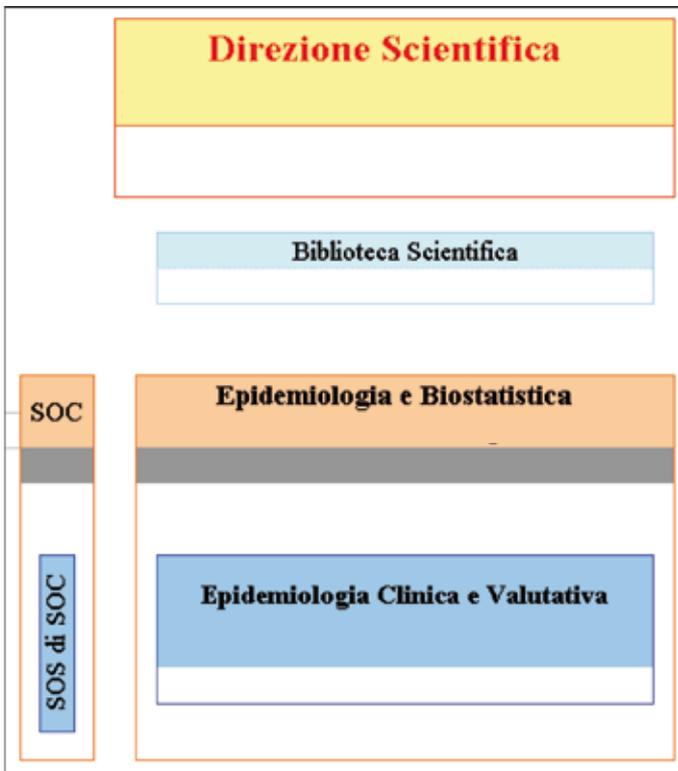
- **Direttore Scientifico**, Dr. Paolo De Paoli, nominato con decreto del Ministero della Salute in data 22/11/2007 e reso attuativo con Deliberazione del Direttore Generale n. 146 del 3/12/2007.
- **Direttore Sanitario**, Dr.ssa Renata De Candido, nominato con Deliberazione del Direttore Generale n. 1 del 10/04/2007.
- **Direttore Amministrativo**, Dr.ssa Loretta Menegoz, nominato con Deliberazione del Direttore Generale n. 172 del 20/12/2007.

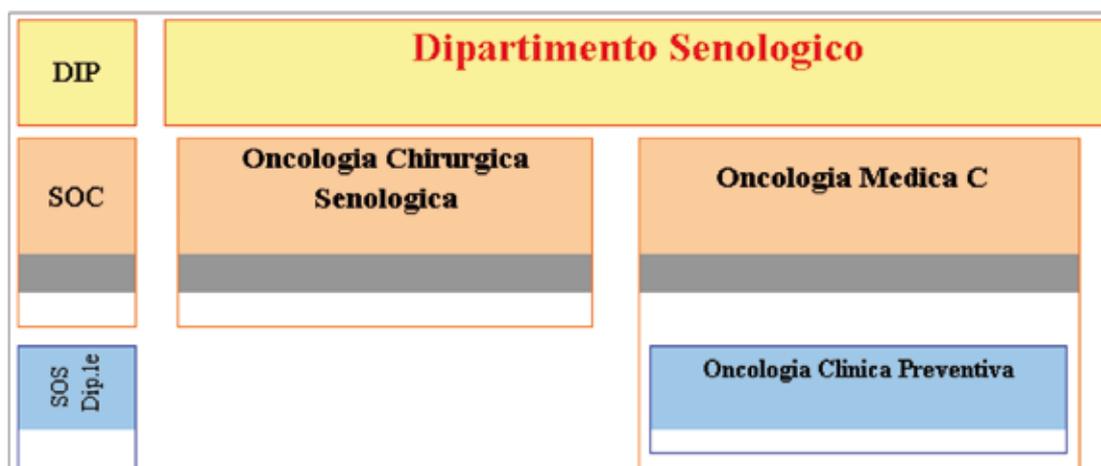
Nel corso del 2008 si è inoltre data esecuzione a quanto previsto nell'Atto Aziendale, adottato con deliberazione n. 106 in data 27.09.2007, confermato con deliberazione n. 128 in data 31.10.2007 ed integrazioni correttive apportate con deliberazione n. 84 in data 03.03.2008, mediante:

- la nomina dei Direttori di Dipartimento secondo l'organizzazione prevista nello stesso (deliberazioni n. 49, 50, 51, 52, 53 e 54 in data 12.02.2008);
- la nomina dei componenti dei nuovi organismi quali:
 - Il Comitato di valutazione (D. 83/08);
 - Il Consiglio dei Sanitari (D. 55/08);
 - Il Comitato Tecnico Scientifico (D. 200/Sc-08)

L'organigramma al 31.12.2008 dopo le succitate nomine risulta essere quello sotto riportato, come previsto nell'Atto Aziendale.



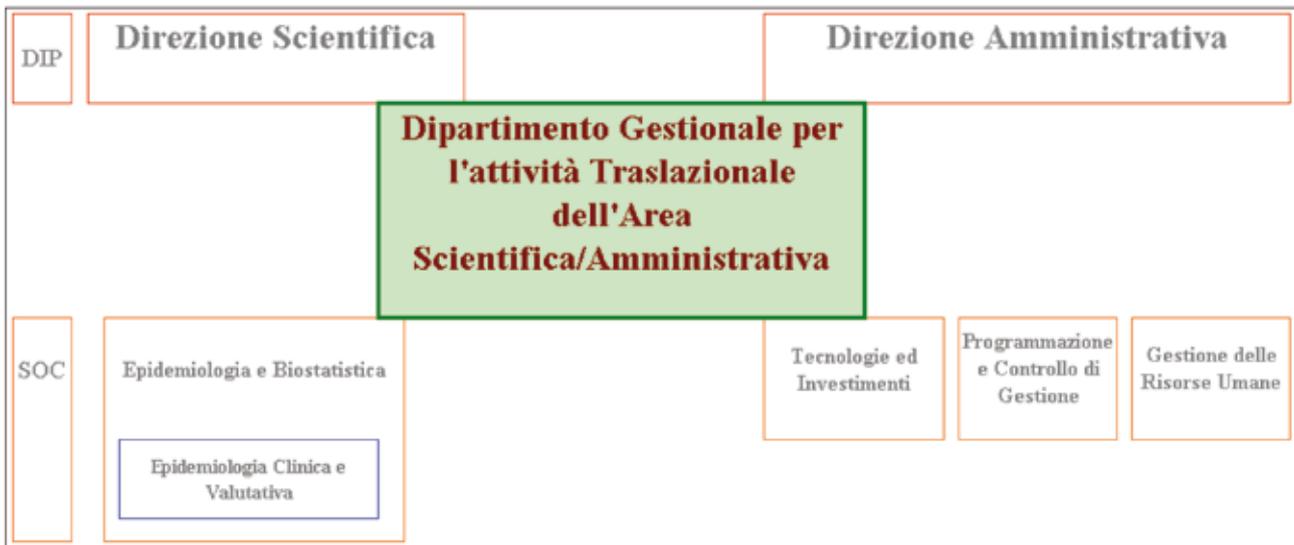




DIP	Dipartimento di Oncologia Medica	
SOC	Oncologia Medica A	Oncologia Medica B
SOS di SOC	Malattie infettive	
SOS Dip.le	Terapia Cellulare e Chemioterapia ad alte dosi	Bioimmunoterapia dei tumori umani

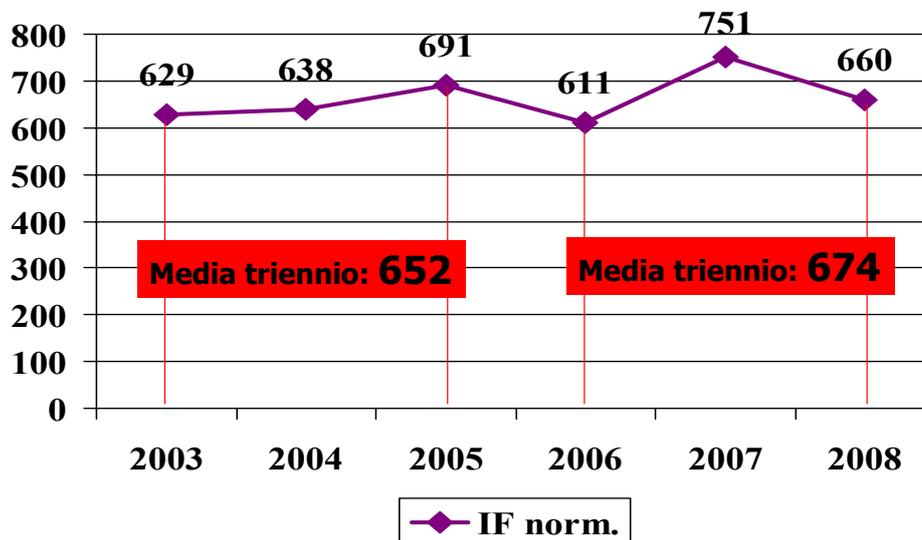
DIP	Dipartimento di Oncologia Radioterapica e di Diagnostica per immagini			
SOC	Oncologia Radioterapica	Radiologia	Medicina Nucleare	Fisica Sanitaria
SOS di SOC	Radioterapia Pediatrica e degenze			
SOS Dip.le				

DIP	Dipartimento dei Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari Dott. De Marco			
SOC	Anatomia Patologica	Immunotrasfusionale e Analisi Cliniche e Laboratorio d'Urgenza	Microbiologia, Immunologia e Virologia	Oncoematologia Clinico Sperimentale
SOS di SOC	Istocitopatologia diagnostica e citologia di screening		Diagnostica batteriologica, micologica e parassitologica	
SOS Dip.le		Raccolta e Manipolazione di cellule staminali	Patologia Oncologica	

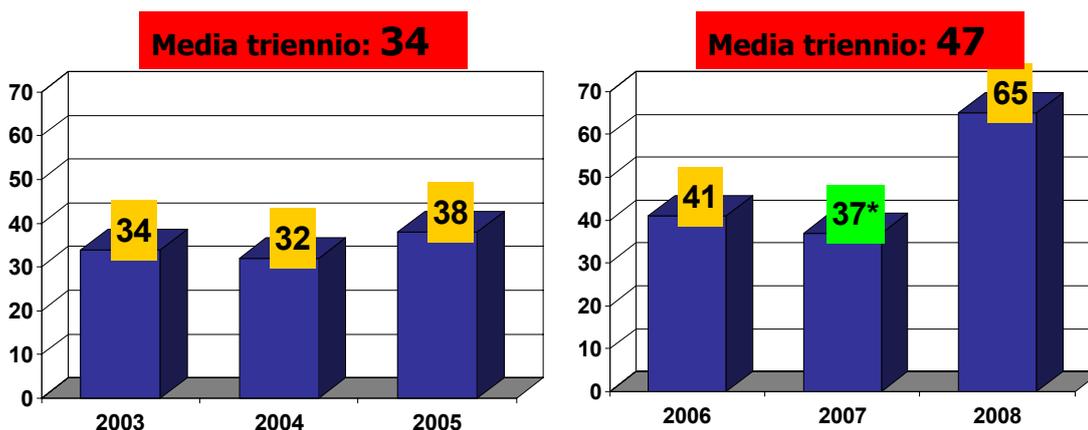


IL CRO IN CIFRE
ED EVENTI SIGNIFICATIVI

Publicazioni scientifiche



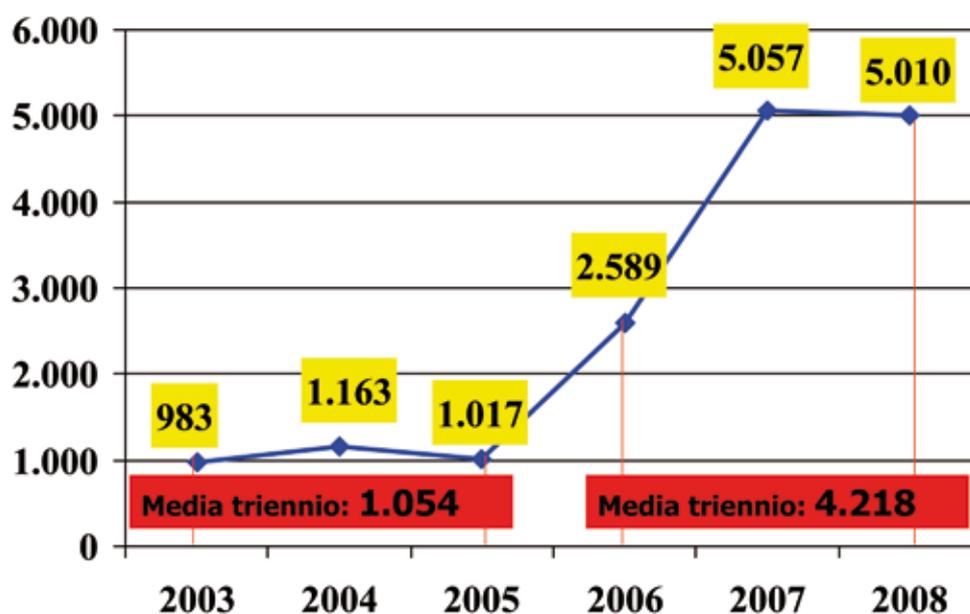
Sperimentazione farmaci



Protocolli valutati dal Comitato Etico Indipendente

* Il Comitato è stato sospeso per la ricostituzione ai sensi del DM 12/5/2006 e LR 14/2006

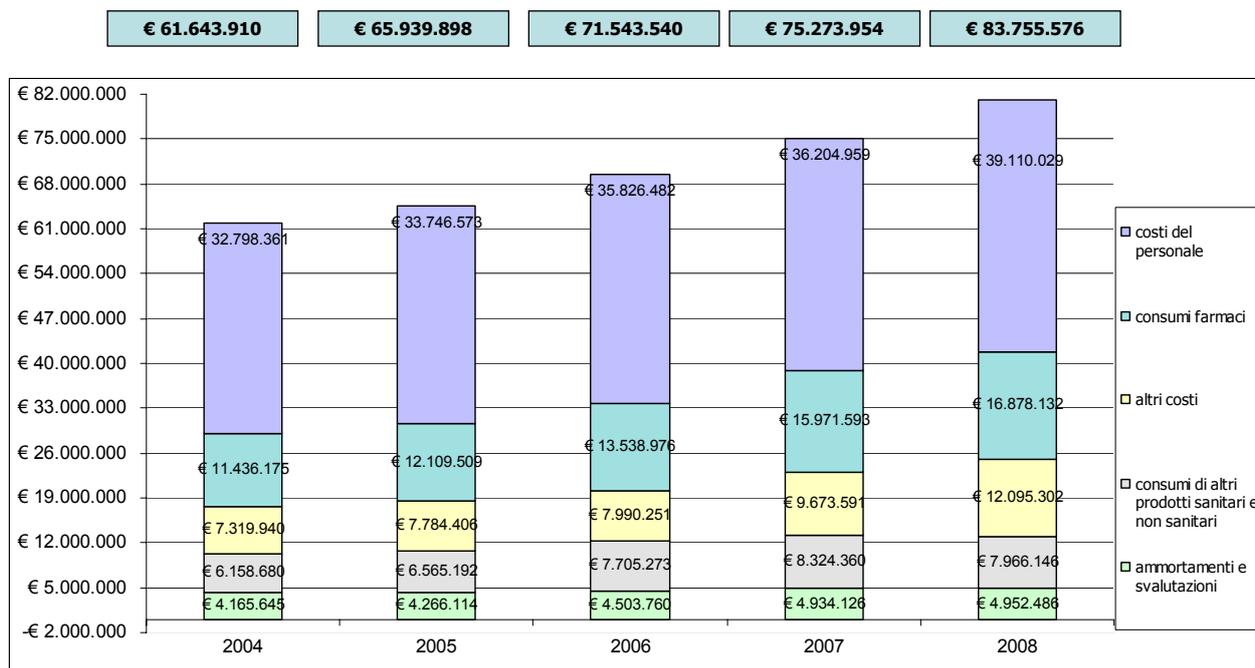
Finanziamenti per la ricerca (in migliaia di euro)



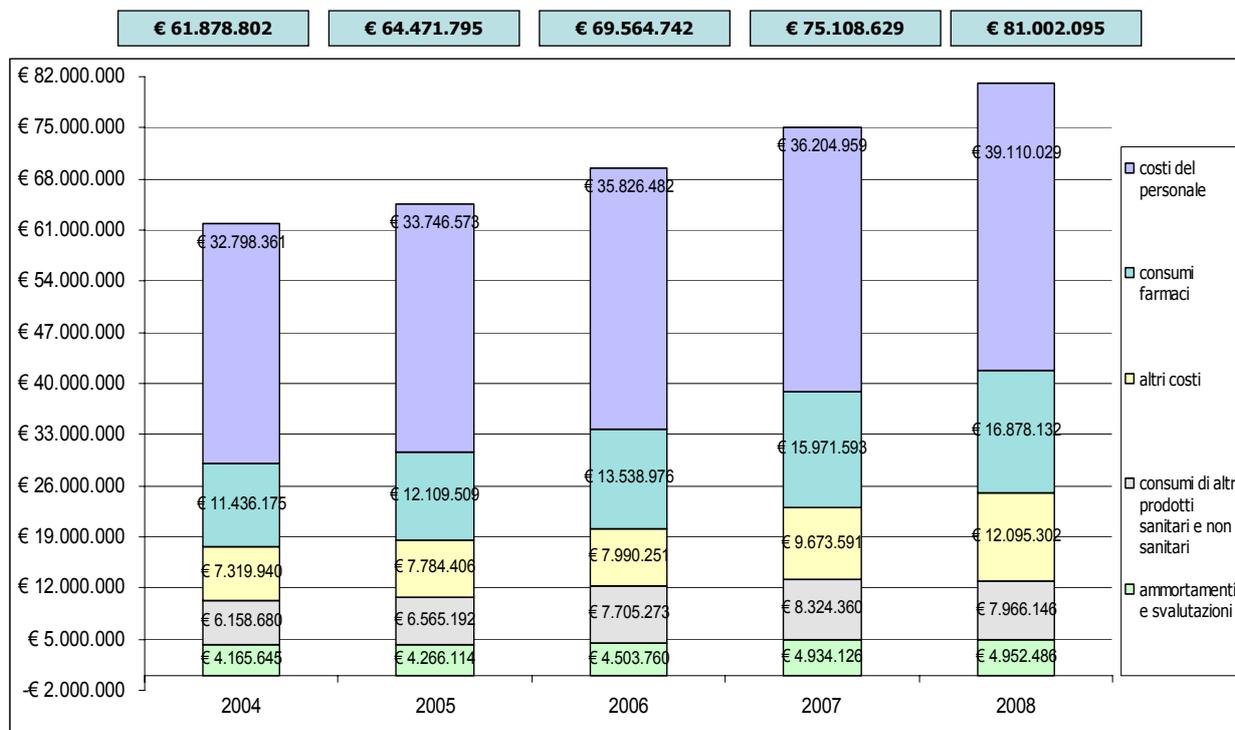
Destinazione del 5 per mille dell'IRPEF per la ricerca sanitaria:

Anno	N° scelte	finanziamento
2006	50.296	3.409.577,71
2007	51.959	Non ancora comunicato

Composizione per macrovoci dei ricavi di produzione - ANNI 2004-2008



Composizione per macrovoci dei costi di produzione - ANNI 2004-2008



Personale

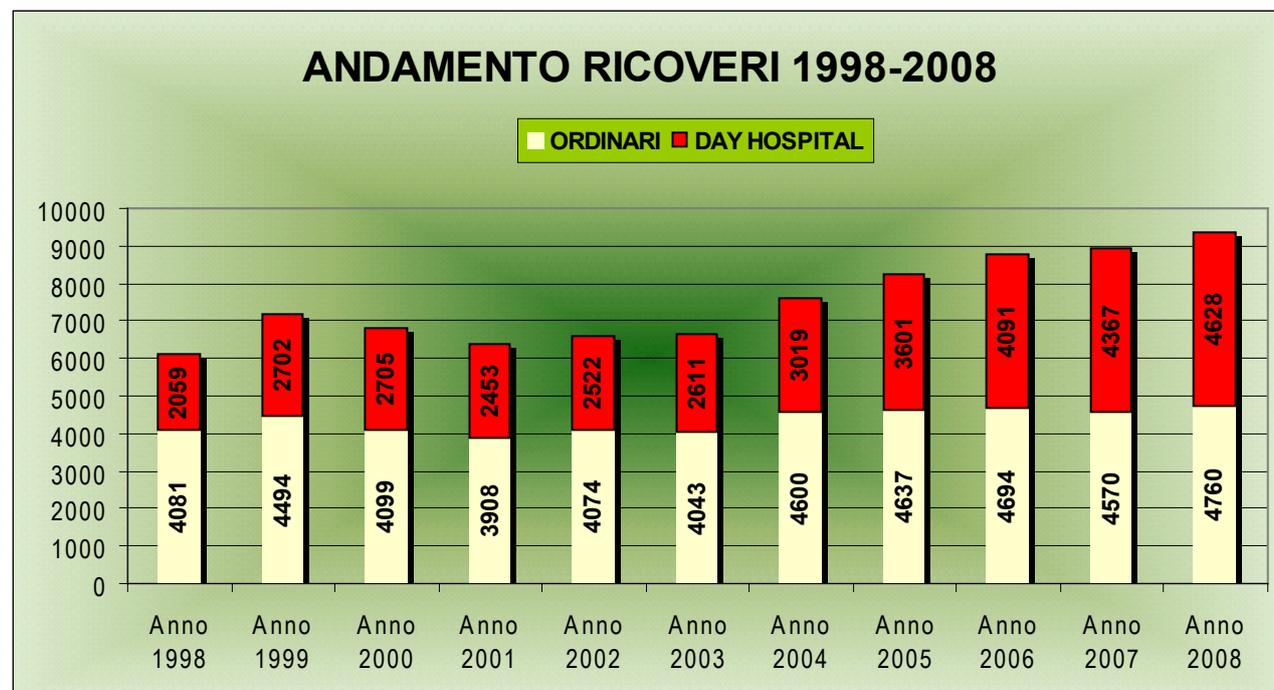
Dati al
31.12.2008

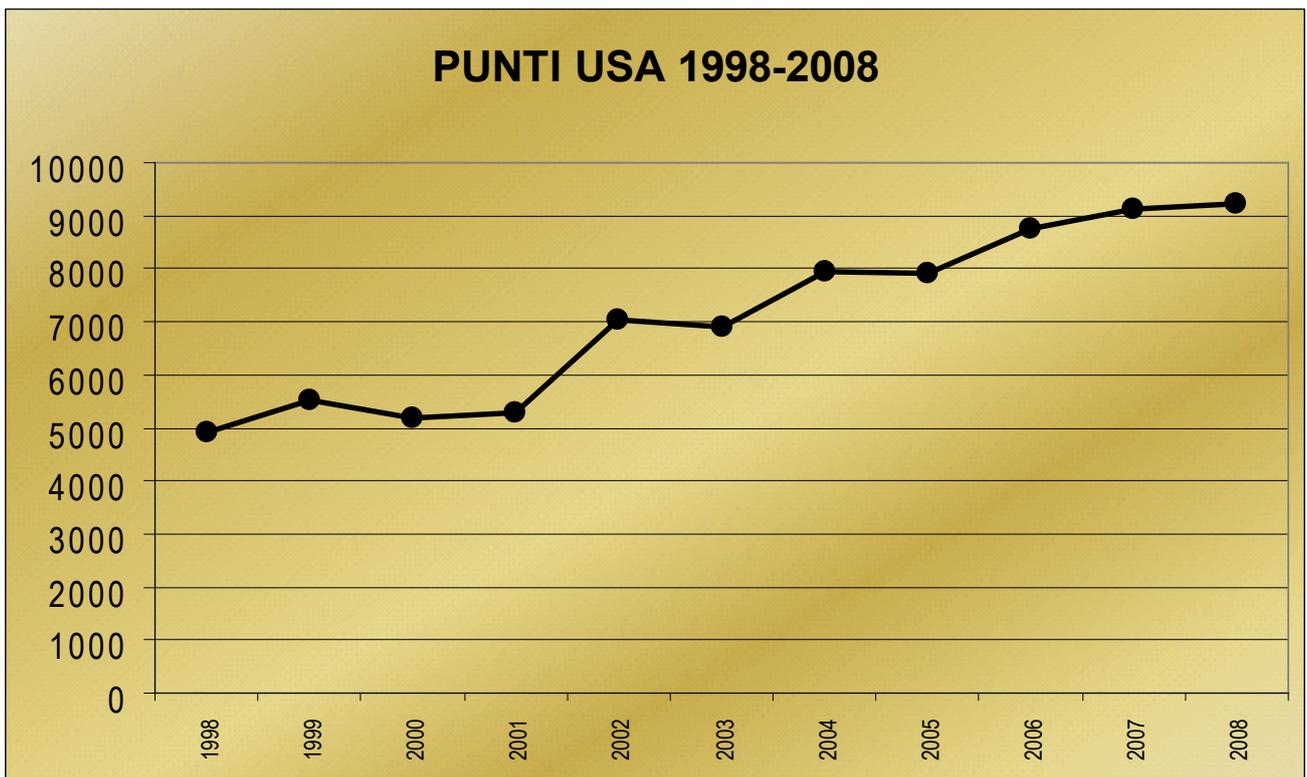
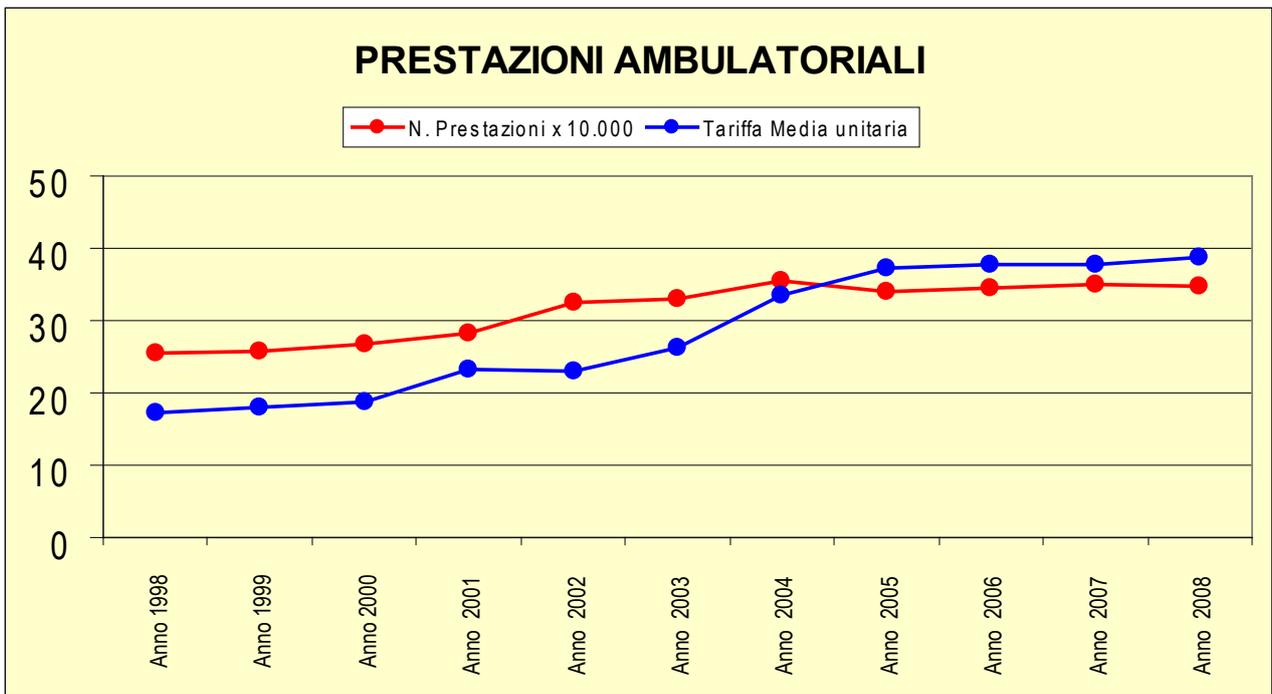
Personale Dipendente	Dotazione Organica
Ruolo Sanitario	
Dirigenti	165
Altro personale	291
Totale Ruolo Sanitario	456
Ruolo Professionale	
Dirigenti	5
Ruolo Tecnico	
Dirigenti	2
Altro personale	169
Totale Ruolo Tecnico	171
Ruolo Amministrativo	
Dirigenti	6
Altro personale	88
Totale Ruolo Amministrativo	89
TOTALE PERSONALE DIPENDENTE	726

**Dipendenti
in servizio
671**

**pari a 605
tempo
pieno
equivalenti**

ANDAMENTO RICOVERI 1998-2008





		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Indice di Case Mix	Ordinario	0,94	0,94	0,93	0,94	0,94	0,93	0,93	0,93
	Day Hospital	1,04	1,02	1,03	1,02	1,00	1,04	1,03	1,03
Peso	Ordinario	1,3	1,32	1,28	1,3	1,26	1,27	1,31	1,26
	Day Hospital	0,71	0,72	0,7	0,7	0,73	0,99	1,00	1,00

EVENTI

Citiamo, di seguito, alcune importanti iniziative, al di fuori del programma di formazione per il Personale, che hanno caratterizzato significativamente la vita dell'Istituto.

- Convegno “**Gli IRCCS nel sistema sanitario regionale**: prospettive di integrazione e sviluppo per il territorio” (11 gennaio 2008)
- **XL GICAT Plenary Meeting**. Scambio di esperienze internazionali e programmi di studi cooperativi sulla gestione clinica ed epidemiologica dei tumori in pazienti con infezione da HIV (18 gennaio 2008).
- Il CRO ha patrocinato e costituito il comitato scientifico del Convegno “**Focus sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull’evidenza**” (Udine, 24-25 gennaio 2008).
- **Presentazione del Mobetron** del CRO: una nuova opportunità di cura dei tumori con la radioterapia intraoperatoria (26 gennaio 2008).
- Il CRO ha ospitato il primo incontro multicentrico nazionale “**Brainstorming sulla leucemia linfatica cronica**” (1 febbraio 2008).
- Il CRO ha organizzato il convegno “**Principi HPH e cura del malato oncologico: continuità della cura nei progetti degli ospedali che promuovono la salute**”, con lo scopo di promuovere il programma della Organizzazione Mondiale della Sanità per la promozione della salute negli ospedali a favore di utenti, operatori e dell’intera comunità (29 febbraio 2008).
- Il CRO ha promosso, assieme ad altre realtà sanitarie regionali, la realizzazione dell’opuscolo “**Alcol e lavoro: scegli la sicurezza**”, edito in aprile 2008 in occasione del mese di prevenzione alcolica.
- A Venezia si è tenuto il “**meeting intermedio di progetto**” del progetto di ricerca VITAL finanziato dalla Comunità Europea nell’ambito del 6° Programma Quadro delle Ricerche, di cui il CRO (Dr. R. Dolcetti) è capofila e centro coordinatore (14-15 maggio 2008).
- Il CRO ha patrocinato e costituito il comitato scientifico del Convegno “**Caratterizzazione multiparametrica diagnostica/prognostica delle sindromi linfoproliferative**” (Villa Policreti, Aviano, 10 novembre 2008)
- Presentazione del **Restitu Clarity™ Prostate System**: la radioterapia guidata dall’immagine (13 dicembre 2008).

INIZIATIVE DEDICATE AI PAZIENTI E ALLA POPOLAZIONE

- I Dr. E. Campagnutta, F. Sopracordevole e G. De Piero hanno tenuto numerose conferenze presso le sedi delle scuole medie inferiori e superiori di numerosi comuni della Provincia di Pordenone su “**Prevenzione dei tumori del collo dell’utero da papilloma virus (HPV): programma di vaccinazione delle ragazze e delle giovani donne**” durante tutto il corso dell’anno.
- Il Dr. E. Campagnutta ha tenuto una lezione su “**Novità per la risoluzione dei disagi in menopausa**” all’Università della Terza Età di Pordenone, 30 gennaio 2008.
- Il Dr. R. Talamini ha tenuto una conferenza su “**Relazione tra abitudini alimentari e salute**” presso l’Istituto Professionale di Stato per l’Industria e l’Artigianato di Brugnera (PN). 14 febbraio 2008.
- La Dr.ssa G. Sartor ha tenuto una relazione su “**Impiego medico delle radiazioni ionizzanti**” al Liceo Leopardi-Majorana di Pordenone, 28 febbraio 2008.
- Il Dr. R. Talamini ha tenuto una conferenza su “**Ruolo dell’attività fisica nella prevenzione dei tumori**” presso la Associazione di volontariato “La Ruota” di Zoppola (PN). 26 febbraio 2009.
- Il Dr. U. Tirelli ha tenuto una conferenza sul tema “**Ambiente e tumori**” all’interno della manifestazione “L’inquinamento ambientale” a Venezia, Centro Culturale Candiani. 14 marzo 2008.
- Il Dr. R. Cannizzaro ha tenuto due conferenze dal titolo “**Relazione tavola rotonda con esperti di celiachia**” a Brugnera (PN), 30 marzo 2008, e a Morsano (PN), 23 novembre 2008.
- Il Dr. U. Tirelli ha tenuto una relazione su “**Ambiente e salute**” presso la Sala Consiliare del Comune di Budoia (PN), 3 aprile 2008.

- Il Dr. R. Dolcetti ha tenuto una conferenza su “**Nuove strategie terapeutiche dei linfomi umani**” al 3° Convegno “Le frontiere della ricerca scientifica” di Cento (FE), 10 aprile 2008.
- Il Dr. R. Cannizzaro ha tenuto una conferenza su “**Prevenzione delle malattie dell’apparato digerente**” alla Villa Cigolotti di Vivaro (PN), 17 aprile 2008.
- Il Dr. M. Roncadin ha tenuto una conferenza al Rotary Club di Camposampiero (PD) su “**L’evoluzione del trattamento radioterapico nel cancro della mammella**” il 29 aprile 2009.
- Il Dr. Talamini ha tenuto una conferenza su “**Abitudine al fumo di tabacco e malattie ad esso correlate**” presso la Scuola Statale Secondaria di Primo Grado “Giuseppe Lozer” di Pordenone, 24 e 26 aprile 2009.
- Il CRO (Dr.ssa A. Bearz, Dr. G. Toffoli, Dr. P. Baldo) ha collaborato ad una iniziativa dell’IRSE di Pordenone (Istituto Regionale di Studi Europei Friuli Venezia Giulia) con una serie di conferenze tenute alla popolazione su “**Farmaci, costi ed efficacia – nuove frontiere in oncologia e non solo**” (Pordenone, maggio 2008).
- Il Dr. R. Cannizzaro ha tenuto una conferenza su “**Malassorbimento del lattosio e sovracrescita batterica: diagnostica e terapia**” a Maniago, 28 maggio 2008.
- Il Dr. M. Mazzucato ha tenuto una conferenza su “**Donazione e trapianto di cellule staminali emopoietiche**”. Avis, Pordenone, 30 maggio 2008.
- Il Dr. U. Tirelli ha tenuto una conferenza su “**Ruolo del volontariato e collaborazione con gli IRCCS**” in occasione della Giornata Nazionale del Malato Oncologico “Vinciamo insieme la vita” presso l’Istituto Scientifico San Raffaele di Milano. 1 giugno 2008.
- Il Dr. E. Bidoli ha tenuto una conferenza dal titolo “**Per capire di più. Per chiarire dubbi e timori... a cura di ADOS**”. Maniago, 20 giugno 2008.
- Il Dr. V. Gattei ha tenuto una conferenza su “**Cos’è una leucemia?**” nell’ambito della “Festa della Gioia” della Associazione Italiana per la lotta contro le leucemie i linfomi (AIL), Sezione di Venezia. Passarella di San Donà (VE), 14 settembre 2008.
- Il Dr. J. Polesel ha tenuto una conferenza dal titolo “**Fattori di rischio dei tumori**” e la Dr.ssa R. Maestro ha tenuto una conferenza su “**Nuove prospettive della ricerca**” all’interno della manifestazione “Oggi parliamo di cancro” a cura della Associazione Friulana Donatori di Sangue di Bertiole (UD). 23 ottobre 2008.
- Il Dr. L. Abbruzzese ha tenuto una lezione dal titolo “**Cellule staminali: le conquiste della ricerca**” all’Università della Terza Età, Pordenone, novembre 2008.
- Il Dr. D. Serraino ha tenuto una conferenza su “**Il valore dell’esperienza e il suo trasferimento ai giovani**” in occasione della Giornata AIRC per la Ricerca sul Cancro. Udine, 8 novembre 2008.
- La Dr.ssa L. Fratino ha tenuto due conferenze su “**Il tumore della mammella**” e “**Prevenzione e tumori: il tumore della prostata**” all’interno del ciclo di conferenze organizzate da ANDOS. Maniago, 21 novembre 2008. Nella stessa occasione il Dr. R. Cannizzaro ha tenuto una conferenza su “**Prevenzione del cancro colo-rettale**”, 21 novembre 2008.
- La Dr.ssa R. Maestro ha tenuto una lezione su “**La cellula staminale**” all’Università della Terza Età di Pordenone, 25 novembre 2008.
- Il Dr. U. Tirelli ha effettuato un intervento su “**AIDS: il mondo del virus oggi**” all’interno della Giornata mondiale di lotta all’AIDS organizzata dall’Associazione Giulia nel ventennale della fondazione. Teatro Auditorium Don Bosco, Pordenone, 28 novembre 2008.
- Il Dr. R. Innocente ha tenuto una conferenza presso le Scuole Medie di Azzano Decimo (PN) su “**Fumo e cancro. Un’epidemia evitabile**”. 2 dicembre 2008.
- Il Dr. M. Mascarin ha tenuto una conferenza sul cancro presso gli studenti del Liceo Corradini di Thiene (VI) il 5 dicembre 2008.
- Il Dr. A. Da Ponte ha tenuto una conferenza su “**Donazione di sangue, midollo e organi**”. Incontro AVIS, Pasiano di Pordenone, 12 dicembre 2008.

DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA MEDICA

Nel corso del 2008 nel Dipartimento di Oncologia Medica sono stati organizzati:

- 18 gennaio: XL GICAT Plenary Meeting “Epidemiological and clinical management of tumors in patients with HIV infection: an international exchange of experiences and proposals of cooperative studies”. Lo scopo di questo meeting internazionale è stato di discutere sulle nuove caratteristiche epidemiologiche e terapeutiche dei tumori in HIV. La riunione ha portato alla fondazione del GECAT, Gruppo Europeo Cooperativo AIDS e Tumori.
- 5 settembre: “Carcinoma renale nell’era delle Targeted Therapies: la strategia terapeutica globale e settino clinici particolari”. Il convegno ha avuto lo scopo di illustrare l’attuale scenario terapeutico e condividere le esperienze dirette, mediante la presentazione e la discussione di casi clinici reali che coinvolgono i diversi attori implicati nella gestione del paziente affetto da carcinoma renale (medici, infermieri, farmacisti ospedalieri).

Nel mese di giugno stata inoltre attivata la prima clinica in Italia rivolta ai pazienti oncologici guariti o lungoviventi con almeno 5 anni di storia di assenza di malattia oncologica e senza trattamenti oncologici in atto. Questa iniziativa fa parte di un progetto nazionale di riabilitazione oncologica finanziata dal Ministero della Salute che coinvolge anche gli altri IRCCS nazionali ed è in collaborazione con AIMAC (Associazione Italiana Malati di Cancro). La clinica è riabilitativa, da qui il nome O.RA, ed è orientata a migliorare la qualità di vita dei pazienti e ad impostare un corretto follow-up sia dal punto di vista medico, per quanto riguarda la diagnosi precoce e la prevenzione di tumori secondari ai trattamenti e/o nuovi tumori, che dal punto di vista psico-sociale.

DIPARTIMENTO SENOLOGICO

Nell’ambito del Dipartimento Senologico vengono trattate in maniera multidisciplinare le problematiche clinico-scientifiche relative al carcinoma mammario. Rimandando alle Relazioni delle diverse Unità Operative coinvolte per i dettagli sull’attività clinico-scientifica ed i risultati ottenuti nel 2008, tra gli aspetti oggetto di particolare attenzione si possono annoverare i seguenti

- Diagnostica predittiva e counselling genetico: studio della predisposizione genetica allo sviluppo del carcinoma mammario e delle inerenti problematiche diagnostiche, di prevenzione e terapeutiche.
- Diagnostica anatomo-patologica: studio morfologico del carcinoma mammario e sua classificazione molecolare a fini prognostici e di individualizzazione del trattamento.
- Diagnostica strumentale del carcinoma mammario: studio radiologico della neoplasia primitiva, localizzazione del linfonodo sentinella, valutazione dell’estensione della malattia metastatica, valutazione della risposta al trattamento. Diagnostica di II livello dello Screening mammografico regionale.
- Terapia locale del carcinoma mammario: studio del linfonodo sentinella, radioterapia intraoperatoria, studi sulla capacità di stimolo proliferativo dei liquidi di drenaggio ascellare, anche in relazione alla radioterapia intraoperatoria.
- Proseguito l’arruolamento delle pazienti nell’ambito del protocollo di terapia neoadiuvante personalizzato in base allo stato HER2 con valutazione anche immunologica in cooperazione con l’Unità Operativa Immunoterapia dei Tumori.
- Terapia adiuvante: partecipazione agli studi di ormonoterapia, chemioterapia e terapia biologica adiuvante dell’International Breast Cancer Study Group (IBCSG) e del Breast Intergroup (BIG).
- Trattamento del carcinoma mammario in fase metastatica: studio di nuove molecole antitumorali, terapie di supporto. Partecipazione a studi cooperativi su nuove molecole (lapatinib, sunitinib, bevacizumab), permettendo con ciò l’accesso delle pazienti a tali farmaci prima della registrazione.
- Proseguito l’arruolamento delle pazienti ormonoresponsive nel protocollo che utilizza l’exemestane e che in collaborazione con l’Unità Operativa diretta dal Dr. Toffoli valuterà la correlazione con la farmacogenetica di queste pazienti.

- Collaborazione con l'OMA (Dr.ssa Fratino) per quanto riguarda la valutazione delle pazienti anziane (>70 anni) prima dell'intervento chirurgico e dell'eventuale scelta terapeutica; i dati verranno analizzati dopo essere stati tabulati nell'ambito del progetto riguardante i pazienti "anziani".

Particolare impegno è stato richiesto al Dipartimento Senologico per l'organizzazione del Focus sul Carcinoma Mammario – VI Edizione, tenutosi a Pordenone nel Gennaio 2009.

DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA CHIRURGICA

Nel corso del 2008 è stato attivato un progetto di ricerca che analizza il profilo fosfoproteomico in biopsie di metastasi epatiche da carcinomi del colon-retto pre-trattamento chemioterapico neoadiuvante per l'identificazione di fattori molecolari associati alla risposta al trattamento e all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici. Nello stesso tempo è stato deciso, sulla scorta di numerose recenti segnalazioni della letteratura internazionale, di sottoporre a trattamento neoadiuvante con i nuovi farmaci a disposizione (anticorpi monoclonali ed antiangiogenetici) tutti i pazienti con nuova diagnosi di metastasi epatiche da cancro colo-rettale, anche se resecabili, e di decidere successivamente in base alla risposta l'eventuale trattamento chirurgico. Nel 2009 al progetto parteciperanno altri centri di rilevanza nazionale, tra cui gli Istituti Tumori di Milano e di Genova.

È stato avviato un progetto di ricerca che contempla la resezione chirurgica del cancro polmonare N2 in caso di risposta strumentale completa alla chemioterapia neoadiuvante.

Sono stati arruolati per chirurgia resettiva + IORT alcuni casi selezionati di cancro del pancreas con iniziale infiltrazione parziale (anche dubbia) o marginalità alla vena mesenterica superiore/vena porta che dimostrino una importante risposta alla radio-chemioterapia neoadiuvante.

S.O.C. di Chirurgica Oncologica Ginecologica

È stata ulteriormente consolidata l'esperienza della laparoscopia operativa nel trattamento mirato miniminvasivo, sia di lesioni preneoplastiche o "borderline" ovariche, che nella stadiazione e trattamento chirurgico di tumori endometriali e cervicali con buoni fattori prognostici.

Sul versante opposto è aumentato il numero di casi riferiti da tutta Italia di tumori maligni ovarici in fase avanzata e delle recidive, in cui, nei casi responsivi alla chemioterapia, si esegue una chirurgia molto aggressiva, che frequentemente contempla l'asportazione di visceri, milza, coda di pancreas etc. In casi selezionati dopo chirurgia con residuo "zero" si associa anche un trattamento endoperitoneale mediante chemioipertermia.

Ulteriore impulso, visti i risultati estremamente positivi registrati negli anni precedenti, ha avuto l'organizzazione dei Corsi di Perfezionamento post laurea in chirurgia oncologica pelvica in collaborazione con l'Associazione Ostetrici Ginecologici Ospedalieri Italiani, di cui si prevede di aumentare il numero annuale.

S.O.C. di Gastroenterologia

La S.O.C. di Gastroenterologia ha iniziato l'attività di secondo livello nello screening regionale del colon-retto in collaborazione con l'ARS, ha continuato l'attività di Centro InterRegionale di riferimento per la Sindrome di Gardner, sindrome di Peutz-Jeghers e la FAP e regionale per i tumori in celiachia. Con l'acquisizione dell'enteroscopia singolo pallone è stato completato l'approccio diagnostico e di terapia endoscopica alle neoplasie del piccolo intestino.

DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA RADIOTERAPICA E DI DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Il Dipartimento di Oncologia Radioterapica e di Diagnostica per Immagini, anche nel corso del 2008, ha fatto propri i tre obiettivi, assistenza ricerca e formazione, che costituiscono la mission dell'Istituto e li ha declinati attraverso l'impiego della tecnologia, cioè dello strumento che caratterizza l'attività complessiva del Dipartimento stesso.

Nell'ambito assistenziale è stato dato impulso alle prestazioni di alta tecnologia: è aumentato il volume dell'attività PET-CT, si è consolidato l'impiego della Risonanza Magnetica prevalentemente per la diagnostica oncologica, è stata messa a punto l'operatività del mammografo digitale e del tavolo per biopsie stereotassiche, è stato incrementato il numero di trattamenti IMRT e TOMO, è entrato in uso clinico l'acceleratore Mobetron dedicato alla radioterapia intraoperatoria.

Lo svolgimento di questa attività assistenziale ha costituito stimolo all'attività di ricerca applicata: dal contributo della PET-CT con nuovi traccianti non FDG nella stadiazione dei tumori solidi all'adesione a trial nazionali sull'accuratezza diagnostica della colonscopia virtuale (Studio IMPACT); dalla leadership del progetto "Tomotherapy Technology Assessment in Radiation Oncology" afferente al Programma Integrato di Oncologia 5 alla adesione a nuovi protocolli clinici di irradiazione promossi a livello internazionale.

Infine la didattica, in tutte le sue forme, è stata parte integrante dell'attività dipartimentale: corsi di formazione sul campo rivolti ai TSRM, attività di tirocinio per gli studenti TSRM dell'Università di Udine, seminari divulgativi agli studenti dei licei locali, corsi residenziali accreditati per l'impiego di nuove tecnologie (nel 2008 Mobetron), disponibilità a trasferire il know-how acquisito nelle tecniche speciali di Tomoterapia, IMRT e IORT ad altri centri italiani in possesso di analoghe tecnologie, periodici incontri intra/interdipartimentali per presentare e condividere i risultati delle attività delle singole S.O.C..

In particolare hanno costituito momenti di confronto e di crescita le visite da parte della delegazione di Belgrado-Serbia e l'incontro con il Prof. Merchant del Saint Jude Children's Hospital di Memphis, Tennessee.

Grande impegno è stato profuso per organizzare incontri con gli industriali del territorio al fine di rendere nota l'attività svolta, sensibilizzare alle problematiche connesse e reperire risorse per l'acquisizione di nuove tecnologie: a gennaio 2008, in fase di inaugurazione del Mobetron, ricevuto in donazione a fine 2007, è stata lanciata una raccolta fondi che si è concretizzata a dicembre con l'acquisizione del Clarity Prostate System, ultima apparecchiatura IGRT a ultrasuoni entrata a far parte del parco macchine del Dipartimento.

DIPARTIMENTO DEI LABORATORI DIAGNOSTICI E PER LE TERAPIE CELLULARI

- Nel 2007 è stata inaugurata ed è operativa la "Camera bianca" per la manipolazione delle cellule staminali emopoietiche.
- Il Dipartimento ha contribuito, con le sue strutture operative, all'allestimento della Biobanca del CRO con l'obiettivo di raccogliere e conservare campioni biologici, come sangue e tessuti indispensabili per la ricerca biomedica.
- Il personale del Dipartimento è stato attivamente partecipe alle prime fasi del processo certificativo EN ISO 9001-2000, accreditamento della Regione Friuli-Venezia Giulia e certificazione JACIE per le terapie cellulari con cellule staminali emopoietiche.
- Formazione e aggiornamento continuo del personale: sono stati organizzati sia all'interno dell'Istituto che con il Dipartimento Trasfusionale di area vasta corsi di aggiornamento per tecnici di laboratorio su diversi aspetti gestionali e di diagnostica di routine ed innovativa dei laboratori del Dipartimento.
- Il Dipartimento ha svolto una importante attività di ricerca in campo oncologico, ematologico e nelle patologie trombotiche correlate alla malattia neoplastica. Ha organizzato un importante workshop nazionale in oncoematologia. Ha collaborato e collabora con diverse imprese del territorio e con le Facoltà di Ingegneria dell'Università di Udine e Padova, nella progettazione e messa a punto di strumentazioni e metodologie innovative a scopo diagnostico.

DIPARTIMENTO PER L'ATTIVITÀ CLINICO SPECIALISTICA E DI SUPPORTO

Il Dipartimento per le Attività Specialistiche e di Supporto, per la sua centralità nell'ambito delle attività delle Divisioni Cliniche e dei Servizi, ha coltivato l'integrazione tra le diverse discipline con la finalità di aumentare l'attenzione e assicurare al paziente ed ai colleghi le prestazioni più appropriate ed efficaci. In ambito Anestesiologico ed Intensivologico, con l'acquisizione di apparecchiature di ultima generazione (BIS, PICCO, Care Station GE, ECO Site-Rite) sono stati implementati la qualità del monitoraggio della profondità della narcosi, i rilievi dei parametri emodinamici, le modalità di assistenza respiratoria e la sicurezza nella creazione degli accessi venosi centrali. È proseguita la collaborazione con l'Università di Trieste nella conduzione di studi sperimentali, mediante l'impiego di isotopi stabili, sulla cinetica degli aminoacidi nel muscolo scheletrico e sulla sintesi di glutatione e markers plasmatici del sistema redox in condizioni di euglicemia e di iperglicemia nei pazienti oncologici sottoposti a chirurgia maggiore. I risultati degli studi, che hanno destato grande interesse al Convegno Internazionale della Società Europea di Nutrizione Artificiale e Metabolismo di Firenze, sono stati pubblicati in parte nel 2008 (Crit Care Med 2008, 36:1768-75) e saranno

oggetto di prossima pubblicazione su Crit Care Med nel 2009.

Le Cure Palliative e la Terapia del Dolore, dopo il Convegno di novembre che ha visto protagonisti i responsabili regionali di tutte le S.O. del settore, hanno avuto un ulteriore sviluppo con la formulazione di un protocollo operativo per l'attivazione della rete di cure palliative e terapia del dolore nel distretto ovest e in parte del distretto nord dell'Area Vasta Pordenonese.

La partecipazione alle fasi propedeutiche per l'avvio del progetto regionale PACS ha visto protagonista la Cardiologia, che ha inoltre implementato specifici data base per lo studio della tossicità cardiologica dei nuovi farmaci.

È stato riorganizzato e implementato il database "Clinical Trials" per la gestione dei farmaci sperimentali utilizzati nelle ricerche cliniche all'interno del CRO e per l'Azienda Ospedaliera di Pordenone. È cresciuta la distribuzione diretta dei farmaci a pazienti in dimissione (1° ciclo di terapia) e a pazienti esterni (duplice via di distribuzione o farmaci ad alto costo) inclusi negli elenchi SIASA. È stato istituito un Centro di Informazione sul Farmaco per l'Area Vasta-CIFAV, che fornisce informazioni sui farmaci sia ad utenti esterni (pazienti-cittadini) che agli operatori del CRO (circa 200 quesiti clinici già evasi con risposta strutturata).

La Cancer Survivors Clinic, la prima in Italia per la valutazione medica e psicosociale dei lungo sopravvissuti, è stata attivata a cura della Psicologia Oncologica e della Oncologia medica, nell'ambito del progetto: "Medical and psycho-social rehabilitation program for long-term cancer survivors", finanziato dal Ministero della Salute. All'interno del progetto aziendale HPH è stato sviluppato il progetto "screening del distress e dei bisogni psicosociali dei pazienti ricoverati" con la finalità di identificare e trattare precocemente il disagio psicologico del paziente. Per i piccoli e per i giovani pazienti oncologici è stato attivato il Protocollo Psicologico di Accoglienza in Oncologia Pediatrica e Area Giovani e, per dare maggiore strutturazione allo stesso, è stata avviata una collaborazione con la Pediatria e la Psicologia dell'AOSMA di Pordenone. Nell'ambito dell'Area Giovani sono stati realizzati momenti formativi/informativi rivolti agli adolescenti sani ed a tutta la cittadinanza, utili alla sensibilizzazione verso la malattia oncologica nella giovane età

DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA MOLECOLARE E DI RICERCA TRASLAZIONALE

L'attività di ricerca della **S.O.C. Oncologia Sperimentale 1** si è esplicata come segue:

Diagnosi genetica di rischio di sviluppo di forme tumorali ereditarie.

Nel corso del 2008 sono stati sottoposti ad indagini genetico-molecolari volte a valutare la suscettibilità allo sviluppo di forme tumorali ereditarie 86 soggetti (probandi) affetti da varie forme di tumore di tipo familiare (mammella/ovaio e colon-retto) e 116 soggetti legati da rapporti di parentela con i probandi.

Il totale dei test genetici effettuati è stato pari a 202 di cui 89 per accertare forme tumorali ereditarie di mammella/ovaio e 123 per forme tumorali ereditarie del colon-retto.

Le analisi comportano test di vario tipo che includono il sequenziamento dei geni candidati (da 2.000 a 15.000 nt/caso, fino ad identificazione della mutazione).

Diagnosi genetico-molecolare di resistenza/sensibilità a target therapy.

Nel corso del biennio 2006/2008 sono stati sottoposti a tipizzazione genetico-molecolare per predizione di resistenza/sensibilità ad inibitori di EGFR 29 pazienti affetti da carcinoma polmonare in trattamento presso il CRO. Sono quindi stati effettuati complessivamente 116 test e la predizione di sensibilità/resistenza è stata condotta mediante analisi combinata di status mutazionale di 3 geni (EGFR, K-Ras e ERBB2), e analisi di un polimorfismo promotoriale di EGFR.

La tipizzazione completa comporta il sequenziamento complessivo di 2130 nt/caso

Si ritiene rilevante segnalare quanto segue:

La Dr.ssa Carla Danussi, del laboratorio di Biologia Cellulare e Morfologia Funzionale coordinato dalla Dr.ssa Paola Spessotto della **S.O.C. Oncologia Sperimentale 2** per aver dimostrato nel modello di topo KO per EMILIN1 le alterazioni alla struttura ed alla funzione dei vasi linfatici come si ritrovano in molte situazioni legate alla patologia umana è stata premiata dalla LRF americana (Fondazione per la ricerca linfatica) alla Gordon Conference "Molecular Mechanisms in Lymphatic Function & Disease" in California. Carla Danussi

è stata premiata assieme ad un altro giovane ricercatore del Mount Sinai Medical Center di New York e a due ricercatori famosi per i loro studi sui vasi linfatici, il Dr. Guillermo Oliver del St. Jude Children's Hospital di Memphis e la Dr.ssa Eser Tolunay direttore della sezione di biologia vascolare ed ipertensione dell'Istituto nazionale Americano Cuore, Polmoni e Sangue. Questo prestigioso riconoscimento è stato offerto in onore di un grande ricercatore appena scomparso, il Dr. Judah Folkman, un pioniere degli studi sulla neo-angiogenesi.

Si ritiene rilevante un Editoriale sul Journal Clinical Oncology per l'attività di ricerca della **S.O.C. Farmacologia Sperimentale e Clinica**. Il lavoro frutto di una collaborazione fra ricercatori del CRO con l'Università di Chicago (USA) e con importanti istituzioni Oncologiche italiane, ha identificato le varianti genetiche responsabili della tossicità nei tessuti normali e della risposta dei tumori all'irinotecano, un farmaco antitumorale comunemente impiegato nella cura di alcune importanti patologie neoplastiche come il tumore del colon. I risultati di questo lavoro potrà avere conseguenze concrete per i pazienti.

È stata avviata una collaborazione fra la S.O.C. "Farmacologia Sperimentale e Clinica" con un'industria Biotech per la realizzazione di uno Spin off al CRO. È stato individuato in Diotech un partner efficace per creare uno spin-off ad alto valore aggiunto per l'attività di ricerca della S.O.C. Sono stati realizzati kit per le analisi di farmacogenetica, già immessi sul mercato e utilizzati in molte oncologie italiane.

ATTIVITÀ DELLA
DIREZIONE SCIENTIFICA

Direttore Scientifico: Dr. Paolo De Paoli



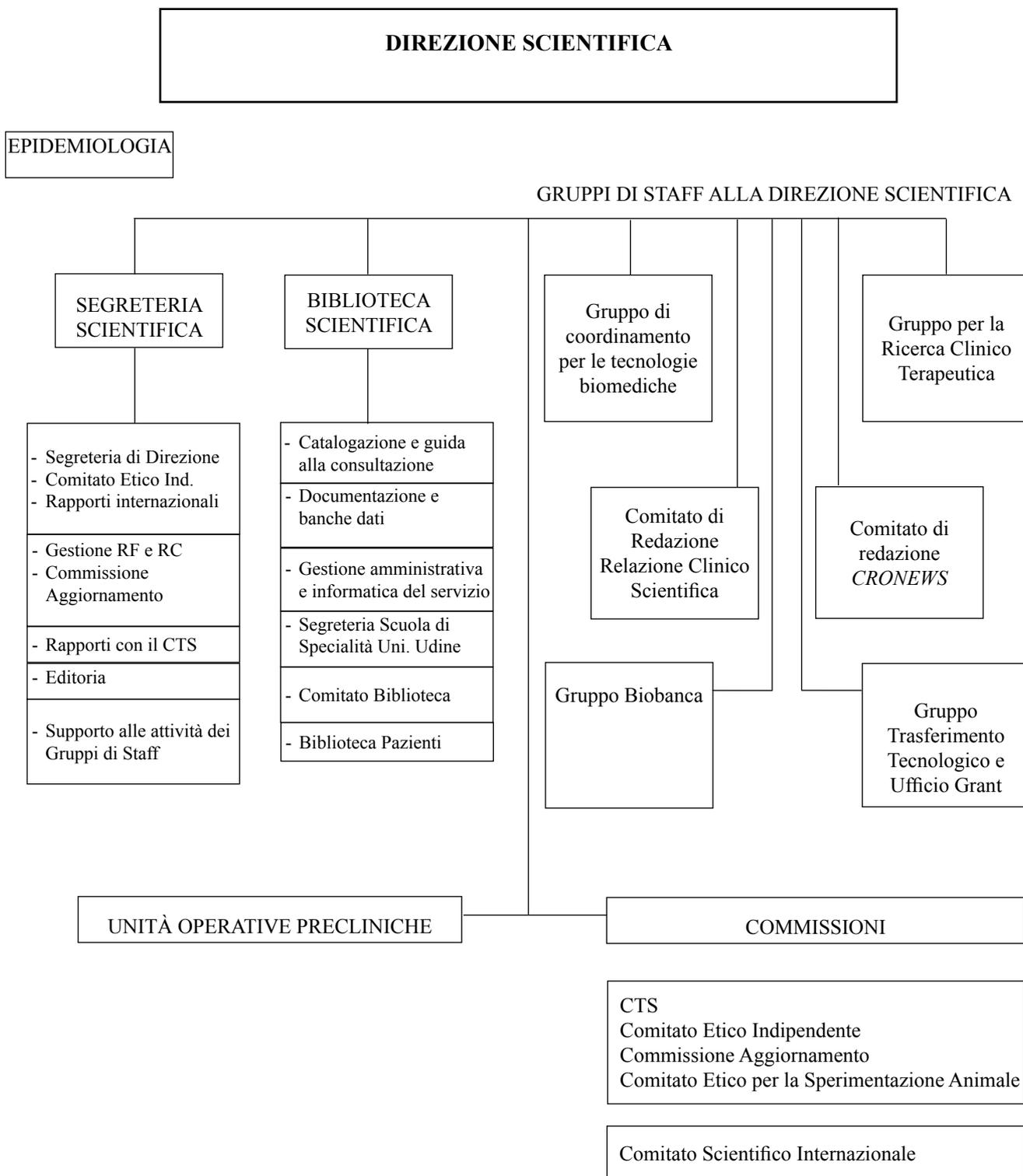
tel.: 0434 659282
e-mail: dirscienti@cro.it

Personale della Segreteria Scientifica:

Collaboratore Amministrativo:	Dr. E. Mestroni
Assistente Amministrativo:	Dr.ssa F. Lollo
Assistente Amministrativo linguista:	Sig.ra M.E. Gislou
Operatore Tecnico per la Ricerca:	Sig.ra P. Bandiziol

Dirigente Amministrativo Bibliotecario: Dr.ssa I. Truccolo

ARTICOLAZIONE DELLE STRUTTURE ORGANIZZATIVE DELLA DIREZIONE SCIENTIFICA



FINANZIAMENTI OTTENUTI PER PROGETTI DI RICERCA FINALIZZATA

1) Contributi pubblici italiani	2006	2007	2008
- Ministero della Salute (Ric.corrente)	6.559.200	6.242.439	5.949.123
- Quota Regionale Ricerca/Contributo Straordinario	9.297.000	9.297.000	9.297.000
	15.856.200	15.539.439	15.246.123
- Ricerca Finalizzata (bilanciamento)	1.997.802	2.921.189	4.017.526
2) Contributi pubblici stranieri			
- CEE	160.000	270.000	0
3) Altre attività produttive			
- Sperimentazioni	443.815	393.775	243.954

FINANZIAMENTO RICERCA CORRENTE

Anno 2006		6.559.200
Anno 2007		6.242.439
Quota integrativa finalizzata alle linee di ricerca 2007 - erogata nel 2008 [vedi ricerca finalizzata]	328.770	
Anno 2008		4.993.951

Finanziamenti accettati dal CRO - Anni 2006 - 2007 -2008, suddivisi per soggetto erogatore

Anno	2006	2007	2008	Totale
Quota integrativa finalizzata alle linee di <u>RC 2007</u>			328.770	328.770
5 per mille (**)			3.409.597	3.409.597
FSN	795.000	1.614.000	110.000	2.519.000
ISS	187.000	2.032.148	50.000	2.269.148
Altri Enti (1)	69.120	20.000		89.120
CEE	165.000	270.000		435.000
AIRC/ AIRC Regionale	387.931	425.557	394.500	1.207.988
Regione	133.877	20.000	191.052	344.929
Fondazione-Altro (2)	261.936	106.870	88.394	457.201
LILT	56.500	75.000		131.500
OBLAZIONI	349.393	358.336	420.383	1.128.112
Sperimentazione/ Studi Osservazionali (3)	183.419	135.205	17.723	336.347
Totale complessivo	2.589.176	5.057.116	5.010.419	12.656.711

(**) quota del 5 per mille riferita all'anno 2005 - denuncia dei redditi 2005

(1) FIRB-MIUR, MIUR, Asi, Esa, INT

(2) Fondazione CRUP, Fondazione per la Vita, Fondazione Beneficentia Stiftung, Compagnia di San Paolo, AIL Pramaggiore

(3) L'importo si riferisce al numero effettivo di pazienti arruolati/casi trattati, indipendentemente dall'anno di adozione della Deliberazione di avvio della sperimentazione.

PRODUZIONE SCIENTIFICA DELL'ULTIMO TRIENNIO

Linea	2006			2007			2008	
	N.	IF grezzo	IF norm	N.	IF grezzo	IF norm	N.	IF grezzo
1	18	126,969	86,5	31	117,669	132,5	36	172,828
2	31	122,469	106,7	47	183,599	214,6	35	203,502
3	28	135,061	111,3	19	126,013	99,1	21	108,936
4	85	263,916	214,6	72	262,973	231,5	88	326,005
5	26	116,557	91,8	20	82,343	73,6	30	134,951
	188	764,972	610,9	189	772,597	751,3	210	946,222

RISULTATI RILEVANTI DELLA RICERCA CORRENTE NELL'ANNO 2008

LINEA 1	Eventi predisponenti e meccanismi di crescita e progressione tumorale: dalla storia naturale alla identificazione di nuovi bersagli diagnostici e terapeutici. <i>(Responsabili: A. Colombatti, R. Maestro)</i>
----------------	---

L'Unità Operativa di Oncologia Sperimentale 1 (OS1) ha dimostrato che la capacità di metastatizzazione è un fenomeno intimamente connesso con lo specifico pathway di trasformazione attivato nella cellule tumorale. In particolare la **Dr.ssa Piccinin**, in collaborazione con altri colleghi dell'Unità di Oncologia Sperimentale 1 e dell'Università di Lione, ha evidenziato che i geni Twist, attraverso la loro capacità di favorire il bypass di apoptosi e senescenza indotte da attivazione oncogenica, svolgono un ruolo chiave in questo processo (Ansieau et al., Cancer Cell 2008).

- Ansieau S., Bastid J., Doreau A., Morel A.P, Bouchet B.P., Thomas C., Fauvet F., Puisieux I., Doglioni C., Piccinin S., Maestro R., Voeltzel T., Selmi A., Valsesia-Wittmann S., Caron de Fromentel C., Puisieux A. Induction of EMT by Twist proteins as a collateral effect of tumor promoting inactivation of premature senescence. Cancer Cell 2008, 14 (1):79-89

La **Dr.ssa Gasparotto** ed altri colleghi della S.O.C. di Oncologia Sperimentale 1, in collaborazione con diversi laboratori italiani, belgi ed americani, ha scoperto un fenomeno finora pressoché sconosciuto nell'ambito dei sarcomi umani, il fenomeno della molteplicità tumorale. In particolare, lo studio ha dimostrato che esiste una frazione consistente di pazienti affetti da sarcomi GIST in cui lesioni sincrone e distanti, clinicamente classificate come metastasi, risultano di fatto, all'analisi molecolare, corrispondere a lesioni multiple indipendenti. Questo dato sottolinea l'importanza della caratterizzazione molecolare per una corretta stadiazione dei pazienti e dischiude la possibilità che in alcuni soggetti vi siano cellule mesenchimali in qualche modo predisposte alla trasformazione tumorale, un fenomeno analogo alla field cancerization riportato per i carcinomi del tratto respiratorio (Gasparotto et al., Cancer Research 2008).

- Gasparotto D., Rossi S., Bearzi I., Doglioni C., Marzotto A., Hornick JL., Grizzo A., Sartor C., Mandolesi A., Sciot R., Debiec-Rychter M., Dei Tos AP., Maestro R. Multiple primary sporadic gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the adult: an underestimated entity. Clin Can Res 2008;14(18)

La **Dr.ssa Viel** e collaboratori della S.O.C. di Oncologia Sperimentale 1 e dell'Università di Padova hanno condotto uno studio caso-controllo che ha contribuito a fare luce sul ruolo delle mutazioni del gene MYH nella

predisposizione ereditaria al cancro coloretale nella popolazione italiana (Avezzù et al., 2008).

- Avezzù A., Agostini M., Pucciarelli S., Lise M., Urso E.D., Mammi I., Maretto I., Enzo M.V., Pastrello C., Lise M., Nitti D., Viel A. The role of MYH gene in genetic predisposition to colorectal cancer: another piece of the puzzle. *Cancer Letters* 2008, 268 (2): 308-313

Le Dr.sse **Danussi e Spessotto** e collaboratori hanno dimostrato che EMILIN1, una glicoproteina della matrice extracellulare, fino ad ora nota per il coinvolgimento nella regolazione del processamento di pro-TGF-beta a TGF-beta maturo, oltre che per svolgere un ruolo importante nell'invasione della parete uterina da parte dei trofoblasti, regola la normale struttura e funzione dei vasi linfatici. Questi risultati derivano dall'analisi del fenotipo di topi privi del gene di EMILIN1 e da studi funzionali in vitro ed in vivo ed aprono prospettive interessanti sul controllo dei meccanismi del linfedema.

- Danussi C, Spessotto P, Petrucco A, Wassermann B, Sabatelli P, Montesi M, Doliana R, Bressan GM, Colombatti A. Emilin1 deficiency causes structural and functional defects of lymphatic vasculature. *Mol Cell Biol.* 2008 Jun;28(12):4026-39.

La Dr.ssa **Aldinucci** e collaboratori proseguono la linea di ricerca che riguarda le relazioni multiple tra microambiente, fattori di crescita e loro recettori e crescita tumorale nel linfoma di Hodgkin. In questo lavoro si chiarisce il ruolo di un'altra via di attivazione delle cellule di Reed-Sternberg, le rare cellule tumorali del linfoma di Hodgkin, via che favorisce la crescita e il mantenimento della complessità cellulare nel microambiente di questo linfoma.

- Aldinucci D, Lorenzon D, Cattaruzza L, Pinto A, Gloghini A, Carbone A, Colombatti A. Expression of CCR5 receptors on Reed-Sternberg cells and Hodgkin lymphoma cell lines: involvement of CCL5/Rantes in tumor cell growth and microenvironmental interactions. *Int J Cancer.* 122:769-776, (2008).

I Dr.i **Belletti e Baldassarre** e collaboratori chirurgi e radioterapisti hanno dimostrato con un'analisi molecolare e funzionale sui liquidi di drenaggio ottenuti da pazienti operate al seno che il trattamento radioterapico intraoperatorio (IORT) modifica il rilascio di numerosi fattori di crescita: nei soggetti non trattati con IORT prevale il rilascio di fattori che stimolano la proliferazione e le capacità migratorie ed invasive di cellule tumorali, mentre nei soggetti trattati anche con IORT questi fattori sono di molto ridotti. Questi studi traslazionali dalla clinica al laboratorio rappresentano un passo importante per capire il ruolo effettivo della radioterapia nei trattamenti terapeutici combinati dei tumori al seno.

- Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, Entschladen F, Roncadin M, Lovat F, Berton S, Perin T, Candiani E, Reccanello S, Veronesi A, Canzonieri V, Trovò MG, Zanker K, Colombatti A, Baldassarre G, and Massarut S. Targeted Intraoperative radiotherapy (TARGIT) impairs surgical wound-stimulated breast cancer cell proliferation and invasion. *Clinical Cancer Research*, 4: 1325-32, 2008.

LINEA 2	Epidemiologia e prevenzione dei tumori. Dalle popolazioni al paziente. <i>(Responsabile: R. Talamini, D. Serraino)</i>
----------------	--

I Dr.i **Polesel e Dal Maso** hanno condotto uno studio per valutare l'effetto delle terapie antiretrovirali altamente efficaci (HAART) sull'incidenza dei linfomi non-Hodgkin (LNH) nelle persone con HIV. I tassi di incidenza di LNH hanno mostrato un netto declino dopo l'introduzione delle HAART, passando da 13,6/1000 nel 1993-1995 a 1,8/1000 nel 2002-2006. L'utilizzo delle HAART ha mostrato di ridurre il rischio di LNH di circa il 75%, e questa riduzione del rischio era evidente fin dai primi mesi di utilizzo ed era rimasta stabile fino a 10 anni dopo l'inizio del trattamento.

- Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bouchardy C, Furrer H, Hasse B, Levi F, Probst-Hensch N, Schmid P, Franceschi S, and the Swiss HIV Cohort Study. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008, 22: 301-306.I.F.: 05.842

I Dr. i **Talamini, Polesel, Zucchetto e Serraino** hanno condotto uno studio teso a valutare l'influenza del fumo di tabacco ed il consumo di bevande alcoliche registrate prima dell'insorgenza della neoplasia, sulla risposta alle terapie e sulla sopravvivenza di pazienti con linfoma non-Hodgkin (LNH). In confronto ai mai fumatori, i pazienti che avevano fumato ≥ 20 sigarette/die, avevano un rischio di morire più alto di quasi due volte, ed una più bassa sopravvivenza a 5 anni (46% vs 60%). Inoltre, i pazienti che avevano l'abitudine di bere ≥ 4 bicchieri/die di bevande alcoliche avevano un rischio di morire 1,7 volte più alto dei pazienti che avevano bevuto < 2 bicchieri/die ed una sopravvivenza a 5 anni più bassa (47% e 67% rispettivamente).

- Talamini R, Polesel J, Spina M, Chimienti E, Serraino D, Zucchetto A, Zanet E, Franceschi S, Tirelli U. The impact of tobacco smoking and alcohol drinking on survival of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer* 2008, 122: 1624-1629. I.F.: 04.555

I Dr. i **Zucchetto, Talamini, Dal Maso e Serraino**. Per indagare il ruolo dei fattori ormonali, mestruali e riproduttivi sul rischio di tumore del rene nelle donne, hanno condotto uno studio caso-controllo multicentrico su 273 donne con tumore del rene e 546 controlli. I risultati hanno evidenziato una debole associazione inversa tra rischio di tumore del rene ed età al primo figlio (0.7, per chi ha avuto il primo figlio dopo i 25 anni) ed età al menarca dopo i 14 anni. L'aver subito un'isterectomia, al contrario, sembrava aumentare di 2 volte il rischio di tumore del rene.

- Zucchetto A, Talamini R, Dal Maso L, Negri E, Polesel J, Ramazzotti V, Montella M, Canzonieri V, Serraino D, La Vecchia C, Franceschi S. Reproductive, menstrual, and other hormone-related factors and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 2008, 123: 2213-2216. I.F.: 04.555

LINEA 3	Neoplasie ematologiche. (Responsabili: U. Tirelli, M. Spina)
----------------	---

Nel corso del 2008 nell'ambito della linea 3 sono stati condotti diversi studi che hanno permesso una migliore integrazione tra clinica e ricerca di base.

In particolare sono continuate le ricerche di gene expression profiling sia nell'ambito dei linfomi che della Leucemia linfatica cronica con lo scopo di identificare sottogruppi di pazienti a prognosi diversa che possono beneficiare di trattamenti ad aggressività modulata.

Inoltre abbiamo proseguito gli studi atti a valutare tramite la caratterizzazione delle immunoglobuline clonotipiche con lo scopo di identificare epitomi condivisi da poter utilizzare come target di terapie innovative quali i vaccini. Abbiamo inoltre aumentato le conoscenze di base per quanto riguarda la patogenesi di alcuni sottotipi di linfoma quali il linfoma mantellare e dei rapporti tra l'infezione da EBV e linfomi nei pazienti anziani. Dal punto di vista clinico è proseguita la collaborazione nell'ambito dell'Intergruppo Italiano Linfomi con i maggiori centri italiani di ematologia e sono stati sviluppati e portati avanti diversi protocolli terapeutici prospettici con particolare riguardo ai pazienti anziani.

In questo ultimo setting si è concluso uno studio prospettico multicentrico di fase II che ha validato l'importanza della valutazione geriatrica multidimensionale nella pianificazione terapeutica di questi pazienti. Ciò ha permesso di offrire a tutti i pazienti anziani, che spesso per le comorbidità associate sono esclusi dagli studi clinici controllati, un trattamento personalizzato adeguato aumentando notevolmente il numero di pazienti guariti e riducendo notevolmente la tossicità.

Infine sono proseguiti gli studi di applicazione di chemioterapia ad alte dosi e reinfusione di cellule staminali da periferico nei pazienti di età superiore ai 65 anni che spesso solo per l'età vengono esclusi da terapie potenzialmente efficaci.

LINEA 4	Diagnostica e terapia dei tumori solidi. (Responsabile: A. Veronesi)
----------------	---

Nel corso del 2008 gli studi programmati nell'ambito di questa linea di ricerca si sono svolti con regolarità, conducendo ad una rilevante produzione scientifica in termini di comunicazioni e pubblicazioni come pure ad un crescente impatto sulla pratica clinica. La lettura della lista delle pubblicazioni 2008 è indicativa dell'ampia attività svolta nel contesto della linea 4, sia per la sua consistenza numerica (numero di pubblicazioni = **69**) e qualitativa (I.F. complessivo = punti **312,88**) che per il contributo di tutte le componenti precliniche e cliniche

coinvolte, a testimonianza di un impegno scientifico sempre più generalizzato.

Di seguito viene riportata una selezione, con un breve commento, delle pubblicazioni 2008 pertinenti alle aree di attività in cui è organizzata la Linea 4.

- Rondonotti E, Pennazio M, Toth E, Menchen P, Riccioni ME, De Palma GD, Scotto F, De Looze D, Pachofsky T, Tacheci I, Havelund T, Couto G, Trifan A, Kofokotsios A, Cannizzaro R, Perez-Quadrado E, de Franchis R; European Capsule Endoscopy Group; Italian Club for Capsule Endoscopy (CICE); Iberian Group for Capsule Endoscopy. Small-bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multicenter European study. *Endoscopy* 2008 40(6): 488-95.

In questo studio europeo Cannizzaro et al. hanno posto l'attenzione alla diagnostica con Videocapsula dei tumori del tenue. I tumori del tenue rappresentano l'1-3% dei tumori del tratto gastrointestinale. L'enteroscopia con videocapsula è la metodica endoscopica che ha permesso l'esplorazione del piccolo intestino nella sua completezza e con questa metodica è possibile diagnosticare le neoplasie del tenue con maggior accuratezza rispetto agli esami radiologici. Di 5129 pazienti sottoposti a videocapsula, 124 (2.4%) presentarono un tumore del tenue (112 primitivo, 12 metastatico). Il tipo principale era il GIST (32%) seguito dall'adenocarcinoma (20%) e dal carcinoide (15%); il 66% dei tumori metastatici era rappresentato dal melanoma. I nostri dati dimostrano che la Videocapsula riduce il numero di esami da effettuare per la diagnosi dei tumori del tenue e permette una diagnosi precoce.

- Canzonieri V., Memeo L., Perin T., Rossi D., Cannizzaro R. Exocrine-endocrine modulation in gastric cancer. *Tumori* 7, 3, S14-S17, 2008

La differenziazione endocrina nell'adenocarcinoma gastrico o nel carcinoma indifferenziato ha implicazioni diagnostiche e prognostiche. Con la disponibilità di alcuni markers cellulari esocrini quali MUC5AC, MUC6, MUC2, Villina, CD10, che sono sito specifici (gastrico o intestinale) è possibile verificare il fenotipo esocrino del cancro gastrico, p.e. gastrico o intestinale, supportando la classificazione di Lauren. La differenziazione endocrina può essere ulteriormente valutata utilizzando l'espressione di markers di derivazione gastrica o intestinale quali Gastrina, Somatostatina, Glucagon-like peptide-1, Gastric inhibitory polypeptide and Glicentina. Lo scopo è di ridefinire il cancro gastrico con pattern esocrino e endocrino con importanti riflessi sulla prognosi. Canzonieri et al hanno studiato 67 cancri gastrici (adenocarcinomi e carcinomi indifferenziati), età 36-94, mediana 64.87, M 65,7% F (34,3%) 32 CgA+ (47%) e 16 Syn+ (23%), CgA+Syn+ = 70%. Sette casi con >20% di cellule CgA+ sono stati riclassificati come carcinomi neuroendocrini a grandi cellule. Venticinque con più del 20% di cellule CgA+ sono stati riclassificati come adenocarcinomi con differenziazione neuroendocrina. Questa separazione ha significato prognostico.

- Crivellari D., Sun Z., Coates A. S., Price K. N., Thurlimann B., Mouridsen H., Mauriac L., Forbes J. F., Paridaens R. J., Castiglione-Gertsch M., Gelber R. D., Colleoni M., Lang I., Del Mastro L., Gladieff L., Rabaglio M., Smith I. E., Chirgwin J. H., Goldhirsch A., [as member of Breast International Group and International Breast Cancer Study Group], Veronesi A., Magri M. D., Buonadonna A., Coran F., Borsatti E., Candiani E., Massarut S., Roncadin M., Arcicasa M., Carbone A., Perin T., Ghossein A.: Letrozole Compared With Tamoxifen for Elderly Patients With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer: The BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* 2008, 26 (12): 1972-1979.

In questo studio Crivellari et al hanno valutato il rapporto fra età anagrafica e superiorità del letrozolo rispetto al tamoxifen nell'ambito dello studio BIG-1. Si è voluto così vedere, tramite la metodologia STEPP, se nell'ambito dello stato menopausale come da eleggibilità allo studio BIG-1 fossero riconoscibili fasce di età in cui il vantaggio del letrozolo tendesse preferenzialmente a concentrarsi. L'analisi ha dimostrato che il vantaggio del letrozolo si distribuisce in maniera omogenea nelle diverse fasce di età e che pertanto l'età in sé non è motivo di scelta del letrozolo nei confronti del tamoxifen nelle donne postmenopausali operate per carcinoma mammario con recettori ormonali positivi.

- G. Biolo. M. De Cicco, S. Lorenzon, V. Dal Mas, D. Fantin, R. Paroni, R. Barazzoni, M. Zanetti, G. Iapichino, G. Guarnieri: Treating hyperglycemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer patients after major surgery. *Crit Care Med* 2008; 36(6): 1768-75.

In questa studio sperimentale in cross over De Cicco et al valutano le variazioni del metabolismo aminoacidico muscolare in condizioni di normoglicemia (5.8±0.4 mmol/l) e di iperglicemia moderata (9.6±0.6 mmol/l)

nei pazienti oncologici sottoposti a chirurgia oncologica maggiore. Il metabolismo muscolare è stato valutato mediante cateterizzazione artero-venosa di un arto inferiore e l'impiego di isotopi stabili. La normoglicemia, comparata con l'iperglicemia, ha prodotto a livello del metabolismo muscolare maggiore up-take del glucosio, maggiore sintesi proteica, riduzione del catabolismo della leucina (riduzione dei processi ossidativi), aumento della sintesi de novo di glutamina con aumento della concentrazione plasmatica di glutamina. L'euglicemia ha aumentato, inoltre, la concentrazione plasmatica di arginina senza influire sul rilascio dal muscolo di arginina e di dimetil-arginina asimmetrica. Nella fase di iperglicemia l'entità della proteolisi muscolare è stata in correlazione con il rilascio muscolare di dimetil-arginina asimmetrica. I risultati di questo studio sottolineano l'importanza del controllo glicemico (euglicemia) post-operatorio nel paziente oncologico sottoposto a chirurgia oncologica maggiore.

LINEA 5	Tumori associati ad agenti infettivi. Dal laboratorio alla diagnosi, prognosi e trattamento. (Responsabili: R. Dolcetti, E. Vaccher)
----------------	---

I tumori indotti da agenti infettivi rappresentano circa il 15-20% di tutte le neoplasie umane e sono nella maggior parte dei casi virus-associati. Il cancro è una complicanza opportunistica comune dell'immunosoppressione HIV-indotta e la maggior parte di questi tumori sono associati ad infezioni virali. Gli aspetti epidemiologici, le caratteristiche clinico-patologiche e la terapia delle neoplasie HIV-correlate costituiscono uno degli ambiti di maggior interesse di questa linea di ricerca, con particolare riferimento ai cambiamenti osservati in queste neoplasie in seguito all'introduzione della Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). Lo studio e il trattamento dei tumori HIV-correlati coinvolgono diverse discipline scientifiche che in modo integrato consentono un controllo ottimale della malattia. Ciò si realizza al meglio in centri specializzati come il nostro Istituto, che è caratterizzato da una significativa e pluriennale esperienza pluridisciplinare sulla malattia da HIV. Fin dal 1986, infatti, è stato attivato ad Aviano il Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori (GICAT), mirante a promuovere la cooperazione fra la ricerca clinica e di base. Tutti gli studi clinici proposti nell'ambito di questa linea di ricerca sono effettuati in Italia nell'ambito del GICAT. Nonostante il controllo clinico dei tumori HIV-correlati sia migliorato progressivamente negli ultimi anni, il trattamento di tali neoplasie è ancora oggetto di discussione. Di conseguenza, le nuove acquisizioni ottenute grazie agli studi clinici attivati nell'ambito di questa linea di ricerca hanno un'elevata potenzialità di essere concretamente trasferite in pratica clinica. La presente linea di ricerca ha inoltre l'obiettivo di studiare gli aspetti patogenetici, diagnostici e terapeutici relativi ai tumori associati ad infezioni da Herpesvirus, principalmente EBV e HHV-8. Un'attenzione particolare viene data agli studi pluridisciplinari sul carcinoma indifferenziato del nasofaringe associato ad EBV. Infine, l'attività di ricerca comprende anche studi tesi a definire il ruolo delle infezioni batteriche nello sviluppo dei tumori umani, un campo di ricerca emergente in cui il nostro Istituto ha dato contributi importanti, specialmente in merito alle infezioni da Chlamydiae. Oltre alla definizione dei meccanismi patogenetici, gli studi previsti si propongono anche l'obiettivo concreto di sviluppare nuove strategie diagnostiche e terapeutiche. Alcuni dei risultati ottenuti finora sono stati trasferiti con successo nella pratica clinica.

COMITATO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE

Con Deliberazione Commissariale n°306 del 21/12/2006 e Deliberazione del Direttore Generale n°88 del 11/9/2007 è stata autorizzata l'istituzione ed è stato nominato un Comitato Scientifico Internazionale collegato alla Direzione Scientifica, costituito da personalità di alto profilo internazionale e con competenze che coprono i temi di ricerca riconosciuti all'Istituto quale Istituto Nazionale Tumori.

I compiti del Comitato sono:

- supporto alla Direzione Scientifica per la produzione e l'implementazione della Ricerca Corrente e dei programmi di Ricerca Finalizzata;
- valutazione della attività di ricerca del CRO ed espressione di un parere sulle strategie complessive di miglioramento della stessa;
- effettuazione periodica di una site visit in cui discutere con i responsabili delle ricerche i risultati ottenuti e la progettualità futura; al termine delle site visit viene prodotta una valutazione scritta di quanto rilevato,

con commenti/suggerimenti e quanto altro ritenuto necessario per migliorare il livello scientifico;

- realizzazione di accordi e programmi di ricerca con istituzioni eccellenti nei temi della ricerca più attraenti, a più rapido sviluppo o con maggior ricaduta clinica.

Il Comitato si è insediato il 25 febbraio 2008, ha prodotto un report dettagliato che ha portato alla ridefinizione e revisione delle linee di ricerca dell'Istituto.

Relazione della visita del 25-26 febbraio 2008

Commento generale. Il programma clinico e di ricerca del CRO di Aviano continua a dimostrare una buona qualità scientifica generale, con potenziale eccellenza in alcune aree specifiche, compresa la patogenesi e trattamento delle malattie ematologiche, dei tumori correlati ad infezioni e dei tumori nell'anziano. L'organizzazione del programma generale in linee di ricerca distinte rappresenta un valido sforzo verso un affinamento degli obiettivi, l'identificazione di aree di potenziale sinergia e lo sviluppo della ricerca traslazionale. Ciononostante, alcune aree di debolezza nella struttura organizzativa, nel supporto infrastrutturale e nei meccanismi per lo sviluppo strategico si sono resi presto evidenti. Dimostrare attenzione nei confronti dei seguenti punti critici migliorerà certamente l'impatto dell'Istituto nella ricerca in oncologia, sia clinica che di base, e potrebbe portare ad un migliore utilizzo del talento dei suoi ricercatori.

- **Migliorare gli obiettivi.** Sembrano esserci troppi progetti in aree differenti, senza un evidente coordinamento. Non è stato presentato un meccanismo per stabilire le priorità, e potrebbe anche non esistere. Mettere a fuoco gli obiettivi potrebbe portare a sinergie e a un'atmosfera generalmente più produttiva.
- **Sviluppare meccanismi di supporto della ricerca traslazionale.** È difficile accettare il programma nel suo complesso come una forma di ricerca "traslazionale" poiché le attività cliniche e di base appaiono separate. Dovrebbero venire individuate delle modalità di individuazione di interazione tra le due aree. Analogamente, l'area epidemiologica lavora su tematiche che non sono in relazione con gli studi clinici.
- **Sviluppare infrastrutture per la ricerca.** Troppi progetti dell'area della ricerca di base necessitano dell'aiuto di ricercatori esterni all'Istituto. Ciò è dovuto al fatto che i ricercatori non hanno accesso ad infrastrutture condivise con altri ("core facilities") per la fornitura di tecnologia avanzata.
- **Incrementare programmi di ricerca clinica ideati e coordinati da ricercatori CRO.** La ricerca clinica si svolge su un ampio numero di progetti su quasi tutti i tipi di tumori. Il gruppo partecipa a numerosi protocolli clinici di ricerca coordinati sia dall'esterno che dall'interno. È difficile capire su quali criteri si basi la decisione di partecipare ad un protocollo. Come vengono stabilite le priorità di partecipazione? Senza un efficiente coordinamento c'è il rischio di una competizione interna nell'arruolamento dei pazienti nei diversi protocolli.
- **Sviluppare una organizzazione centralizzata di management clinico.** Si riscontra una mancanza di supporto statistico e un insufficiente supporto organizzativo, oltre ad una mancanza di expertise per passare dal disegno di un protocollo al suo sviluppo e valutazione.
- **Sviluppare un piano strategico.** I temi di cui sopra possono essere indirizzati efficientemente e con trasparenza dallo sviluppo di un piano strategico formale (p.es. quinquennale). Il piano dovrebbe individuare analiticamente i punti di forza e di debolezza dei programmi nel loro complesso, identificare gli obiettivi maggiori, e disegnare specifiche iniziative per il loro raggiungimento.

PRINCIPALI LINEE DI RICERCA CORRENTE E FINALIZZATA DELL'ISTITUTO

Ogni singola linea si articola in vari progetti. Le linee di "ricerca istituzionale" in oggetto, che complessivamente comprendono 57 progetti, sono elencate di seguito:

→	LINEA 1	Eventi predisponenti e meccanismi di crescita e progressione tumorale: dalla storia naturale alla identificazione di nuovi bersagli diagnostici e terapeutici. (Responsabili: A. Colombatti, R. Maestro)
	PROGETTI	Marcatori molecolari di significato diagnostico e prognostico nei tumori ereditari (Responsabile: Viel A.)
		Meccanismi di riparo del DNA: ruolo nella trasformazione neoplastica e nella risposta ai trattamenti (Responsabile: Santarosa M.)
		Modelli umani di trasformazione e progressione neoplastica (Responsabile: Maestro R.)
		Isolamento e caratterizzazione di Cancer Stem Cells: alla radice della trasformazione neoplastica e della resistenza ai trattamenti (Responsabile: Maestro R.)
		Apoptosi e senescenza cellulare: meccanismi di resistenza nel processo di trasformazione neoplastica (Responsabile: Piccinin S.)
		Genetica tumorale somatica ed oncogenomica funzionale (Responsabile: Demontis S.)
		Strategie di inibizione della crescita, migrazione e metastatizzazione di cellule tumorali (Responsabile: Baldassarre G.)
		Meccanismi di controllo della crescita e migrazione cellulare (Responsabile: Belletti B.)
		Meccanismi di regolazione dell'apoptosi e componenti della ECM (Responsabile: Colombatti A.)
		Il ruolo del microambiente nella progressione tumorale (Responsabile: Spessotto P.)
		Organizzazione molecolare e strutturale di molecole della ECM e studio delle loro interazioni con recettori integrinici (Responsabile: Doliana R.)
		Interazioni delle cellule tumorali con il microambiente midollare. Modello di studio per la resistenza ai farmaci e di terapie mirate (Responsabile: Aldinucci D.)
		Target therapy: meccanismi di risposta e resistenza ad inibitori sintetici delle tirosin chinasi (Responsabile: Gasparotto D.)
		Identificazione dei mediatori molecolari responsabili della formazione di recidive locali in carcinomi mammari operabili e loro prevenzione mediante innovative metodiche bio-radioterapiche (Responsabile: Baldassarre G.)
		I markers genetico-molecolari nella tossicità individuale e nel monitoraggio delle risposte alla immunochemioterapia (Responsabile Cecchin E.)
		Studio dei patterns di espressione proteica: identificazione di clusters di pazienti e possibili markers tumorali (Responsabile: Colombatti A.)
		Caratterizzazione del background immunologico e proteomica a fini diagnostico terapeutici e produzione di biomolecole ricombinanti per la diagnosi e terapia di patologie associate ad infezione da HCV (Responsabile: De Re V.)
		Metodologie di spettrometria di massa nella ricerca di nuovi marcatori diagnostici e terapeutici (Responsabile: Corona G.)
		Validazione di nuovi target terapeutici nel melanoma cutaneo (Responsabile: Sigalotti L.)
		Nuovi marcatori nell'emostasi e nella patologia neoplastica (Responsabile: Steffan A.)
	Ruolo dei recettori della serotonina intrapiastrinica nell'adesione ed attivazione piastrinica in condizioni di flusso (Responsabile: Cozzi M.R.)	
	Ruolo delle mutazioni "gain of function" nel dominio A1 del Fattore di Von Willebrand nell'attivazione piastrinica in condizioni di flusso (Responsabile: Mazzucato M.)	
→	LINEA 2	Epidemiologia e prevenzione dei tumori. Dalle popolazioni al paziente. (Responsabile: R. Talamini, D. Serraino)
	PROGETTI	Studi di epidemiologia analitica sulla relazione tra tumori, stili di vita, esposizioni ambientali e suscettibilità genetica (Responsabili: Talamini R.)
		Identificazione di pazienti con tumori ereditari e valutazione del rischio genetico di cancro (Responsabile: Viel A.)

		Tumori associati ad agenti infettivi in gruppi di popolazioni immunocompetenti e in persone sottoposte a trapianto d'organo (<i>Responsabile: Serraino D.</i>)
		Impatto degli stili di vita sulla sopravvivenza delle persone con tumore: studio longitudinale nel Nord Italia (<i>Responsabile: Dal Maso L.</i>)
		Registrazione dei tumori nel Friuli Venezia Giulia: studi di popolazioni (<i>Responsabile: Serraino D.</i>)
		Studi di epidemiologia clinica e valutativa (<i>Responsabile: Talamini R.</i>)
→	LINEA 3	Neoplasie ematologiche. (<i>Responsabili: U. Tirelli, M. Spina</i>)
	PROGETTI	Approccio integrato di "gene expression profiling" e molecolare per la identificazione di nuovi marcatori prognostici e target terapeutici per uso clinico in neoplasie linfoidi e leucemia linfatica cronica a cellule B (<i>Responsabile: Gattei V.</i>)
		Identificazione di signalings costitutivamente attivi in neoplasie ematologiche quali possibili bersagli per terapie innovative (<i>Responsabile: Dolcetti R.</i>)
		Caratterizzazione molecolare dei processi linfoproliferativi associati ad infezioni e/o malattia autoimmunitaria (<i>Responsabile: De Re V.</i>)
		Immunoterapia dei disordini linfoproliferativi (<i>Responsabile: Dolcetti R.</i>)
		Valutazione preclinica di nuove molecole con attività antitumorale e ricerca di nuovi target terapeutici (<i>Responsabile: Aldinucci D.</i>)
		Caratteristiche biopatologiche dei linfomi non Hodgkin diffusi a grandi cellule (<i>Responsabile: Canzonieri V.</i>)
		Valutazione geriatrica multidimensionale nella pianificazione terapeutica del paziente anziano (<i>Responsabile: Tirelli U.</i>)
		Studi clinici controllati (<i>Responsabile: Spina M.</i>)
		Trapianto di cellule staminali e terapia cellulare nelle patologie oncoematologiche in pazienti anziani o affetti da patologie infettive concomitanti (<i>Responsabile: Michieli M.G.</i>)
		Terapia cellulare (<i>Responsabile: Mazzucato M.</i>)
		Riabilitazione psicosociale e medica dei guariti di linfoma (<i>Responsabile: Simonelli C.</i>)
→	LINEA 4	Diagnostica e terapia dei tumori solidi. (<i>Responsabile: A. Veronesi</i>)
	PROGETTI	Diagnostica innovativa (<i>Responsabile: Cannizzaro R.</i>)
		Terapie innovative (<i>Responsabile: Trovò G.M.</i>)
		Farmacologia clinica e sperimentale (<i>Responsabile: Toffoli G.</i>)
		Dagli studi cooperativi nuove ipotesi biologiche (<i>Responsabile: Sorio R.</i>)
		Terapie adattate alle condizioni del paziente (<i>Responsabile: De Cicco M.</i>)
→	LINEA 5	Tumori associati ad agenti infettivi. Dal laboratorio alla diagnosi, prognosi e trattamento (<i>Responsabili: R. Dolcetti, E. Vaccher</i>)
	PROGETTI	Epidemiologia dei tumori associati ad agenti infettivi (<i>Responsabile: Dal Maso L.</i>)
		Prevenzione e diagnosi precoce (<i>Responsabile: Simonelli C.</i>)
		Terapia delle neoplasie HIV (<i>Responsabile: Vaccher E.</i>)
		Farmacologia (<i>Responsabile: Toffoli G.</i>)
		Human Papilloma Virus (HPV) e patologia neoplastica e preneoplastica correlata del distretto ano-genitale e ORL in soggetti con infezione da HIV (<i>Responsabile: Vaccher E.</i>)
		PET e tumori in HIV (<i>Responsabile: Cimitan M.</i>)

	Caratteristiche biopatologiche dei linfomi HHV8-associati (<i>Responsabile: Canzonieri V.</i>)
	Studio delle caratteristiche biopatologiche dei linfomi di Hodgkin HIV-associati (<i>Responsabile: Canzonieri V.</i>)
	Neoplasie EBV-associate (<i>Responsabile: Dolcetti R.</i>)
	Carcinoma indifferenziato del rinofaringe in un'area non endemica: ruolo di EBV, caratterizzazione biologica e clinico-patologica (<i>Responsabile: Dolcetti R.</i>)
	Studio dei parametri virologici e immunologici in pazienti sieropositivi per HIV o per altri virus generalmente HIV-associati (HHV8) ed effetti delle terapie antiretrovirali e antitumorali (<i>Responsabile: De Paoli P.</i>)
	Helicobacter pylori e tumori (<i>Responsabile: Cannizzaro R.</i>)
	Neoplasie associate all'infezione da Chlamydiae (<i>Responsabile: Dolcetti R.</i>)

RICERCA CORRENTE - PROGETTI STRATEGICI

Linea 4: Nell'ambito della Linea 4 si colloca il Progetto Strategico Interdipartimentale "IORT: integrazioni terapeutiche innovative nel trattamento di alcune neoplasie solide". Referente: A. De Paoli

PROGETTI DI RICERCA FINALIZZATA FINANZIATI O IN ATTO NEL 2008

Anno di attivazione	Progetto/ente finanziatore	Titolo	Responsabile capofila
2005	5 ‰	quota del 5 per mille dell'imposta sul reddito delle persone fisiche da assegnare per la ricerca sanitaria	Direttore Scientifico
2006-2008	AIL Pramaggiore	Stato mutazionale dei geni delle immunoglobuline nella leucemia linfatica cronica	Gattei
2005-2007	AIRC	CDK inhibitors in the regulation of cell mobility and invasion, through modulation of microglobules dynamics.	Baldassarre
2005	AIRC	Cell cycle regulation; microglobules dynamics and cell motility; tumor invasion and metastasis.	Baldassarre
2006-2008	AIRC	HCV and HBV infections and cancer: a population-based cohort study in southern Italy	Serraino
2004-2006	AIRC	Human Cancer Models	Maestro
2004-2007	AIRC	Local and vascular motility and invasion: role of the extracellular EMILIN proteins and $\alpha 4$ integrin.	Colombatti
2006-2008	AIRC	Mechanisms underlying apoptotic responses induced by retinoic acid and interferon- α in mantle cell lymphoma	Dolcetti
2005-2007	AIRC	Morbidity and mortality among cancer survivors and cancer-free in patients: influence of lifestyle	Dal Maso
2004-2007	AIRC	NHL and HCC in HCV+ patients: pathogenic mechanism and identification of target useful for therapeutic approaches	De Re
2004-2007	AIRC	Nuovi approcci per lo studio genetico e caratterizzazione molecolare del tumore epatocellulare	Toffoli
2007-2008	AIRC	Oncogene-induced fail-safe programs: identification of the new modulators and potential therapeutic target	Maestro
2008	AIRC	Definition of YAP1-mediated oncogenic signalling	Modena
2008	AIRC	Involvement of the extracellular proteins EMILIN1 and EMILIN2 in receptor mediated cell death	Colombatti

2006-2007	AIRC - grant regionale	Head-Neck squamous cell carcinoma: innovative therapeutic strategies of organ preservation and molecular determinants of malignancy. A multidisciplinary study	Barzan Vaccher Politi
2008	AIRC - Inter-Regional Pediatric Grant 2008	Comprehensive diagnosis and treatment for intracranial pediatric ependymoma	Modena
2003	AIRC Coordinated Grant	Genetic approaches for the identification	Piccinin
2008	AIRC MFAG	Screening history of invasive cervical cancer cases in Friuli Venezia Giulia	Zucchetto
2008	ARS Friuli Venezia Giulia	Attività di supporto per l'epidemiologia e la biostatistica dei tumori	Serraino
2006	ASI	A novel System for in vitro detection of gravity effects on primary haemostasis	De Marco
2006	Beneficentia Stiftung	Interazione tra fattori batterici e genetici nella prevenzione primaria e secondaria del cancro gastrico: studio su pazienti con cancro gastrico e familiari di I grado	Cannizzaro
2006	CEE: AICR - Nr. 06-319	A gene therapy approach to impair tumor growth and invasion acting on P27KIP1/Stathmin interaction	Baldassarre
2004	CEE: CCPRB - European Commission	Networking of quality controlled cancer registries and repositories for molecular epidemiology and quality assessment	De Paoli P.
2007	CEE: VI Programma Quadro - VITAL	VITAL - Development of optimized recombinant idiotypic vaccines for subset-specific immunotherapy of B cell lymphomas	Dolcetti
2006	Europe Assistance Service	Studio multidisciplinare di secondo parere medico	Direttore Scientifico
2007	Fondazione CRUP	Le cellule staminali tumorali: alla radice del cancro	Maestro
2006	Fondazione CRUP	Pubblicazione del registro delle malattie di predisposizione ereditaria al cancro colo-rettale	Fornasarig
2007	FSN	Interventi riabilitativi in oncologia" (Medical and psycho-social rehabilitation program for long-term cancer survivors)	Tirelli (capofila) Annunziata
2007	FSN	Progetto oncologico di medicina molecolare: i tumori femminili	Direttore Scientifico
2005	FSN	Tumori delle vie respiratorie: dalla caratterizzazione molecolare allo sviluppo di terapie "patient tailored"	Maestro (Capofila) Baldassarre, Barzan, Bearz
2006	FSN * Unità Accorpata (Capofila Fondazione G Pascale)	Terapie bersaglio-specifiche per il blocco delle interazioni tra cellule staminali mesenchimali e neoplastiche	Aldinucci
2006	FSN 2005 capofila IFO	Oncologia SICOP	Tirelli Truccolo
2006	FSN 2005 - capofila INT	Modello gestionale per l'informazione ai malati di cancro e alle loro famiglie	Tirelli
2005	FSN 2005 - capofila IOV	Studio dei determinanti della scelta della terapia adiuvante endocrina e chemioterapia nel carcinoma mammario per le pazienti di età maggiore o uguale a 70 anni	Crivellari
2008	FSN 7OAF/3	Implementazione e ottimizzazione di protocolli di immunoterapia adottiva e vaccino-terapia per neoplasie EBV correlate	Dolcetti

2007	FSN n. 79	Identificazione di nuovi target terapeutici nel trattamento delle malattie cerebrovascolari	Doliana
2006	FSN RO 11/ 07	Pharmacogenetics and biomarkers of drug toxicity for innovative strategies in phase I Studies	Toffoli
2006	FSN RO 13/ 07	Technology assessment of tomotherapy in radiation oncology	Trovò
2006	FSN RO 4/ 07	Multidimensional Classification of Lymphohematopoietic malignancies	Gattei
2006	FSN RO 4/ 07 - F/08/02D	Multidimensional characterization of solid tumors	Colombatti Cannizzaro
2006	FSN RO 4/ 07 - F707/07B	Diagnosis and molecular pathogenesis of virus-associated tumors	De Paoli P.
2006	FSN RO 4/ 07 - F707/07C	Diagnosis and molecular pathogenesis of virus-associated tumors	Carbone
2006	FSN RO 5/ 07	Analytical and clinical validation of biomarkers for non-invasive early diagnosis of digestive tract carcinoma	Steffan
2006	FSN RO 5/ 07	Analytical and clinical validation of biomarkers for non-invasive early diagnosis of digestive tract carcinoma	Steffan
2006	FSN RO 5/ 07	Analytical and clinical validation of biomarkers for non-invasive early diagnosis of digestive tract carcinoma	Steffan
2006	FSN RO 7/ 07	Integrated Genomic Analyses for the Identification of Genetic Markers of Breast Cancer Metastasis	Maestro
2007	FSN RO 9/07	Meccanismo d'azione ed efficacia di molecole biologiche e farmaci citotossici di ultima generazione e loro interazione	Piccinin
2004	ISS	Trial multicentrico italiano sulla valutazione della Risonanza Magnetica e di altre modalità di imaging nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico	Morassut
2008	ISS 28C5/3	Controllo delle infezioni nei soggetti deboli e immunocompromessi	Michieli
2007	ISS 526D/23	Immunological and clinical activity of DNA hypomethylating agents in human sarcomas	Maio
2007	ISS 527/B/2A/12	Analisi fosfoproteomica per l'identificazione di fattori molecolari predittivi di risposta al trattamento e di nuovi bersagli molecolari nei carcinomi della mammella, del colon-retto, dell'ovaio e del polmone".	Direttore Scientifico
2007	ISS 527/B/3A/2	Ruolo delle fosfoproteine nella chemioresistenza delle cellule staminali tumorali di colon e retto con analisi comparativa immunofenotipica	Canzonieri
2007	Iss ACC1/WP3.1	Modelli interdisciplinari di intervento per la cura dei pazienti oncologici in età geriatrica	Tirelli, Crivellari, Fratino
2007	ISS ACC1/WP4.3	Approccio socio-assistenziale alle problematiche del paziente oncologico anziano	Fratino
2007	ISS ACC1/WP5.7	Servizio Nazionale di informazione in Oncologia	Truccolo
2007	ISS ACC1/WP5.9	Servizio nazionale di Informazione in Oncologia	Annunziata
2007	ISS ACC10	Sviluppo di nuove terapie nei sarcomi muscolo scheletrici: immunoterapia e target di confronto	Perris

2007	ISS ACC11/WP4.4	Approccio socio assistenziale delle problematiche del paziente oncologico anziano	Annunziata, Tirelli
2007	ISS ACC2/R1.6	Rete nazionale delle biobanche per l'oncologia	Steffan
2007	ISS ACC2/R2.9	Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP e le bioterapie dei tumori	Maio
2007	ISS ACC2/R3.3	Rete nazionale "progetto start" stato dell'arte in oncologia	Tirelli
2007	ISS ACC2/R5.5	Integrazione delle attività di ricerca attraverso la costruzione di strutture e reti di collaborazione interistituzionale	Colombatti
2007	ISS ACC2/R6.10	Network nazionale italiano tumori eredo-familiari (in TEF): creazione di strumenti operativi condivisi per l'assistenza e la ricerca	Viel
2007	ISS ACC2/R7.6	Rete nazionale bioinformatica in oncologia (RNBBIO)	Gattei
2007	ISS ACC2/R8.5	Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali	Canzonieri
2007	ISS ACC4	Sviluppo di vaccini idiotipici per studi di fase I/II di immunoterapia "subset specifica" per pazienti con disordini linfoproliferativi a cellule B	Dolcetti (Capofila) Canzonieri, De Re, Gattei, Maestro, Serriano, Tirelli
2006	LILT	Poliposi e rischio di cancro colo-rettale: il supporto della genetica nella diagnosi e nella prevenzione	Viel
2006	LILT	Prevenzione e diagnosi precoce di linfoma non-Hodgkin in pazienti con malattia celiaca	Cannizzaro
2008	LILT	Sindrome metabolica, precancerosi e cancro colon rettile: aspetti preventivi, genetici, di chemio prevenzione alimentare e sociali" – Centro n. 7	Cannizzaro, Talamini
2008	LR 26/05	Istituzione di un network regionale per lo studio di malattie linfoproliferative: sviluppo di linee guida diagnostiche, validazione e miglioramento delle strategie immunoterapeutiche nella leucemia linfatica cronica a cellule B (LINFONET)	Gattei
2008	LR 26/05	Creazione di un Centro di Mouse Phenotyping per lo studio delle malattie umane nel FVG	De Marco
2008	LR 26/05	Nuove strategie nano tecnologiche antitumorali- NANOCANCER	Toffoli
2008	LR 26/05	Rete Regionale per la Ricerca e sviluppo di nuovi Agenti terapeutici antifettivi – R3A2	De Re
2008	LR 26/05	Valutazione clinica e biologica della radioterapia intraoperatoria (IORT) sulla crescita e metastatizzazione del carcinoma mammario	Baldassarre
2008	NATO	Special protein to counteract anthrax toxin lethality	Doliana
2007	Regione Emilia Romagna	Studio delle abitudini di diagnosi precoce del tumore della cervice uterina in donna con HIV/AIDS	Dal Maso
2006-2008	Via Di Natale	Sfruttamento di molecole della superficie di cellule tumorali quali fattori predittivi di metastasi e quali bersagli immunoterapeutici in melanoma e sarcoma delle parti molli.	Perris
2006-2008	Via Di Natale	Studio dell'impatto degli stili di vita sulla sopravvivenza delle persone con tumore nel Nord-Est Italia e in particolare nella Regione Friuli Venezia Giulia	Talamini

RAPPORTI CON IL MINISTERO DEL LAVORO, DELLA SALUTE E DELLE POLITICHE SOCIALI

I rapporti con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali si sono articolati tramite la partecipazione del Direttore Scientifico alle periodiche riunioni dei Direttori degli IRCCS e la preparazione delle documentazioni necessarie per l'acquisizione dei finanziamenti per la Ricerca Corrente e Finalizzata.

ALLEANZA CONTRO IL CANCRO

Componente del Consiglio Direttivo: Dr. P. De Paoli

Referente per la Direzione Scientifica del CRO di Aviano: Dr. A. Steffan

Componente del Nucleo di Valutazione: Dr. A. Steffan

Componenti del Comitato Tecnico: Dr. A. Steffan, Ing. E. Greatti

Alleanza Contro il Cancro (ACC) è un'Associazione senza scopo di lucro istituita nel 2002 per volontà del Ministero della Salute, con l'obiettivo di realizzare e gestire una rete di informazione e collaborazione tra gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) di diritto pubblico e privato ad indirizzo e/o interesse oncologico.

Soci Fondatori

Istituto Oncologico "Giovanni Paolo II", Bari

Centro di Riferimento Oncologico, Aviano

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano

Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

Principali finalità:

1. Elevare ed uniformare il livello della ricerca italiana in campo oncologico e favorire il trasferimento dei suoi risultati alla pratica clinica (ricerca traslazionale) attraverso la promozione di una collaborazione attiva tra IRCCS su comuni progetti di ricerca e lo scambio di informazioni, di conoscenze, di dati, di risultati scientifici e di personale tra gli associati e tra questi e soggetti terzi;
2. Armonizzare il livello della ricerca italiana sul cancro in linea con i programmi europei, creando un interscambio di informazioni e di collaborazioni con i maggiori Istituti europei in campo oncologico anche attraverso una "Alleanza Europea per il Cancro";
3. Creare reti di infrastrutture per la ricerca dando vita a Network clinici, sul modello anglosassone, che favoriscano le sinergie tra le varie figure cliniche ed ospedaliere che accompagnano il paziente durante il suo percorso terapeutico, sia a livello territoriale che ospedaliero (progetti: Teseo-telepatologia, Rete Nazionale Tumori Rari, Banca dei tessuti per la ricerca oncologica);
4. Promuovere la diffusione di conoscenza attraverso strumenti di comunicazione al fine di facilitare un accesso uniforme dei pazienti alle cure sanitarie. Questo significa informare i cittadini su dove e come specifiche patologie vengono trattate.

L'obiettivo principale ed a lungo termine di ACC è quello di assicurare su tutto il territorio nazionale omogeneità nell'assistenza ai malati di tumore, riducendo il fenomeno della migrazione sanitaria, sia nelle strutture italiane che in quelle europee.

CORE FACILITY 1 (CF1) “FARMACOGENOMICA E PROTEOMICA TUMORALE” DEL CENTRO DI BIOMEDICINA MOLECOLARE (CBM)

Referente per la Direzione Scientifica: Prof. A. Colombatti

La ricerca biomedica, per l'uso che attualmente richiede di tecnologia avanzata, necessita di grandi investimenti e ampie collaborazioni interistituzionali. Per ogni centro di ricerca, dunque, la via obbligata da percorrere è quella della partnership con altri centri sia nazionali sia internazionali. In accordo a questa necessità, il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) ha avviato un Accordo con gli altri Enti di Ricerca internazionali e nazionali del Sistema Trieste e del Friuli Venezia Giulia.

La realizzazione della “Core facility1-Farmacogenomica e proteomica tumorale” (CF 1), parte integrante dei laboratori di biomedicina oncologica molecolare del Centro di Riferimento Oncologico è stato reso possibile grazie al contributo del CBM (Centro di Biomedicina Molecolare). Il Consorzio per il CBM - CBM S.c.r.l., con sede a Basovizza (TS) presso l'AREA Science Park-, è un consorzio pubblico-privato.

Il pubblico è rappresentato da AREA e dal CRO di Aviano, dall'IRCCS Burlo Garofolo, dalle Università di Trieste ed Udine, dalla SISSA (Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati) di Trieste. Il privato è rappresentato da Bracco Imaging, Eurospital, Italtbs, Laboratori Diaco, Transactiva e altri. Il CBM si propone quale società di servizi e centro di ricerca innovativa, promuovendo specificamente il trasferimento tecnologico per lo sviluppo economico, collegando enti di ricerca, aziende, istituzioni di governo, agenzie di sviluppo, enti finanziatori e strutture di servizio. Le aree tematiche di prioritario interesse del CBM sono Oncologia, Neuroscienze, Medicina Rigenerativa, Epatologia, Cardiologia Vascolare, Terapie Cellulari.

La “mission” della CF 1 del CRO è di monitorare e personalizzare le terapie farmacologiche nel paziente oncologico mediante analisi farmacogenetiche/genomiche, farmacocinetiche e di Therapeutics Drug Monitoring. A seconda delle caratteristiche genetiche di ognuno la variabilità della risposta ai farmaci è tale per cui alcuni pazienti oncologici possono incorrere in tossicità molto gravi a seguito dei trattamenti. Identificarli preventivamente risulta molto utile per evitare o ridurre la tossicità senza pregiudicare l'efficacia dei trattamenti. Poiché la gran parte dei bersagli dei farmaci sono proteine, vi è un forte incentivo ad applicare la proteomica come un approccio complementare alla farmaco-genomica per identificare marcatori tumorali utili nella diagnostica e nella terapia.

La CF 1 è integrata con le altre strutture del CBM. I servizi forniti saranno rivolti a utenti selezionati, soci del CBM e committenza esterna. Quest'ultima è rappresentata dal Sistema Sanitario Regionale, enti di ricerca, privati, aziende private operanti nel settore farmaceutico interessate allo sviluppo preclinico e clinico di nuovi farmaci, di nuove combinazioni chemioterapiche o di nuove formulazioni ed alla analisi proteomica con lo scopo di identificare profili di espressione differenziale delle proteine per una medicina personalizzata.

Strumenti disponibili:

MALDI-TOF Voyager DE-PRO Applera spettrometro di massa; stazione per 2D gel e PDQuest software; sistema Typhoon per l'analisi di immagini ad alta sensibilità di gel fluorescenti; sistema per la raccolta ed il processamento di spot proteici da gel; spettrometro Q-Trap Applera; tre micro HPLC, un nano HPLC; sequenziatore (pyrosequencing).

Attività svolte nel 2008

- 1) L'attività di bioanalitica della core facility ha riguardato l'applicazione dell'HPLC e spettrometro di massa LC-MS/MS per: i) l'analisi dell'anti-tumorale vincristina (Corona et al. Rapid Commun Mass Spectrom 22, 519-525, 2008); ii) gli inibitori delle proteasi come indinavir lopinavir e ritonavir impiegati della terapia HIV (Corona et al. Clin Pharmacol Ther 83, 601-606, 2008).
- 2) Nel contesto delle attività di proteomica sono state effettuate analisi differenziali di proteoma tessutale su campioni di tessuto di carcinoma epatico primitivo (lavoro risottomesso a cancer letters), da campioni di neoplasie dello stomaco (De Re et al.) e dell'intestino tenue (Simula et al. Proteome Sci., in press) nonché da cellule LoVo resistenti ai farmaci (Visentin et al., in press Int. J Oncol, 2009) mediante analisi elettroforetica 2D-DIGE ed identificazione delle proteine mediante MFP attraverso la tecnica MALDI-TOF.

- 3) Altre attività: sono stati avviati contatti e trattative con industrie farmaceutiche potenzialmente interessate alle tecnologie.

ASSOCIAZIONE PER L'APPLICAZIONE DELLE BIOTECNOLOGIE IN ONCOLOGIA (ABO)

L'Associazione per l'Applicazione delle Biotecnologie in Oncologia (ABO) è stata costituita nel 1997 a Venezia con lo scopo di promuovere, senza perseguire finalità di lucro, le attività di ricerca medico-biologica, la formazione professionale, gli scambi scientifici e culturali fra ricercatori di istituzioni italiane e straniere più avanzate, nonché di sviluppare programmi didattici, di informazione e di consulenza nell'ambito dello studio e dell'applicazione delle tecnologie biomediche in oncologia. Con Deliberazione n° 136 del 7 giugno 2005 questo Istituto ha stabilito un rapporto di convenzione con ABO per l'attivazione di progetti e programmi integrati nel campo delle possibili applicazioni delle biotecnologie all'assistenza.

SERVIZIO FORMAZIONE - EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

Referente: D.A.I. Nicoletta Suter

Il Servizio Formazione progetta e realizza attività di insegnamento teorico e pratico, di addestramento e di formazione permanente in oncologia e discipline correlate, eventualmente anche in collaborazione con l'Università e altre Istituzioni nazionali e internazionali. Collabora con i Dipartimenti per la realizzazione dei tirocini clinici e gli stage orientati alle tesi di laurea, master, ricerca e dottorato, nonché gli stage degli studenti delle scuole medie superiori.

Al CRO la **formazione continua del personale** è un'attività fondamentale, tesa a sviluppare competenze professionali, cliniche tecnico-specialistiche, relazionali ed organizzative adeguate al contesto di alta specialità e a forte tecnologizzazione; mira inoltre a sviluppare negli operatori la cultura del cambiamento organizzativo con attenzione alla centralità del paziente e all'umanizzazione dei processi di cura, al lavoro di équipe e alle richieste del contesto socio-culturale ed economico di riferimento.

Attraverso i processi formativi l'Istituto vuole favorire la creazione di professionalità altamente qualificate e lo sviluppo di competenze nell'ambito della ricerca oncologica volte a soddisfare i requisiti di qualità organizzativa, professionale e percepita coinvolgendo tutto il personale verso il raggiungimento di obiettivi aziendali e il miglioramento organizzativo. È necessario stimolare continuamente un clima organizzativo orientato al dibattito, allo sviluppo di interazioni tra ricercatori (traslazonalità), al confronto tra professionisti e alla ricerca di soluzioni creative promuovendo la motivazione professionale e l'empowerment degli operatori attraverso flussi formativi ed informativi adeguati.

Presso il Servizio Formazione lavorano un Dirigente delle Professioni Sanitarie, due infermiere, una segretaria ed una psicologa del lavoro con contratto a termine.

Il personale del Servizio, assieme al responsabile della Qualità ha implementato il Sistema di Gestione della Qualità ottenendo la certificazione Iso 9000:2000 e ora sta collaborando con l'Istituto per il processo di Accreditamento all'Eccellenza secondo il modello di *Accreditation Canada*.

Gli operatori del Servizio Formazione nel 2008 hanno seguito una formazione specifica relativa al tema del Bilancio di Competenza per gli operatori sanitari, partecipando a due eventi realizzati al CRO ed un evento realizzato a Trieste, per un totale di 38 ore di formazione accreditata.

Nel 2008 il Servizio Formazione ha svolto le seguenti attività:

1. Analisi costante dei i fabbisogni formativi ed organizzativi sia attraverso indagini strutturate sia attraverso il continuo dialogo con la Direzione Strategica e con i responsabili della gestione delle risorse umane, per poter predisporre il Piano Formativo annuale congruente con i profili di competenza da sviluppare e con i bisogni

di salute dei destinatari delle cure.

2. Erogazione della formazione al personale dell'Istituto e ad altro personale esterno al fine di permettere lo sviluppo delle competenze proprie del profilo e di quelle trasversali valorizzando i percorsi formativi con l'accREDITAMENTO degli stessi secondo il programma di Educazione Continua in Medicina. Anche il personale senza obbligo di crediti ha potuto partecipare a molti dei corsi ECM.

Per ciò che concerne la qualità percepita sono stati registrati dati sempre positivi, sia per il gradimento dei corsi che per la valutazione dei docenti. Nel 2008 sono stati progettati e realizzati 53 eventi formativi per un totale di 70 edizioni, di cui 17 eventi di formazione sul campo. A tali eventi hanno partecipato 2151 operatori con obbligo di crediti e 308 senza obbligo di crediti. Sono stati organizzati anche 12 eventi formativi non accREDITATI. Attraverso il piano formativo annuale sono stati offerti 23930 crediti formativi con eventi residenziali e 1756 crediti formativi con Formazione sul Campo a personale sanitario interno ed esterno.

Nel complesso nel 2008 è stata realizzata una formazione consistente in termini quali-quantitativi per coprire il fabbisogno formativo e organizzativo orientando sempre più il sistema allo sviluppo delle competenze professionalizzanti e distintive attese nei vari ruoli e contesti di lavoro, e in particolare:

- L'accREDITAMENTO secondo il modello di Accreditation Canada (7 edizioni)
- La leadership per la gestione delle risorse umane in sanità
- L'informatica di base ed avanzata, con particolare attenzione all'utilizzo di banche dati biomediche e alla ricerca bibliografica
- La gestione delle risorse umane attraverso il modello delle competenze
- La sicurezza del paziente e il lavaggio delle mani
- La sicurezza dei lavoratori (rischio radiologico, rischio movimentazione carichi, rischio antiblastici)
- La relazione di aiuto per medici ed infermieri e per la prevenzione del burn out
- La gestione dello stress attraverso il respiro circolare
- La radioterapia intra operatoria
- La psico oncologia pediatrica e la formazione interprofessionale del team dell'Area Giovani
- La gestione del paziente critico attraverso le tecniche di Basic Life Support and Defibrillation
- La gestione medico infermieristica del paziente sottoposto a endoscopia toracica
- La gestione del dolore e sintomi correlati
- Le cure palliative in medicina
- I progressi in medicina di laboratorio
- Tecniche innovative nei laboratori di ricerca
- La deontologia infermieristica
- L'informazione sul farmaco
- La gestione della patologia mammaria
- La gestione della donna con problematiche onco – ginecologiche
- La relazione tra docenti e tutor e studenti / neoassunti
- La gestione del paziente portatore di stomia enterica

Segnalo importanti convegni aperti a pubblico anche esterno:

- Management epidemiologico e clinico dei tumori nei pazienti con infezione da HIV: uno scambio internazionale di esperienze e proposte di studi cooperativi – 18.01.2008
- Principi HPH e cura del malato oncologico: continuità delle cure nei progetti degli ospedali che promuovono la salute – 29.02.2008
- Screening e vaccini nella prevenzione dei tumori del collo dell'utero da papilloma virus (2 edizioni 8 febbraio e 18 aprile 2008)
- Sicurezza del volo, sicurezza della cura: il CRO incontra l'aeronautica militare – 04.06.2008
- Highlights in tema di carcinoma prostatico – 20.06.2008
- Le nuove frontiere della donazione. Trapianto di cellule staminali emopoietiche: dalla donazione alla terapia cellulare – 28.06.2008

- Corso teorico pratico di colonscopia virtuale – 31.10.2008
- Highlights in oncologia al CRO di Aviano – seminari
- I tumori del cuore e dei vasi – 12.12.2008

Nel 2008 va segnalato l'incremento dei progetti di **Formazione sul Campo** distinti in percorsi di addestramento, gruppi di miglioramento e attività di Commissioni e Comitati. I 17 progetti realizzati hanno permesso di riconoscere, attraverso il sistema ECM, la notevole attività a valenza didattica svolta dai professionisti nell'esercizio del proprio ruolo.

3. Orientamento del personale alla gestione del proprio curriculum e sviluppo professionale. Questa attività non è facilmente misurabile, viene svolta costantemente in occasione di eventi formativi o con colloqui individuali o di gruppo per orientare i professionisti ad una scelta della formazione permanente efficace per lo svolgimento del proprio ruolo, in congruenza con quanto previsto dall'Accordo Stato-Regioni sul riordino della Formazione Continua per il triennio 2008-2010. Molti operatori ormai chiedono orientamento anche per la prosecuzione degli studi (master, lauree specialistiche, corsi di riqualificazione professionale). L'attività di orientamento del personale alla gestione del proprio curriculum formativo e professionale è in costante aumento.

4. Controllo, gestione e invio alla Commissione Regionale ECM di tutti i dati di reportistica relativi alla formazione 2008 affinché attraverso il CoGeAps gli stessi vengano inviati agli Ordine e Associazioni professionali. Tali dati sono necessari alla costruzione dei dossier formativi dei professionisti come previsto dall'Accordo Stato Regioni del 1 agosto 2007.

5. Mantenimento e sviluppo dei rapporti con altre agenzie formative, in particolare con l'Università e le Aziende Sanitarie, sia per l'organizzazione di eventi formativi sia per l'organizzazione e monitoraggio dei tirocini clinici ed osservazionali. Ad oggi in Istituto vi sono circa 90 tutor sanitari che svolgono anche funzione di mentorship per l'inserimento dei neoassunti. Per tali operatori il servizio formazione ha organizzato degli incontri informativi per lo sviluppo del profilo di competenza del tutor.

6. Monitoraggio costante della qualità percepita da parte degli studenti per avere un feedback rispetto all'andamento dei tirocini. In qualità di Referente per i Rapporti con l'Università la dirigente del Servizio ha partecipato agli incontri volti a favorire rapporti di collaborazione CRO – Università, in particolare per la pianificazione dei tirocini e per la revisione dei curricula didattici del CdL per Infermiere dell'Università di Udine, sedi di Udine, Pordenone e Mestre. Ho inoltre seguito personalmente gli studenti dei Master in Management Infermieristico per le funzioni di coordinamento, della Laurea Specialistica di Infermieristica delle Università di Udine – Trieste e della Laurea per Infermiere di Pordenone, che hanno svolto il loro tirocinio presso il Servizio Formazione. Il personale del Servizio è anche docente ai corsi di Laurea per Infermiere, ai Master dell'Area infermieristica e ai corsi OSSC, nonché docente a corsi interni ed esterni.

7. Qualificazione costante dei docenti e tutors clinici che hanno partecipato ad attività formative peculiari; inoltre tutti i dati relativi ai docenti interni ed esterni del 2005, 2006, 2007 e 2008 sono stati inseriti in un data base, al fine di poter disporre di un archivio aggiornato dei “fornitori” del servizio con le valutazioni espresse dai partecipanti ai corsi sulla docenza. Ancora, il **materiale didattico prodotto dai docenti** è stato inserito nel sito dell'istituto alla voce “letteratura grigia”, consultabile via intranet e/o internet.

8. Partecipazione costante della Dirigente del Servizio agli incontri del gruppo Regionale dei Servizi Formazione e agli incontri organizzati dall'Agenzia regionale Sanità a Udine per la gestione dei dati della formazione ECM e non e per la predisposizione e condivisione di linee guida e procedure comuni nella Regione FVG, sia per la formazione residenziale che per la formazione sul campo.

9. Partecipazione a gruppi di lavoro/progetto: il Dirigente e il personale del Servizio partecipano all'attività di numerosi gruppi di lavoro/progetto sia interni che di area vasta pordenonese. Inoltre promuovono costantemente innovazioni nell'ambito della progettazione e della metodologia didattica. In particolare la Dirigente del Servizio Formazione ha portato il suo contributo per l'avvio dei processi di accreditamento all'eccellenza e per l'implementazione della rete HPH (Health Promotion Hospitals) all'interno dell'Istituto. La Dirigente del Servizio è anche uno dei componenti del team Risorse Umane, insieme alla psicologa contrattista che ha la funzione di coordinatore di tutti i team di Accreditation Canada. È inoltre componente del Comitato di Redazione per il CRONews.

10. Svolgimento di attività di sviluppo e ricerca: nel 2008 è stato avviato il progetto per la realizzazione del Sistema di Gestione delle Competenze, che risponde a standard di qualità delle Risorse Umane attesi sia dal Programma ECM che dal programma di Accreditation Canada. Il progetto mira a sviluppare un sistema di auto

ed etero valutazione delle competenze dei professionisti sulla base dei profili attesi.

11. Realizzazione delle pagine della Formazione sul sito dell'IRCCS CRO, con pubblicazione dei programmi di corsi, convegni ed eventi di formazione sul campo e delle relative schede di iscrizione, dando la possibilità di maggiore accesso delle informazioni a tutti i nostri clienti interni ed esterni.

Seminari in Oncologia

I **Seminari in Oncologia**, promossi dalla **Direzione Scientifica**, sono momenti formativi istituzionali rivolti al personale dell'Istituto e tenuti da docenti interni esperti in specifiche aree scientifiche. Caratteristica dei seminari in oncologia è l'integrazione delle conoscenze scientifiche di base con la ricerca clinica con l'obiettivo primario di trasferire al letto del paziente peculiarità scientifiche per l'ottimizzazione della terapia del paziente oncologico. In oncologia recenti acquisizioni in campo diagnostico molecolare e lo sviluppo di sofisticate tecnologie al servizio della conoscenza stanno modificando positivamente le strategie terapeutiche nel paziente affetto da neoplasia, insieme alla puntualizzazione di percorsi orientati alla diagnosi. I seminari in oncologia del CRO di Aviano rappresentano un momento didattico formativo volto a permettere un approccio multidisciplinare alla patologia neoplastica. Il ciclo di seminari del 2008 ha trattato gli "Highlights in oncologia-neoplasie ORL" (il tumore della mammella, tumori in HIV, neoplasia dell'ovaio, linfomi, neoplasie gastrointestinali, sarcomi, neoplasia del polmone).

Commissione Aggiornamento

Fa parte delle Commissioni Istituzionali ed ha il compito di contemplare sia le proposte di iniziative per il costante aggiornamento tecnico-scientifico del personale che di promuovere l'organizzazione di convegni, congressi e corsi di aggiornamento, inoltre predispone il programma di aggiornamento obbligatorio del personale strutturato dell'Istituto con relativo finanziamento. Più specificatamente la Commissione accoglie le proposte presentate dai Direttori dei Dipartimenti relative al personale loro afferente, sia in relazione alle finalità specifiche delle singole U.O. che in senso generale, monitorando globalmente, anche dal punto di vista numerico, la partecipazione di personale ad uno stesso convegno tenuto conto degli obiettivi istituzionali e le priorità connesse agli stessi. Effettua verifiche periodiche e finali sullo stato di attuazione delle iniziative programmate, proponendo, ove necessario, le eventuali modifiche ai programmi già approvati. Infine, annualmente predispone una relazione sulle iniziative attuate e sull'utilizzazione della quota del fondo a destinazione vincolata assegnata all'Istituto. Conferisce i budget di Direzione Scientifica, Sanitaria, Amministrativa e dipartimentale.

Indicando distintamente:

- La Direzione Scientifica, oltre a programmare iniziative per il proprio personale, predispone l'attività scientifico-seminariale relativa alla ricerca pre-clinica e clinica rivolta prevalentemente al personale laureato.
- La Direzione Sanitaria, oltre a programmare iniziative per il proprio personale, provvede a formare il personale del comparto (Infermieri, OTA ecc) su temi attinenti l'attività sanitaria sia per migliorare e rendere più efficienti i servizi che in termini di qualità tenendo conto anche degli obiettivi regionali.
- La Direzione Amministrativa predispone il programma per attività di formazione rivolte al miglioramento ed all'efficienza delle procedure amministrative nonché di informazione ed apprendimento delle novità legislative in materia.

Attualmente la Commissione risulta così composta:

membri di diritto

Dr. P. De Paoli Direttore Scientifico – In qualità di Presidente

Dr.ssa R. De Candido Direttore Sanitario (o suo delegato)

Dr.ssa L. Menegoz Direttore Amministrativo (o suo delegato)

membri rappresentativi il comitato tecnico scientifico

Dr. M. Mazzucato rappresentante CTS

Dr. S. Morassut rappresentante CTS

membri rappresentativi oo.ss della dirigenza

Dr. G. Toffoli rappresentante ANAAO – OOSS Dirigenza

Dr. L. De Marco rappresentante ANPO – OOSS Dirigenza

membri del comparto

Sig. V. Mattiuzzi rappresentante CISL – Comparto

Sig.ra M. Teresa Candido rappresentante CGIL – Comparto

Sig.ra M. D'Andrea rappresentante UIL – Comparto

membri aggiuntivi

Dr.ssa N. Suter Responsabile Ufficio Formazione

Dr.ssa I. Truccolo Membro aggiuntivo – Responsabile Biblioteca Scientifica

La Commissione inoltre ha predisposto un Gruppo di lavoro, coordinato dal Direttore Scientifico, e costituito da alcuni Dirigenti dell'Istituto appartenenti alle diverse aree clinico-scientifiche dell'Istituto, che si occupa della programmazione e strutturazione degli eventi formativi ECM, che vedono l'Istituto come "provider". Detti eventi formativi trattano temi più generali, quali l'oncologia, le professioni sanitarie, la qualità dei servizi, il disagio in oncologia, l'appropriatezza dei ricoveri, la metodologia della ricerca, che sono rivolti a diverse figure professionali, o temi più specifici come la qualità nei laboratori, il ruolo dell'Infermiere, la comunicazione con il malato oncologico, ecc. Compito del Gruppo è programmare e scegliere gli eventi e i temi trattati nel corso dell'anno in modo tale da fornire a ogni categoria o a più categorie contemporaneamente un'adeguata formazione per rimanere al passo con i continui progressi della ricerca e per affrontare temi di particolare interesse per migliorare la qualità delle prestazioni e dei servizi.

RAPPORTI CON L'UNIVERSITÀ

UNIVERSITÀ DI UDINE, A.A. 2007-2008

A. Colombatti Professore Associato di Immunopatologia, Università degli Studi di Udine.

Insegnamenti presso la Scuola di Specializzazione in Oncologia dell'Università di Udine – Anno Accademico 2006-2007

Contratti di insegnamento sostitutivi

M. Cimitan	Radiobiologia
L. De Marco	Patologia clinica applicata
P. De Paoli	Metodiche molecolari in patologia clinica
S. Morassut	Radiologia
U. Tirelli	Radioterapia oncologica
M.G. Trovò	Radioterapia
A. Veronesi	Patologia molecolare diagnostica

Contratti di insegnamento integrativi

A. De Paoli	Radioterapia intraoperatoria – contratto nell'insegnamento di Radioterapia oncologica
S. Frustaci	Sarcomi dei tessuti molli - contratto nell'insegnamento di Oncologia clinica
V. Gattei	Biotecnologie in emato-oncologia – contratto nell'insegnamento di Metodologie molecolari in patologia clinica
M. Roncadin	Stadiazione e fattori prognostici nei tumori cerebrali – contratto nell'insegnamento di Radioterapia Oncologica
R. Sorio	Tumori dell'apparato genitale femminile - Contratto nell'insegnamento di Oncologia clinica

- G. Toffoli Patologia molecolare dei linfomi – contratto nell’insegnamento di Patologia molecolare diagnostica
- E. Vaccher La chemioterapia nella patologia oncologica genito-urinaria – contratto nell’insegnamento di Urologia
- A. Viel Determinazione del rischio genetico di cancro – contratto nell’insegnamento di Metodologie molecolari in patologia clinica

Altri insegnamenti

- M.A. Annunziata Professore a contratto per l’insegnamento di “Aspetti psicologici di disabilità conseguenti a patologie oncologiche” presso il corso di laurea in Fisioterapia, Facoltà di Medicina e Chirurgia dell’Università di Udine.
- V. De Re Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia dell’Università di Udine.
- R. Dolcetti Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia dell’Università di Udine.
- R. Maestro Tutor per il corso di Dottorato in Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Udine.
- M.G. Trovò Insegnamento di Avanzamenti tecnologici. Corso di Laurea per tecnici di radiologia medica, Università di Udine.

Insegnamenti presso il Corso di Laurea in Infermieristica dell’Università di Udine, sedi di Udine e Pordenone – Anno Accademico 2006-2007

- A. Colombatti Presidente.
- M.A. Annunziata Psicologia Clinica-C.I. Infermieristica clinica e scienze umane in area medica e chirurgica.
- G. Basaglia Microbiologia e microbiologia clinica C.I. Fondamenti di fisiopatologia e metodologia per l’infermieristica.
- V. Canzonieri Anatomia Patologica C.I. Fondamenti di fisiopatologia e metodologia per l’infermieristica.
- M. Cimitan Medicina interna in ambito metabolico-endocrinologico.
- G. Del Ben Medicina legale C.I. Fondamenti di etica e responsabilità professionale.
- L. Del Pup Ginecologia C.I. Infermieristica clinica e scienze umane in area chirurgica.
- P. De Paoli Microbiologia generale C.I. Microbiologia, immunologia e flogosi.
- L. Fratino C.I. di Infermieristica riabilitativa e scienze umane nella cronicità/disabilità. Disciplina: geriatria.
- V. Gattei Oncologia medica C.I. Infermieristica clinica e scienze umane in area medica.
- S. Massarut Anatomia Umana C.I. Basi morfologiche e funzionali dell’uomo.
- A. Morandin Metodologia infermieristica applicata II C.I. Fondamenti di fisiopatologia e metodologia per l’infermieristica; Infermieristica clinica in area oncologica e infettivologica C.I. Infermieristica clinica e scienze umane in area medica.
- J. Polesel Statistica medica.
- N. Suter Etica e deontologia professionale.
Organizzazione aziendale.
- A. Zucchetto Igiene generale e applicata.

UNIVERSITÀ DI TRIESTE

- G. Baldassarre Professore a contratto, Laurea specialistica in Biotecnologie Mediche, Facoltà di Medicina e Chirurgia.
- G. Toffoli Insegnamento di “Farmacologia oncologica” per la Facoltà di Medicina e Chirurgia.

ALTRE UNIVERSITÀ

È in atto una convenzione tra questo Istituto e l'Università degli Studi di Catania per lo svolgimento dell'attività didattica e pratica per gli specializzandi iscritti alla Scuola di Specializzazione in Oncologia

Insegnamenti presso il Dottorato di Ricerca in Oncologia

M. Berretta	Dottorato di Ricerca in Oncologia XXIV Ciclo
A. Buonadonna	Dottorato di Ricerca in Oncologia XXII Ciclo.
V. De Re	Dottorato di Ricerca in Oncologia XXII Ciclo.
R. Maestro	Dottorato di Ricerca in Oncologia XXII Ciclo.
R. Sorio	Dottorato di Ricerca in Oncologia XXII Ciclo.
R. Talamini	Dottorato di Ricerca in Oncologia XXIV Ciclo.
U. Tirelli	Dottorato di Ricerca in Oncologia XXV Ciclo
A. Veronesi	Dottorato di Ricerca in Oncologia XXII Ciclo.

Insegnamenti presso altre Università

C. Belluco	Insegnamento a contratto di “Problematiche d’urgenza di Chirurgia Oncologica” presso la Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale ad Indirizzo d’Urgenza dell’Università degli Studi di Padova.
A. Colombatti	Insegnamento di “Fondamenti biologici e genetici” nel corso di laurea triennale in “Psicologia” presso la Scuola Superiore Internazionale di Scienze della Formazione-aggregata alla Facoltà di Scienze dell’Educazione dell’Università Pontificia salesiana di Roma.
F. De Marchi	Insegnamento a contratto di “Chirurgia Generale ed Anatomia Chirurgica” presso la Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale ad Indirizzo d’Urgenza dell’Università degli Studi di Padova.
L. Martella	Insegnamento a contratto integrativo di “Anatomia Chirurgica 1 per l’apparato genitale femminile” presso la Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale ad Indirizzo d’Urgenza dell’Università degli Studi di Padova.
R. Cannizzaro	Docente per affidamento per l’insegnamento di “Gastroenterologia Oncologica” della Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia dell’Università degli Studi di Parma.
R. Dolcetti	Professore a contratto per l’insegnamento del corso di “Patologia Molecolare” per la Scuola di Specializzazione in Oncologia dell’Università di Ferrara.
G. Toffoli	Componente dell’Advisory Board della Scuola di Dottorato in Scienze Farmacologiche dell’Università di Padova.

COLLEGAMENTI OPERATIVI CON ORGANIZZAZIONI E STRUTTURE SANITARIO-SCIENTIFICHE NAZIONALI ED INTERNAZIONALI

Legg Italiana per la Lotta Contro i Tumori.

Gruppo Oncologico Cooperativo del Nord-Est (GOCNE), A. Veronesi, Segretario e Tesoriere.

Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori (GICAT), U. Tirelli, Coordinatore. Vedere sezione dedicata.

Gruppo ABO per l’Applicazione delle Tecnologie Biomediche in Oncologia. G. Toffoli, componente del Comitato Scientifico.

Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO), M.A. Annunziata, consigliere del Consiglio Direttivo Nazionale e Coordinatore del Consiglio Direttivo Regionale della Sezione Friuli Venezia Giulia.

Agenzia Regionale della Sanità per il Registro Tumori, D. Serraino, Direttore Scientifico del Registro.

Associazione Microbiologi Clinici Italiani, R. Dolcetti, responsabile del Comitato di Studio per l'Immunologia.

Società Italiana di Cure Palliative (SICP), R. Bortolussi, Coordinatore per la Regione Friuli Venezia Giulia, P. Zotti, componente del Consiglio Direttivo Regionale Friuli Venezia Giulia, Responsabile Scientifico e coordinatore Psicologi.

Gruppo aperto di studio GAVeCeLT “Gli accessi venosi centrali a lungo termine”, M. De Cicco, componente del Consiglio Direttivo.

Società Italiana di Cancerologia. R. Maestro, componente del Consiglio Direttivo, R. Dolcetti, componente del Consiglio Direttivo.

Associazione Italiana Gastroenterologi Ospedalieri, R. Cannizzaro, responsabile Gruppo di Studio Oncologia.

Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE), R. Cannizzaro componente del Consiglio Direttivo Regionale Friuli Venezia Giulia.

Club Italiano di Ecoendoscopia (EUS). R. Cannizzaro, Segretario.

Associazione Nazionale per la Lotta Contro l'AIDS (ANLAIDS), U. Tirelli, Presidente della Sezione Friuli Venezia Giulia.

Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie (SIMPIOS). P. De Paoli, componente Consiglio Direttivo.

Associazione Italiana Diagnostica non Invasiva Dermatologica, M.A. Pizzichetta, Vice-Presidente.

Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV), F. Sopracordevole, componente del Consiglio Direttivo Nazionale.

Società Italiana di Oncologia Ginecologica (SIOG). E. Campagnutta, componente del Consiglio Direttivo Nazionale.

Società Italiana Ginecologia della Terza Età (SIGITE). L. Del Pup Componente del Consiglio Direttivo Nazionale.

Associazione Ginecologi Consultoriali (AgiCo). L. Del Pup Delegato Regionale per il Friuli Venezia Giulia.

Società Italiana Ospedaliera della Sterilità (SIOS). L. Del Pup componente del Consiglio Direttivo nazionale.

National TNM Committee per l'Italia, M.G. Trovò, componente.

Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO), R. Sorio, membro del Consiglio Direttivo.

Società Italiana di Medicina e Laboratorio (SIMeL), M. Cozzi Segretario Regionale e componente del Consiglio Direttivo nazionale.

Italian Trials in Medical Oncology (ITMO), S. Frustaci, membro del consiglio direttivo.

Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), G. Basaglia Componente del Comitato Nazionale di Studio per le Infezioni Ospedaliere e del Gruppo di lavoro sulle Polmoniti.

Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO), M.A. Annunziata membro del Consiglio Direttivo Nazionale.

Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO)-Sezione Friuli Venezia Giulia, M.A. Annunziata referente del del Consiglio Direttivo Nazionale.

Numerosi sono i collegamenti operativi instaurati da ricercatori del CRO di Aviano con gli altri **Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Italiani di tipo Oncologico** ed altri **Istituti Scientifici**, quali l'Istituto per la Ricerca Farmacologica "Mario Negri" di Milano. In particolare, il CRO partecipa all'Italian Sarcoma Group (ISG) (S. Frustaci, coordinatore del Comitato Oncologia Medica). Numerosi rapporti vengono anche intrattenuti con **Università Italiane**, tra cui Ancona, Bologna, Firenze, Milano, Modena, Napoli, Novara, Padova, Parma, Perugia, Piemonte Orientale-Vercelli, Pisa, Roma, Siena, Torino, Trieste, Udine, Verona.

Altri rapporti sono tenuti con l'**Istituto Superiore di Sanità** su settori specifici, in particolare con il Centro Operativo AIDS, con il Gruppo di Studio della Sindrome da Stanchezza Cronica (CFS), con il Sistema Informativo Malattie Infettive e, sempre con l'Istituto Superiore di Sanità, con il Laboratorio di Virologia, per gli studi sulla terapia antiretrovirale.

Inoltre, sono in atto collaborazioni con l'**Istituto Internazionale di Genetica e Biofisica del CNR** di Napoli, con il **Centro di Biotecnologie Avanzate** di Genova e con l'**Ospedale di Treviso**.

Il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano è membro della **Union International Contre le Cancer (UICC)**.

Per quanto attiene alle **Organizzazioni Internazionali**, numerosi ricercatori del CRO partecipano attivamente a gruppi di studio, gruppi multicentrici di terapia o intrattengono relazioni su specifiche tematiche con ricercatori di molteplici università europee e nordamericane (**Columbia University, MD Anderson Cancer Center-Houston, Vanderbilt-Ingram Cancer Center-Nashville, Roswell Park Cancer Institute-Buffalo, Jefferson Medical College-Philadelphia, Cold Spring Harbor Laboratory-New York, Massachusetts General Hospital-Boston, The Johns Hopkins Oncology Center-Baltimore, Weill Medical College of Cornell University, Ben Gurion University of the Negev-Israel, Università di Marburgo, Institut Bergonié, Università di Groningen, Ohio State University, Università di Würzburg, Germania, Texas College of Medicine, The Royal Marsden Hospital and the Institute of Cancer Research, Centre Hospitalier Lyon Sud-Lione, Catholic University of Leuven-Lovanio, The Institute of Cancer Research-Londra, The Scripps Research Institute, La Jolla**). In collaborazione tra la **China Cancer Research Foundation**, il **Ministero della Sanità della Repubblica Popolare Cinese** e l'**Ufficio Tecnico Scientifico dell'Ambasciata Italiana in Cina** vengono tenuti corsi di aggiornamento sulla diagnosi precoce del cancro della cervice uterina e di colposcopia presso l'ospedale oncologico di Pechino (F. Sopracordevole).

Le principali organizzazioni internazionali con cui il CRO collabora sono le seguenti:

Organization of the European Cancer Institutes (OECI). Questo organismo ha per scopo l'informazione, la ricerca, la riabilitazione nel campo oncologico, ed in particolare l'anatomia patologica, la redazione di guidelines, la registrazione e la valutazione dei dati, la riduzione dei costi (cost-benefit), la ricerca pre-clinica e clinica (traslazionale), la telemedicina e la telematica, l'educazione e la comunicazione in oncologia. L'Istituto è componente fondatore di questo gruppo. Il Dr. P. De Paoli fa parte del Working Group "Education".

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). I seguenti medici sono membri attivi di vari gruppi cooperativi sotto l'egida dell'EORTC: U. Tirelli, Lymphoma Cooperative Group, Farmacokinetics and Metabolism project Group and AIDS and Tumor Study Group; M.G. Trovò, Lymphoma Cooperative Group e Radiotherapy Cooperative Group; R. Sorio, Gynecological Group; R. Cannizzaro, Gastrointestinal Study Group.

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), M.G. Trovò, componente della Commissione Europea per la radioterapia.

International Breast Cancer Study Group (IBCSG), A. Veronesi, componente del Foundation Council e componente dello Scientific Committee.

European Space Agency (ESA), A. Colombatti, componente del Life Physical Sciences Advisory Committee (LPSAC).

International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, R. Dolcetti, componente del Consiglio Direttivo.

Connective Tissue Oncology Society, di cui il CRO è centro di consultazione.

European Society of Cardiology. N. Meneguzzo componente del Working Group on Myocardial and pericardial Diseases.

SCMBI INTERNAZIONALI

Nel marzo 2007 è stato formalizzato l'accordo di collaborazione scientifica tra il CRO di Aviano e il **Princess Margaret Hospital di Toronto**, Canada, che prevede una cooperazione tra i due Istituti nell'ambito delle cure avanzate, in particolare nelle nuove tecniche radioterapiche, nell'ambito dei trial clinici, nei programmi di formazione del personale biomedico e nello sviluppo di programmi condivisi di e-medicine. Per favorire il programma di interscambio continuo di ricercatori dei due Istituti, nel luglio 2008 è stato siglato l'accordo tra CRO, PMH, Comunità Friulano-Canadese e la Fondazione CRUP con l'istituzione di un fondo friulano-canadese per la ricerca sul cancro.

Con la **George Mason University** – Virginia (USA) esiste un accordo di convenzione ai fini della formazione avente per oggetto la medicina molecolare e la proteomica, inserita all'interno del Programma Italia-USA dell'Istituto Superiore di Sanità sulla sieroproteomica in oncologia.

Sono in corso accordi di collaborazione con gli **istituti oncologici dei Paesi del Sud-Est Europa** non ancora o da poco entrati a far parte dell'Unione Europea (Slovenia, Bosnia, Serbia, Montenegro, Albania, Romania, Bulgaria). Lo scopo delle collaborazioni è la creazione di una rete stabile tra Friuli Venezia Giulia e l'Area Balcanica nel settore dell'oncologia e si inserisce nel quadro più ampio delle politiche che la Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia intrattiene con questi Paesi volte a rafforzare il proprio ruolo di cerniera da e per l'Unione Europea. La collaborazione verte su un collegamento su base informatica sul quale sviluppare la rete di telemedicina. Viene, inoltre, garantito un aggiornamento permanente per medici e infermieri professionali.

BOARDS EDITORIALI

Fanno parte di boards editoriali i seguenti Ricercatori dell'Istituto:

D. Aldinucci	“The Open Pathology Journal”
M.A. Annunziata	“Giornale Italiano di Psico-Oncologia”
G. Basaglia	“Microbiologia Medica”
E. Bidoli	“The Open Public Health Journal”
M. De Cicco	“The Journal of Vascular Access”
L. Del Pup	“Medicinae Doctor” “Rivista di Ginecologia Consultoriale” “Menopausa News”
R. Dolcetti	“Infectious Agents and Cancer” “Journal of Pediatric Infectious Diseases” “The Open Autoimmunity Journal”
R. Maestro	“Tumori”
D. Serraino	“IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Humans. Volume 100: A Review of Human Carcinogenesis”
U. Tirelli	“Cancer and Aging” “Hematological Oncology” “Cancer Report” “Oncology Digest” “Journal of Chronic Fatigue Syndrome” “Cancer Control” “Journal of the Moffitt Cancer Center” “Journal of Cancer Survivorship” “Cancer Therapy”
G. Toffoli	“Journal of Chemotherapy”
M.G. Trovò	“Cancer Radiothérapie”
E. Vaccher	“Monografia GICAT”
A. Veronesi	“Radiology and Oncology” “Supportive and Palliative Cancer Care”

ATTIVITÀ DEI COMITATI

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

Con Deliberazione del Direttore Scientifico n°200/Sc del 19/9/2008 è stato costituito il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ai sensi dell'art. 9 della Legge Regionale 14/2006.

Il CTS ha funzioni consultive e di supporto tecnico scientifico all'attività clinica e di ricerca. Formula pareri consultivi e proposte su progetti e programmi scientifici e di ricerca dell'Istituto nonché, su richiesta del Direttore Scientifico, su singole iniziative di carattere scientifico o rilevanti ai fini dell'attività scientifica dell'Istituto. Il CTS, nominato e presieduto dal Direttore Scientifico, è costituito dal Direttore Sanitario (membro di diritto) e da altri dieci componenti, proposti dal Consiglio di indirizzo e di verifica, individuati tra professionisti dei seguenti profili:

- 4 scelti tra i Direttori di Dipartimento;

- 1 scelto tra il personale sanitario dirigente;
- 1 scelto tra il personale delle professioni sanitarie con incarichi dirigenziali;
- 2 componenti esterni
- 2 esperti scelti tra i ricercatori dell'Istituto. Preferibilmente tra quelli più qualificati e operanti in discipline diverse.

Il CTS del CRO di Aviano risulta quindi così composto:

Dr. Paolo DE PAOLI <i>Presidente</i>	Direttore Scientifico
Dr.ssa Renata DE CANDIDO	Direttore Sanitario
Dr. Umberto TIRELLI	Direttore Dip.to Oncologia Medica
Dr. Mauro Gaetano TROVÒ	Direttore Dip.to Oncologia Radioterapica e di Diagnostica di Supporto
Dr. Andrea VERONESI	Direttore Dip.to Senologico
Dr. Marcello DE CICCO	Direttore Dip.to per l'Attività Clinico Specialistica e di Supporto
Dr.ssa Roberta MAESTRO	Direttore S.O.C. Oncologia Sperimentale 1
Dr.ssa Nicoletta SUTER	Dirigente Infermieristico del Servizio Formazione
Prof. Andrea PIGA	Direttore della Scuola di Specializzazione in Oncologia – Università degli Studi di Udine
Prof.ssa Maria Cristina PEDICCHIO	Presidente Area Science Park, Trieste
Dr. Diego SERRAINO	Direttore S.O.C. Epidemiologia
Dr. Luigi DE MARCO	Direttore Dip.to Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari

COMITATO ETICO INDIPENDENTE

Il Comitato Etico Indipendente del CRO di Aviano è stato istituito con Deliberazione n°676 del 8/3/1988 del Comitato di Gestione dell'USL n° 11 Pordenonese, allora competente per questo Istituto. È stato successivamente modificato e integrato fino alla Deliberazione del Commissario Straordinario del CRO di Aviano n° 593 del 24/7/1998, emanata in attuazione del Decreto ministeriale 18/3/1998 "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici". Con deliberazione Commissariale n° 65 del 11/3/2005 il Comitato Etico dell'Istituto è stato confermato ed integrato in conformità al Decreto Legislativo 211 del 24/5/2003 "Attuazione della direttiva 2001/2/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico". Successivamente, a seguito del D.M. 12.5.2006 e L.R. 14/2006 è stato ricostituito con Deliberazione del Direttore Generale n° 87 del 11/9/2007, risultando così composto:

Prof. Don Luciano PADOVESE Presidente	Docente di Teologia Morale Presso la Facoltà di Teologia dell'Italia Settentrionale Sede di Padova
Dr. Roberto BIANCAT	Esperto in materie infermieristiche – CRO Aviano
Dr.ssa Marilena BONGIOVANNI	Presidente, Associazione Nazionale Guariti O Lungoviventi Oncologici (ANGOLO), Aviano
Dr.ssa Renata DE CANDIDO	Direttore Sanitario – CRO Aviano

Dr. Paolo DE PAOLI	Direttore Scientifico - CRO Aviano
Prof. Maurizio D'INCALCI	Capo, Dipartimento di Oncologia, Istituto per la Ricerca Farmacologica "Mario Negri", Milano
Dr.ssa Adriana FASIOLO	Medico di Medicina Generale, Gorizia
Dr. Sergio GELMI DI CAPORACCO	Presidente AIRC - Comitato Friuli Venezia Giulia, Trieste
Dr. Renzo LAZZARINI	Farmacista – CRO Aviano
Dr.ssa Gianna MILANO	Giornalista Scientifica
Dr.ssa Barbara POLO-GRILLO	Esperta in materia giuridica
Prof.ssa Franca SOLDANO	Professore Associato di Statistica Medica, Università di Medicina e Chirurgia, Udine
Dr. Giuseppe TOFFOLI	Direttore Struttura Operativa Complessa di Farmacologia Sperimentale e Clinica – CRO Aviano
Dr. Andrea VERONESI	Primario Oncologo, CRO Aviano

Con Deliberazione Commissariale n° 143 del 13/6/2005 è stato approvato il Regolamento organizzativo per l'attività di sperimentazione clinica per conto terzi, unitamente al Regolamento di funzionamento del Comitato Etico stesso che ha assunto il nome di "Comitato Etico Indipendente". Secondo il predetto Regolamento le funzioni del Comitato sono:

- *Espressione di parere etico obbligatorio, vincolante*, sui protocolli di sperimentazione clinica che gli verranno sottoposti con le procedure previste dal D.M. 18/03/1998 e della Circolare del Ministero della Sanità n. 15 del 05/10/2000.
- *Consulenza etica* per le Direzioni dell'Istituto e per chiunque, dipendente o utente dell'Istituto, lo chieda in relazione alle funzioni istituzionali dell'Ente.
- *Azione formativa*: organizzazione di iniziative atte a promuovere l'attenzione e la sensibilità degli operatori e degli utenti in ordine agli aspetti etici connessi con le funzioni istituzionali dell'Ente.

Secondo la direttiva 2001/2/CE il Comitato Etico è un Organismo indipendente composto di personale sanitario e non, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità dello sperimentatore, sulle strutture e sui metodi e documenti da impiegare per informare i soggetti della sperimentazione prima di ottenerne il **consenso informato**. Il consenso informato è la decisione scritta, datata e firmata da una persona capace di dare il proprio consenso, di partecipare ad una sperimentazione clinica presa spontaneamente, dopo essere stata debitamente informata della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione ed avere ricevuto una documentazione appropriata.

Il Comitato si è fatto sempre promotore di un'attiva e propositiva interazione con i ricercatori responsabili dei progetti per arrivare ad una miglior formulazione dei protocolli stessi ed evitare sovrapposizioni nell'ambito della patologia neoplastica osservata dal CRO di Aviano.

La costante analisi critica dell'operato e la revisione dei protocolli presentati, nell'intero arco di attività, ha portato ad un approfondimento etico - scientifico della tematica della sperimentazione e rappresenta un bagaglio culturale ormai non trascurabile dell'Istituto.

	2006	2007	2008
Protocolli valutati	41	37	65
Protocolli rigettati	2	1	2
Protocolli ritirati dallo sperimentatore	1	1	3

Ufficio di segreteria
Dr. S. Frustaci
Dr. R. Talamini (assistenza elaborazione dati)
Sig.ra M.E. Gislon

Il Direttore Scientifico si avvale, dal maggio 1999, della consulenza del “Comitato Interno per la Revisione dei Protocolli”, composto di personalità interne esperte nell’ambito della ricerca clinica. Tali esperti sono: P. Baldo, M. Cimitan, A.M. Colussi, S. Frustaci, M. Rupolo, R. Sorio, R. Talamini.

UFFICIO CLINICAL TRIALS

Coordinatore: Dr. A. Veronesi

L’Ufficio Clinical Trials, che dal 2008 svolge la sua attività nell’ambito del Gruppo per la Ricerca Clinico-Terapeutica (GRCT) della Direzione Scientifica, cura la gestione della maggior parte degli studi clinici condotti in Istituto. All’Ufficio, dotato di spazi dedicati in corso di ampliamento, afferiscono 5 Data Manager, 3 Infermiere di Ricerca ed una Segretaria. Tale personale è prevalentemente non strutturato, ma in fase di stabilizzazione anche in relazione alla nuova normativa regionale sui Data Manager.

I compiti dell’Ufficio Clinical Trials includono tra l’altro:

- a) prima dell’attivazione di un trial, la discussione con lo sperimentatore sugli aspetti gestionali ed organizzativi relativi alla fattibilità dello studio e l’organizzazione delle procedure per l’avvio dello studio (domande al Comitato Etico, riunioni start-up, contatti con lo sponsor);
- b) durante il trial, la programmazione del calendario visite ed esami per i pazienti inseriti negli studi, l’organizzazione delle procedure per il controllo di qualità, della raccolta e trascrizione dei dati, degli aggiornamenti periodici sui trials in corso, delle attività secondarie (gestione farmaci, raccolta/spedizione di preparati istologici, documentazione radiologica, campioni di sangue/siero/urine), la collaborazione alle visite di monitoraggio ed eventuali audit, i rapporti con lo sponsor; le comunicazioni con il Comitato Etico;
- c) alla chiusura del trial, l’organizzazione delle procedure per la chiusura dello studio (collaborazione alla visita di chiusura, archiviazione appropriata della documentazione, comunicazione al Comitato Etico).

Attualmente vengono seguiti dall’Ufficio N. 27 studi clinici attivi nell’arruolamento di pazienti per complessivi 1.442 pazienti e N. 39 studi chiusi per l’arruolamento, ma attivi per il follow-up, per complessivi 1.749 pazienti. L’Ufficio Clinical Trials gestisce pertanto complessivamente N. 66 studi per complessivi 3.191 pazienti in trattamento o follow-up.

L’inizio del 2008 ha visto la ristrutturazione dell’Ufficio Clinical Trials, che svolge la sua attività nell’ambito del Gruppo per la Ricerca Clinico-Terapeutica, con l’adozione di un regolamento e la ridefinizione dei compiti e delle specificità, al fine sia dell’ottimizzazione della gestione dei trial che della progressiva estensione dell’attività del Gruppo a tutti gli studi clinici condotti in Istituto, tramite le opportune integrazioni di spazi e di personale.

Un risultato specifico ottenuto nel 2008 è stato la creazione di un sistema informatico che permette in tempo reale di conoscere lo stato dei protocolli di ricerca nei loro aspetti numerici, scientifici e finanziari.

GRUPPO PER LA RICERCA CLINICO-TERAPEUTICA (GRCT)

A fine 2007 è stato dato l’avvio al **Gruppo per la Ricerca Clinico-Terapeutica** con l’obiettivo di migliorare qualitativamente e quantitativamente l’attività di ricerca clinico-terapeutica dell’Istituto. È una struttura in staff alla Direzione Scientifica ed è finalizzata all’aumento dell’efficienza degli studi clinici al CRO sia in termini qualitativi che quantitativi favorendo l’attività progettuale interdisciplinare, che è strategica per lo sviluppo della ricerca clinica e traslazionale dell’Istituto. Il Gruppo per la Ricerca Clinico-Terapeutica è costituito da una

Gruppo Operativo (con data manager, infermieri e farmacisti) e da un Comitato (con professionisti coinvolti nella ricerca clinico-terapeutica).

È stato formalizzato con Deliberazione del Direttore Scientifico n°57/Sc del 10/3/2008.

COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Con Deliberazione Commissariale n° 67 del 15/3/2006 è stato istituito il Comitato Etico per la Sperimentazione Animale (CESA), in attuazione del Decreto Legislativo n° 116 del 27/1/1992 sulla sperimentazione animale e successive integrazioni. Al CESA spettano compiti di monitoraggio, indirizzo e valutazione in ordine alle proposte relative alla sperimentazione animale a fini scientifici, sulla base dei criteri ispirati al principio delle buone pratiche cliniche veterinarie, promuovendo l'utilizzo in via prioritaria di modelli alternativi e la diffusione di metodologie sperimentali innovative che non facciano ricorso all'uso di animali vivi.

In particolare, al CESA compete:

- esaminare i protocolli di ricerca che prevedano l'utilizzo di animali ed esprimere su di essi parere preventivo e vincolante di validità scientifica e di conformità ai fini indicati dall'art. 3, che siano inevitabili ai sensi dell'art. 4 del DLgs 116/92;
- verificare che gli esperimenti sugli animali siano metodologicamente appropriati e statisticamente congrui, nonché che l'impiego degli animali sia insostituibile, cioè l'unico approccio scientificamente valido per testare l'ipotesi oggetto dello studio e non esistano approcci alternativi (ad es. studi in vitro);
- valutare eventuali segnalazioni di situazioni o comportamenti pregiudizievoli per lo stato di benessere degli animali o comunque lesive della tutela ad essi dovuta, ed assumere le conseguenti misure correttive;
- concedere le autorizzazioni all'accesso allo stabulario;
- concedere le autorizzazioni alla stabulazione di animali provenienti da altre strutture.

GRUPPO BIOBANCA PER LA GESTIONE DELLA BANCA BIOLOGICA DEL CRO

Presidente: Dr. P. De Paoli

Referente: Dr. A. Steffan

Comitato Costitutivo	Steering Committee	Gruppo Operativo
Belluco C.	Belluco C.	Belluco C.
Canzonieri V.	Canzonieri V.	Perin T.
Colombatti A.	Baldassarre G.	Spessotto P.
De Marco L.	De Marco L.	De Marco L.
De Paoli P.	De Paoli P.	Tedeschi R.
Dolcetti R.	Dolcetti R.	Zancai P.
Gattei V.	Gattei V.	Gattei V.
Maestro R.	Maestro R.	Maestro R.
Polo Grillo B.	Polo Grillo B.	
Spina M.	Spina M.	Simonelli C.
Toffoli G.	Toffoli G.	Sartor F.

Segretaria: F. Lollo (Direzione Scientifica)

Il Dr. A. Steffan e il Dr. V. Canzonieri sono responsabili designati della Biobanca. A soli fini operativi, il Dr. Steffan si occupa della gestione dei campioni di sangue, mentre il Dr. Canzonieri cura il "procurement" tissutale.

Unità Coinvolte

	S.O.S.D. Patologia Oncologica Dr A. Steffan	S.O.C. Anatomia Patologica Dr. V. Canzonieri
Personale Medico	Dr.ssa C. Durante (contrattista)	Dr.ssa T. Perin, Dr. D. Rossi
Personale Biologo/Biotecnologo	Dr.ssa S. Cervo (borsista)	
Personale Tecnico	Tutti i tecnici (coordinatore R. Boschian)	Tutti i tecnici (coordinatore B. Canal)

La Biobanca del CRO di Aviano, istituita nel 2007, rappresenta un'importante risorsa per la ricerca scientifica e per la cura della malattia oncologica. Questa struttura è, infatti, responsabile della raccolta organizzata di un numero crescente di campioni biologici rappresentativi dei diversi stadi e delle diverse sedi della patologia tumorale.

Nel corso del 2008, parallelamente agli studi pilota avviati il precedente anno, sono stati organizzati la raccolta e lo stoccaggio di campioni provenienti dalla S.O.C. Radiologia, parte della S.O.C. Oncologia Medica B e della S.O.C. Oncologia Medica C. I campioni biologici destinati allo stoccaggio comprendono: siero, plasma in EDTA, plasma in citrato, buffy coat e DNA.

Ad oggi sono stati collezionati all'incirca 6600 campioni di cui:

	Numero campioni
Colon (CA/controlli sani/polipi)	2500
Stomaco (CA/controlli sani)	200
Ematopoietico*	3700
Familiarità per CA mammella	100
Fegato (CA)	100

* campioni relativi a pazienti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali.

Il materiale è stato raccolto e stoccato a -80°C , in congelatori dedicati, a scopo di ricerca in campo oncologico, senza che fossero destinati già al momento della raccolta ad uno specifico progetto di ricerca. Si è proceduto anche alla raccolta delle informazioni relative ai campioni, anche se in forma meno articolata di quanto avvenga nel caso di collezioni orientate secondo progetto.

È stato inoltre valutato l'utilizzo del sistema "Matrix" a garanzia della rintracciabilità dei campioni. Questo sistema si avvale di un software per la gestione dei dati relativi ai campioni, inclusa la loro collocazione fisica. Nel corso dell'anno, tale software è stato periodicamente implementato secondo le esigenze e le limitazioni rilevate; è stata inoltre studiata un'integrazione ad hoc in previsione dell'interfacciamento da parte della S.O.C. Anatomia Patologica che, nel corso dell'anno venturo, si occuperà dei campioni tissutali destinati alla Biobanca. Ad oggi è possibile identificare univocamente ogni campione grazie all'utilizzo di provette contrassegnate con un codice bidimensionale; il software associa tale codice ad una serie di informazioni relative al campione tra cui la collocazione fisica, i dati clinici, quelli anagrafici, la data di inserimento ed il nome dell'operatore che ha provveduto all'inserimento.

Particolare attenzione è stata rivolta alla **standardizzazione** del metodo di raccolta, processazione e stoccaggio (SOP), così da garantire l'omogeneità e la stabilità dei campioni oltre al mantenimento di un sistema qualità adeguato. Tali presupposti costituiscono un punto di partenza di primaria importanza nell'allestimento di una ricerca scientifica.

La Biobanca del CRO ha curato il percorso del campione in modo tale da agire nel rispetto della normativa sulla **privacy**: durante il reclutamento, infatti, i pazienti devono visionare e firmare il consenso informato (già approvato dal Comitato Etico) relativo alla conservazione e all'utilizzo del materiale biologico, pena la non accettazione dei relativi campioni biologici. L'intero processo è stato sottoposto al **Comitato Etico** dell'Istituto (Prot. N°867/D) che, dopo aver preso atto, ha già nel 2007 approvato l'organizzazione.

Nel 2009 si prevede di estendere ad altre S.O.C. e S.O.S. del Centro Oncologico la possibilità di inviare campioni alla biobanca. In particolar modo gli sforzi si concentreranno nei campioni prelevati durante il pre-ricovero, data l'eterogeneità dei Reparti coinvolti e della relativa organizzazione.

Sono attualmente in fase di verifica operativa gli aspetti organizzativi dei prelievi tissutali a cura della S.O.C. di Anatomia Patologica. A tale proposito, per il 2009 si prevede la messa a punto di un opportuno adattamento del sistema Matrix, sia per quanto riguarda la strumentazione (scanner, lettori barcode) che l'implementazione del software di gestione dei campioni; sono previsti, inoltre, dei corsi di formazione interni destinati al personale della suddetta S.O.C.

Sarà inizialmente individuata un'Unità Operativa per condurre uno studio pilota relativo alla raccolta dei campioni tissutali. Tali campioni comprenderanno sia materiale biotipico che pezzi operatori; quando possibile il materiale sarà accompagnato da campioni di tessuto sano dello stesso paziente.

Nel 2009 inizieranno inoltre i lavori di ampliamento e ristrutturazione dei locali adibiti al deposito di materiale della Biobanca, situati al quarto dente. Il progetto, elaborato nel corso del 2008 prevede un innovativo sistema di monitoraggio della temperatura interna ai congelatori, gestito da un software che riceve i parametri via wireless in tempo reale e li registra sottoforma di grafici. Il software sarà in grado di comunicare con l'impianto di allarme già in uso nell'Istituto oltre che con un sistema di raffreddamento a CO2 di emergenza, che sostituirà l'utilizzo di congelatori di backup.

I grafici relativi alla temperatura interna di ogni congelatore saranno allegati ai campioni in esso contenuti, a riprova della loro corretta conservazione.

GRUPPO TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

Il gruppo per il trasferimento tecnologico è stato costituito con Deliberazione Commissariale n° 201 del 1/9/2006.

Composizione

Dr. L. De Marco (coordinatore)
Dr. G. Baldassarre (componente)
Dr. C. Belluco (componente)
Sig. M. Calderan (componente)
Dr. A. Faldon (componente)
Dr. G. Toffoli (componente)
Dr. A. Veronesi (componente)

Funzioni

- Diffondere tra i ricercatori la cultura atta a favorire lo sviluppo industriale dei prodotti della ricerca realizzati con l'utilizzo delle più recenti tecnologie presenti in Istituto.
- Identificare l'offerta interna di prodotti e valutare la fattibilità del percorso brevettale.
- Realizzare un'interfaccia con strutture esterne di consulenza per la brevettazione (p.es. Ufficio I.P. del CBM)

Attività

Il gruppo ha provveduto alla stesura del “Regolamento sugli Spin off” del CRO, destinato a regolare le iniziative imprenditoriali di alto contenuto tecnologico che coinvolgano il CRO e i suoi ricercatori.

È stato preparato anche il Business Plan di uno spin off biotecnologico di farmacogenetica, visto che il CRO perseguirà la creazione di tale spin off.

Ha organizzato per tutto il personale clinico e di ricerca del CRO un breve seminario su “Tutela e valorizzazione della proprietà intellettuale” con un docente esterno esperto nel campo.

Il gruppo ha seguito i ricercatori nei percorsi brevettuali da loro intrapresi, interfacciandosi con le strutture esterne di consulenza.

Ha monitorato costantemente e segnalato ai ricercatori una serie di opportunità in materia di R&S orientata al mercato (es.: bandi, workshop, marketplace).

GRUPPO DI LAVORO BORSE DI STUDIO

Nell'anno 2008 il gruppo di lavoro “Borse di studio”, che aveva il compito di riorganizzare e riformare il regolamento, le procedure di selezione e i criteri di valutazione per il conferimento di borse di studio di formazione al fine di adeguare la materia tenuto conto dei nuovi ordinamenti dei corsi di laurea, delle nuove normative generali e di offrire nuove e migliori opportunità ai giovani ricercatori, ha portato a conclusione i propri lavori predisponendo la versione definitiva del nuovo regolamento che verrà adottato nel 2009 dopo essere passato al vaglio del Comitato Tecnico Scientifico che darà un parere di tipo consultivo.

Il nuovo regolamento entrerà in vigore dopo la presa d'atto ufficiale a mezzo di deliberazione del Direttore Generale.

Il nuovo regolamento aprirà nuove opportunità ai giovani ricercatori che potranno, grazie alle nuove Borse di studio di qualificazione, seguire un percorso di formazione con graduale crescente complessità e responsabilizzazione scientifica. I ricercatori saranno accompagnati dai rispettivi tutor verso una graduale autonomia di gestione di un progetto tecnico-scientifico (ideazione, reperimento finanziamenti e gestione budget, esecuzione, interpretazione dei risultati, traduzione di questi in avanzamento scientifico/pubblicazione) acquisendo così gli strumenti e l'esperienza necessari per potersi avviare verso una carriera professionale.

Per il 2009, inoltre, è allo studio un programma di scambi tra ricercatori italiani e stranieri che permetta il flusso delle conoscenze tra Istituti di ricerca e permetta ai giovani ricercatori di fare significative esperienze all'estero o in altri Istituti italiani.

È previsto per il 2009 un ulteriore ampliamento delle opportunità rivolte ai giovani ricercatori. È stato, infatti, costituito un Gruppo di lavoro che varerà nel 2009 un programma speciale rivolto a post-doc junior e senior del mondo scientifico internazionale che offrirà contratti di ricerca a giovani particolarmente dotati. I contratti verranno dati a seguito di selezione pubblica ai candidati che avranno presentato le migliori proposte di progetti di ricerca innovativi da realizzarsi al CRO nell'arco di 3 anni.

ATTIVITÀ EDITORIALE

La Direzione Scientifica del CRO si occupa delle attività editoriali dell'Istituto in particolare per quanto riguarda la produzione di materiale scientifico, materiale informativo e divulgativo per pazienti e la realizzazione editoriale di materiale di vario genere fondamentale per l'attività di comunicazione scientifica di medici e altri operatori.

Fornisce inoltre, in stretta collaborazione con la Biblioteca Scientifica, supporto per la creazione di bibliografie relative alla presentazioni di articoli scientifici a riviste nazionali ed internazionali.

Il servizio di editing, istituito in Direzione Scientifica da maggio 2008 ma attivo presso la Biblioteca Scientifica (parte integrante della Direzione) già da molti anni, ha collaborato nell'anno corrente, in modo intensivo, alla

realizzazione dei seguenti prodotti:

1. Relazione Clinico Scientifica
2. Produzione del trimestrale CROnews
3. Realizzazione di libri volti a dare voce alle testimonianze di pazienti e cittadini
4. Creazione di depliant e opuscoli di vario genere
5. Composizione di poster per convegni e congressi
6. Creazione di materiale necessario alla buona riuscita degli eventi celebrativi riguardanti il venticinquesimo anniversario del CRO in svolgimento nel 2009
7. Trattamento di grafici o immagini relative ad articoli scientifici
8. Creazione di bibliografie per articoli scientifici

1. REALIZZAZIONE DELLA RELAZIONE CLINICO SCIENTIFICA

Impaginazione e impostazione grafica, correzione delle bozze, preparazione alla stampa e contatti con la tipografia per quanto riguarda la realizzazione volume “Relazione Clinico Scientifica” del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano.

Si tratta del rapporto annuale sulle attività cliniche e di ricerca dell’Istituto: circa 300 pagine, suddivise in capitoli riguardanti i singoli Dipartimenti, inclusa una sezione finale riguardante la produttività scientifica e divulgativa dello staff dell’Istituto

2. PRODUZIONE DEL TRIMESTRALE CROnews

Si rimanda al capitolo dedicato, in questa stessa sezione, per la descrizione dell’attività.

3. REALIZZAZIONE DI LIBRI VOLTI A DARE VOCE ALLE TESTIMONIANZE DI PAZIENTI E CITTADINI

Anche quest’anno la Direzione Scientifica in stretta collaborazione con la Biblioteca Scientifica e per i Pazienti ha continuato ad orientarsi verso iniziative volte a dare voce alle testimonianze di pazienti, familiari e tutti coloro che a vario titolo si trovano a frequentare l’Istituto. In collaborazione con lo staff del progetto Area Giovani e con la Biblioteca Civica di Aviano nel 2008 ha portato a termine un importante progetto editoriale: “*Non chiedermi come sto ma dimmi cosa c’è fuori: testimonianze di giovani malati di tumore*” edito da Mondadori-Electa. È il libro dei ragazzi che nell’Area Giovani del CRO hanno trovato non solo le cure mediche più indicate, ma anche e soprattutto un’umanità e un’attenzione non comuni. Il libro, presentato per la prima volta al pubblico della manifestazione nazionale “PordenoneLegge”, settembre 2008, e successivamente in parecchi altri eventi, sta riscontrando un notevole successo in tutt’Italia tale da rendere necessaria la ristampa da parte della casa editrice.

Sempre la Biblioteca Scientifica, in collaborazione con altre realtà dell’Istituto e/o del territorio, sta lavorando ad altre 3 opere:

1. versione, aggiornata e arricchita di nuove collaborazioni, del testo, ormai esaurito, “*Passaggio al CRO: voci di pazienti, volontari e cittadini*”
2. in collaborazione con l’Oncologia Medica A e la Biblioteca Civica di Aviano, un libro fotografico con testimonianze di vita degli anziani in cura presso l’Ambulatorio geriatrico del CRO
3. ristampa, riveduta e aggiornata, del libretto “*Scusi... posso avere un’informazione? Guida all’uso del territorio intorno al CRO*”. Redatto in collaborazione con gli uffici preposti alle strutture ricettive del comune di Aviano, i servizi sociali e previdenziali, le associazioni di volontariato, l’ufficio turismo rappresenta una “guida” all’uso del territorio attorno al CRO molto utile e apprezzata soprattutto dai pazienti che provengono da altre regioni d’Italia.

4. CREAIONE DI DEPLIANT E OPUSCOLI DI VARIO GENERE

Realizzazione per conto di dipendenti dell’Istituto di depliant, opuscoli o altro materiale necessario a far conoscere all’interno o all’esterno del CRO le attività che svolge, i progetti in atto ecc.

Realizzazione e aggiornamento continuo della brochure in inglese del Centro di Riferimento Oncologico.

Vengono inoltre realizzati opuscoli, depliant e brochures destinati a pazienti, familiari e cittadini. Sono strumenti utili a migliorare l'accoglienza al CRO in alcuni settori particolari - alte dosi, terapia del dolore, clinica geriatrica, survivors ecc - e/o a fornire risposte su argomenti sui quali non è disponibile altro materiale in italiano. È in fase di avvio una Collana del CRO destinata all'informazione ai pazienti: CROinforma.

Impaginazione e impostazione grafica, correzione delle bozze, preparazione alla stampa e contatti con la tipografia per la messa in opera di questo genere di materiale. A latere si sta poi procedendo a un'attività di digitalizzazione di materiale destinato ai pazienti per l'inserimento del database in fase di sviluppo CIGNOweb in osservanza delle normativa vigente sul copyright.

5. COMPOSIZIONE DI POSTER PER CONVEGNI E CONGRESSI

Impostazione grafica e composizione del materiale fornito da medici e operatori dell'Istituto per la realizzazione di poster da presentare a convegni e congressi nazionali e internazionali.

Creazione del file adatto per la stampa digitale così come richiesto dalle tipografie contattate.

6. CREAZIONE DI MATERIALE NECESSARIO ALLA BUONA RIUSCITA DEGLI EVENTI CELEBRATIVI RIGUARDANTI IL VENTICINQUESIMO ANNIVERSARIO DEL CRO

In generale si tratta di lavorare alla realizzazione grafica di programmi e manifesti riguardanti convegni ed eventi di vario genere che verranno realizzati nel 2009, anno della celebrazione del venticinquesimo anniversario del CRO, e/o di fornire un supporto tecnico/grafico ai vari uffici che lavorano a manifestazioni facenti parte di questo circuito di eventi.

7. TRATTAMENTO DI GRAFICI O IMMAGINI RELATIVE AD ARTICOLI SCIENTIFICI

Spesso viene richiesto alla Direzione Scientifica il supporto grafico per il trattamento di immagini/grafici facenti parte della pubblicazione di articoli scientifici.

8. CREAZIONE DI BIBLIOGRAFIE PER ARTICOLI SCIENTIFICI

Grazie all'archivio delle pubblicazioni dello staff dell'Istituto creato e implementato fin dal 1996 dalla Biblioteca con il software Reference Manager, vengono garantiti:

- una reportistica mensile dei lavori pubblicati e accettati da autori CRO ai fini del budget
- la rendicontazione annuale della produttività scientifica dell'Istituto al Ministero della Salute nell'ambito della Ricerca Corrente
- la sezione finale della "Relazione clinico-scientifica" che riporta gli articoli, i libri, le comunicazioni e poster presentati a convegni, le conferenze alla popolazione o a pubblici particolari (studenti, pazienti, volontari ecc...)
- un costante supporto agli autori dell'Istituto nella realizzazione di bibliografie per la pubblicazione di articoli o altri fini.

CONCLUSIONE:

La Direzione Scientifica si serve di una equipe specializzata in vari settori.

È in grado di fornire una buona assistenza grafica grazie alla capacità di utilizzo dei programmi di impaginazione/grafica in house che permette di valorizzare enormemente le conoscenze degli operatori dell'Istituto di "comunicare la scienza" e le attività correlate in modo efficace nonché di dare voce a pazienti e volontari.

Si occupa con professionalità della correzione delle bozze di pubblicazioni quali la Relazione Clinico Scientifica, il periodico CROnews, il materiale in inglese quale la brochure dell'Istituto.

È indispensabile la continua collaborazione con la Biblioteca Scientifica che realizza di frequente o collabora alla realizzazione di libri di testimonianze di pazienti e cittadini, opuscoli, depliant e brochures creati ad hoc per i pazienti e attività correlate. Questa collaborazione è inoltre indispensabile per la gestione della produttività scientifica dell'Istituto e la creazione di bibliografie a richiesta.

Nato nel 2007, il periodico CROnews è un organo di informazione ad ampia diffusione il cui target primo sono i pazienti e loro familiari, ma è rivolto anche alle Associazioni di volontariato e ai dipendenti stessi.

Si tratta di una rivista a cadenza trimestrale registrata presso il Tribunale di Pordenone e distribuita gratuitamente all'interno del CRO.

La rivista ha come Direttore Responsabile il Dr. Paolo De Paoli che è coadiuvato da un Comitato di redazione formato da ricercatori sia dell'area clinica che di quella scientifica: Dr. Renato Cannizzaro, Dr. Valter Gattei, Dr.ssa Francesca Lollo, Dr. Maurizio Mascarin, Dr.ssa Paola Spessotto, Dr. Michele Spina, Dr.ssa Nicoletta Suter, Dr.ssa Ivana Truccolo che si occupa della scelta dei contenuti e della programmazione delle notizie.

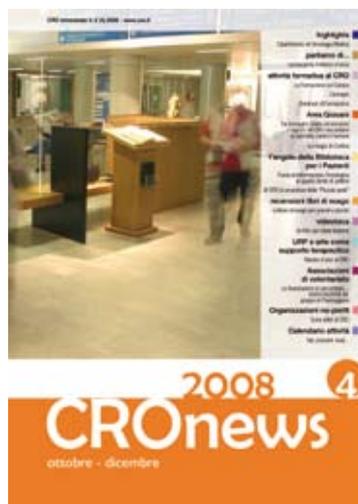
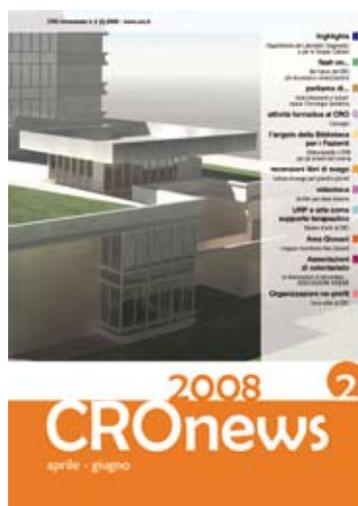
La pubblicazione è formata da varie sezioni in cui il lettore può trovare informazioni utili sull'Istituto e sulle Associazioni di volontariato che ruotano attorno ad esso e rientra tra le iniziative intraprese dall'Istituto, già da anni, per "umanizzare", in collaborazione con le Associazioni di volontariato, i percorsi di cura, i periodi di ricovero e in generale per migliorare il contatto tra utente e struttura.

Essa mira a soddisfare una necessità degli utenti che non sempre sono a conoscenza di quanto l'Istituto può offrire e può mettere a disposizione del paziente.

I contenuti e il linguaggio utilizzati sono scelti per essere adatti ad un pubblico ampio e variegato quindi anche nelle sezioni più propriamente tecnico-scientifiche il linguaggio è chiaro e di facile comprensione.

Considerato l'apprezzamento della rivista e il successo riscontrato, da gennaio 2008 si è deciso di aumentare la tiratura di copie.

La rivista viene curata dal punto di vista grafico e dell'impaginazione da personale interno con competenze grafiche specifiche, che si occupa anche dei contatti la parte tecnica con tipografia; la segreteria di redazione segue, invece, il processo di realizzazione della rivista che comprende l'editing, il coordinamento dei lavori i contatti con i ricercatori e gli esperti che collaborano alla realizzazione del giornale.



BROCHURE IN INGLESE

È stata aggiornata, nel 2008, la brochure a colori in lingua inglese riportante la composizione dell'Istituto e le principali attività cliniche e di ricerca svolte.

**Centro di Riferimento Oncologico (CRO)
National Cancer Institute, Aviano**



Via Franco Gallini, 2
33081 Aviano - Italy
Tel. +39 0434 659111
Fax: +39 0434 652182
www.cro.it

General Manager
Giovanni DEL BEN

Scientific Director
Paolo DE PAOLI

Medical Office Director
Renata DE CANDIDO

Administrative Director
Loretta MENEGOZ



CRO Aviano National Cancer Institute



CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO (CRO) - NATIONAL CANCER INSTITUTE - AVIANO

Via Franco Gallini, 2 - 33081 Aviano - ITALY - Tel. +39 0434 659111 - Fax: +39 0434 652182 - www.cro.it

ASSOCIAZIONI VOLONTARISTICHE

Sino dalla sua apertura il CRO ha instaurato una proficua collaborazione con le Associazioni di volontariato sia di livello nazionale che locale, riconoscendo da subito l'importante ruolo che esse svolgono in parallelo con le attività di cura e assistenza al malato erogate dall'Istituto.

Il CRO e le Associazioni lavorano in sinergia con reciproco beneficio avendo come scopo comune quello di offrire ai pazienti e loro familiari un percorso di cure e assistenza attento alla persona e alla qualità di vita.

Dal 2003 l'Istituto ha un referente che ha la funzione di facilitare i rapporti tra Ente e Associazioni e di coordinare le attività che i volontari svolgono al suo interno. Vengono periodicamente organizzati incontri operativi con i Presidenti delle Associazioni per programmare a cadenza trimestrale le attività, per progettare insieme nuove iniziative, per scambiare opinioni e mettersi a confronto nell'ottica di un costante miglioramento.

I vertici dell'Ente (Direttore Generale, Direttore Scientifico e Direttore Sanitario) incontrano le Associazioni almeno una volta all'anno per uno scambio di vedute e per facilitare eventuali progetti o ascoltare suggerimenti al fine di migliorare la collaborazione.

Tra le Associazioni nazionali che collaborano con il CRO si ricordano: Associazione Italiana Leucemie (**AIL**), Associazione Nazionale Donne Operate al Seno (**ANDOS**), Associazione Nazionale Guariti o Lungoviventi (**ANGOLO**), Associazione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS (**ANLAIDS**), Associazione Italiana per la lotta

contro i Tumori (**LILT**). Le Associazioni di volontariato locale “storiche” che svolgono attività quotidiane di supporto ed intrattenimento dei pazienti ricoverati presso l’Istituto o che sostengono la ricerca sono: Associazione “**GIULIA**”, Associazione “**INSIEME**”, Fondazione **BIASOTTO**. Recentemente si sono aggiunte l’Associazione **AIL di Pramaggiore**, l’Associazione **Luca**, che ha sede a Udine, e l’Associazione “**Federica per la Vita**” con sede a Trieste. Ad esse si aggiunge l’attività gratuita di assistenza ai pazienti per le pratiche previdenziali ed assicurative condotta dal Patronato **INAS**.

Un importante contributo viene dato dalla Associazione “**VIA DI NATALE**” che collabora strettamente con il CRO da più di 20 anni e che ha realizzato e gestisce a titolo del tutto gratuito una struttura di accoglienza per pazienti oncologici e loro familiari e un Hospice situato nelle immediate vicinanze dell’Istituto.

Ricordiamo infine il significativo contributo delle Associazioni dei **Donatori di Sangue** quali: Associazione Volontari Italiani Sangue (**AVIS**) -, Associazione Friulana Donatori di Sangue Sezione di Pordenone e di Udine (**AFDS**), la Croce Rossa Italiana – Comitato di Maniago, il Gruppo Autonomo Donatori di Sangue di Orsago.

Le Associazioni di volontariato con la loro costante presenza e con il loro supporto collaborano con il CRO nel processo di umanizzazione dell’Istituto organizzando attività di svago (teatro, musica, laboratori di attività manuali, ...) e di supporto ai malati ed ai loro familiari durante i periodi di degenza e nei percorsi di cura anche al fine di ammorbidire l’impatto con la malattia.

Le Associazioni interagiscono tra loro in modo armonico e quasi si completano a vicenda. Nel corso degli anni, infatti, esse hanno orientato e diversificato le loro attività così da poter “rispondere” a gran parte delle necessità dei pazienti e loro familiari ed essere un valido sostegno.

Dirigente Amministrativo Bibliotecario:

Dr.ssa I. Truccolo

Assistente Amministrativo:

Sig.ra L. Ciolfi

Coadiutore amministrativo (part-time):

Sig.ra O. Turrin

Aus. Spec. Socio-Assistenziale:

Sig. A. Parro

Personale a contratto della Direzione Scientifica:

Dr.ssa N. Michilin

Referenti Biblioteca Pazienti - Punto Informativo - borsisti:

Dr.ssa F. Zanini, Dr.ssa D. Capone
(part-time con Area Giovani)

Borsisti a progetto:

Dr.ssa E. Giacomello, Dr.ssa M. Florio

Premessa

- I. Parole chiave dell'anno e stato di raggiungimento degli obiettivi fissati per il 2008
- II. Risultati di performance della Biblioteca Scientifica e per i Pazienti
- III. Obiettivi per il 2009

Premessa

Accessibilità dall'esterno, editoria e collaborazioni, riavvio del progetto di sviluppo della banca dati del materiale informativo per i pazienti e del percorso di qualità sono le parole chiave che hanno caratterizzato la parte innovativa della Biblioteca nel 2008. Seguono una breve analisi dei punti citati nell'ambito dello stato di raggiungimento degli obiettivi programmati per il 2008, alcuni dati di performance (confronto negli anni) e gli obiettivi per il 2009.

1. **L'accessibilità dall'esterno delle risorse informative** rese disponibili tramite la biblioteca è un obiettivo perseguito per corrispondere alle esigenze espresse da molti operatori dell'Istituto, ricercatori prima di tutto. Esso è stato raggiunto solo parzialmente nel 2008 grazie al software CLAS (Cilea Library Access Solution) reso disponibile da BiblioSan, il sistema delle biblioteche degli Istituti di Ricerca Biomedica supportato dal Ministero della Salute, di cui il CRO fa parte. L'implementazione di CLAS rende possibile, previa registrazione, l'accesso dall'esterno a circa il 50% delle risorse CRO, vale a dire le preziose risorse BiblioSan. Ciò ha reso evidente da un lato l'utilità del servizio, dall'altro la necessità di estenderlo fino a comprendere l'intero sistema delle risorse CRO affinché sia un servizio effettivamente utile. A tutto il 2008 sono stati abilitati per l'accesso tramite CLAS n. 70 utenti aventi un rapporto lavorativo con il CRO.
2. La pubblicazione del libro dell'Area Giovani del CRO "*Non chiedermi come sto ma dimmi cosa c'è fuori. Testimonianze di giovani malati di tumore*", edito da Mondadori e presentato in anteprima alla manifestazione internazionale *Pordenonelegge.it* nel settembre 2008, è il risultato più eloquente della proficua collaborazione tra la Biblioteca Scientifica e l'Area Giovani-Radioterapia pediatrica, iniziata fin dagli esordi dell'Area Giovani. Tale **attività editoriale**, indicativa di una concezione "proattiva" di una biblioteca aperta al territorio, si inserisce nella tradizione di dare voce alle testimonianze dei pazienti e di pubblicare materiale informativo ad essi destinato in modo particolare. L'impegno della biblioteca in tale attività ha contribuito - e mira sempre più a contribuire (attività di promozione della scrittura, lettura ecc. in collaborazione con la biblioteca civica del Comune di Aviano) - a offrire strumenti, vecchi e nuovi, e spunti per non interrompere la comunicazione dei giovani malati con chi sta fuori della struttura ospedaliera.
3. La banca dati/portale del materiale informativo per i pazienti "**CIGNOweb.it**" è un obiettivo impegnativo di medio-lungo termine che non è stato compiutamente realizzato nel 2008. Ma il **riavvio della progettazione nell'ambito dell'informatica al servizio dell'informazione di qualità ai pazienti** - uno degli ambiti storici del CRO - è già di per sé un fatto importante. Essa avviene all'interno di un progetto, coordinato dall'ISS e supportato da Alleanza Contro il Cancro, volto alla realizzazione di una

rete dei Punti Informativi ai pazienti, denominato “Servizio Nazionale di Accoglienza e Informazione in Oncologia”, da attuarsi in collaborazione con FAVO, la Federazione delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (Programma 1, WP5 del Programma straordinario per l’oncologia 2006). Lo sviluppo del software di CIGNOweb.it avviene in collaborazione con il laboratorio Medinfo dell’Università di Genova. Si differenzia dalla precedente esperienza per: l’attiva precoce collaborazione con FAVO, un’architettura ispirata ai più moderni approcci in campo biblioteconomico, una collaborazione con centri quali l’Istituto Farmacologico “Mario Negri” per la valutazione di qualità del materiale e l’apertura a sviluppi e collaborazioni europee.

4. Nel 2008 si pongono le basi per l’avvio della **certificazione ISO** della Biblioteca, nell’ambito dei servizi della Direzione Scientifica. Tale attività rappresenta un’opportunità per continuare e consolidare un percorso di autovalutazione e miglioramento continuo avviato dalla biblioteca nel 2005 con la partecipazione al Laboratorio Formez.

Si è lavorato alla continuazione dei servizi che rappresentano i punti di forza della Biblioteca avendo cura di mantenere aggiornata la **pagina web della biblioteca**.

Si è riscontrato un maggior utilizzo di NILDE (Network Inter-Library Document Exchange) il sistema che permette alle biblioteche di richiedere e fornire documenti in maniera reciproca. NILDE è messo a disposizione da BiblioSan e poggia sul catalogo nazionale dei periodici **ACNP**, cui anche il CRO aderisce, ma il suo utilizzo può e deve aumentare.

Nel corso dell’anno è apparso evidente lo **scarso apprezzamento del BLOG** della biblioteca, attivato nel febbraio 2007 in Intranet, quale strumento per migliorare la comunicazione con gli utenti, reali e potenziali. Molto più gradito è apparso obiettivamente il tradizionale ricorso all’assistenza del personale della biblioteca. Sarà comunque necessario lavorare ad altri strumenti di comunicazione agli utenti che si affianchino ai tradizionali.

Si è consolidata la stretta collaborazione della biblioteca - sia scientifica che per i pazienti - in:

- a) **Area Giovani**, collaborando alle attività di carattere socioculturale volte a mantenere i rapporti dei pazienti adolescenti e giovani adulti con il mondo di provenienza e a rendere meno “grigia” la permanenza in ospedale.
- b) Centro di Informazioni sul Farmaco di Area Vasta (**CIFAV**), organizzato dal CRO in collaborazione con l’Ordine dei Farmacisti della provincia di Pordenone, collaborando all’organizzazione e alla formazione del personale.
- c) **CROnews**, il periodico d’informazioni del CRO.

Continua ad essere molto apprezzato il supporto grafico specializzato alla pubblicazione di lavori scientifici, preparazione di comunicazioni e poster per corsi e convegni, opuscoli di carattere divulgativo, depliant e brochures.

II) Risultati di Performance: la biblioteca in cifre

Tab.1 Risorse Informative della Biblioteca: confronto a 5 anni

Tipologia Risorse/Attività	Aspetti degli indicatori	2008	2007	2006	2005	2004
1) Periodici in abbonamento	a) Print only	72	70	70	160	230
	b) Online	3440*	3400	2500	2500	2600
2) Document delivery (Richiesta e spedizione di articoli)	a) Art. richiesti a est.	387**	569	620	350	672
	b) Art. spediti a est.	944	1196	1139	1133	1341

3) Libri, Testi per specialisti e per pazienti/ cittadini* (*i dati 2007 sono riferiti ai libri catalogati e quindi consultabili tramite SBN)	a) Biomedici	406	939	3470	3417	3372
	b) Infermieristici	120	132	321	438	426
	c) Tecnico-amm.vi	239	106	292	272	265
	d) Per pazienti e citt.	223	171	1508	1303	1053
	e) Di svago per tutti	3700	1924	4564	3217	2834
	f) Area Giovani	1733	1464			
4) Banche dati (non gratuite)	a) biomediche	16	12	8	8	3
	b) infermieristiche	1	1	1	1	1
	c) giuridico-tecniche	9	9	9	9	5

* in realtà il numero di titoli accessibili fulltext online dall'OPAC della biblioteca è quasi doppio in virtù dei titoli resi disponibili tramite i "pacchetti" di riviste acquisiti tramite BiblioSan

** la tipologia delle riviste in abbonamento ha permesso negli anni di ridurre sempre di più la quantità di articoli scientifici da richiedere a biblioteche esterne.

Osservatorio "Biblioteca per i Pazienti": 3 punti salienti

Durante l'anno 2008, entrambe le dimensioni del progetto - il Punto di Informazione Oncologica e il Bibliobus, circa 5.000 libri di svago disponibili e catalogati - sono state garantite e 3 sono state le iniziative che hanno visto la luce:

- riattivazione, in un migliore spazio, del secondo Punto Informativo** presso gli ambulatori del Day Hospital
- implementazione del database di rilevazione delle richieste di informazione dei pazienti SIRIO/SICOP**
- mostra su "I bambini terribili"**, organizzata nell'ottobre 2008 nello spazio espositivo dell'Istituto nell'ambito della campagna nazionale "Pianeta Libro" cui si partecipa dal 2006. **Serie di n. 4 incontri alla popolazione di cui uno organizzato al CRO con il duo cabarettistico "I Papu"**. Si tratta di iniziative organizzate e gestite in collaborazione con la Biblioteca Civica del Comune di Aviano nell'ambito della convenzione.

III. Obiettivi per il 2009

Alcuni obiettivi rappresentano una novità mentre, per la maggior parte, si tratta di proseguire obiettivi di medio-lungo termine già avviati:

- Lancio della prima release di CIGNOweb.it e convegno nell'ambito del venticinquennale del CRO e implementazione continua del database, valutazione di qualità inclusa;
- Implementazione del software *Linksource* per la fruizione del testo completo degli articoli effettivamente accessibili da tutte le banche dati possedute;
- Accesso da remoto a tutte le risorse elettroniche a testo completo per gli utenti CRO abilitati;
- Rafforzamento delle collaborazioni interistituzionali, in particolare con il Centro Studi Cure Palliative "Via di Natale" e le biblioteche della regione FVG, nazionali e internazionali;
- Pubblicazione guide/opuscoli informativi per i pazienti su argomenti di interesse: collana CROinforma;
- Realizzazione indagine di soddisfazione fra gli utenti della biblioteca per i pazienti;
- Avvio attività di promozione e animazione della lettura in collaborazione con Ass. di Volontariato e Biblioteca Civica di Aviano;
- Realizzazione libro dedicato agli anziani in collaborazione con l'ambulatorio onco-geriatrico e la Biblioteca civica di Aviano;
- Indicizzazione di CROnews e implementazione di Dspace/ISS;
- Certificazione ISO nell'ambito dei servizi della Direzione Scientifica.

Membership Biblioteca

- Associazione Italiana Biblioteche (AIB).
- Gruppo Italiano Documentalisti Industria Farmaceutica, Ricerca Biomedica (GIDIF-RBM).
- European Association Health Information Libraries (Council dell'EAHIL); Gruppo Cochrane Italiano, AREAS; BDS (Bibliotecari Documentalisti in Sanità).

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Biblioteca Scientifica

- Truccolo I., Ricci R., Mestroni E., Michilin N., Ciolfi L., De Paoli P. Towards DARIOplus, nowadays CIGNOweb, the “second life” of the Italian Database of Information Resources in Oncology and allied sciences for patients and citizens. 11th European Conference of Medical and Health Libraries: Towards a New Information Space-Innovations and Renovations, Helsinki, Finland, 23-28 Giugno, 2008. Abstract 2008, <<http://172.17.177.14/fulltext/2008/DSC500.pdf>>
- Non chiedermi come sto ma dimmi cosa c'è fuori : testimonianze di giovani malati di tumore / testi scritti dai ragazzi in cura presso l'Area Giovani del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano ; responsabili del progetto Maurizio Mascarin e Ivana Truccolo ; foto di Attilio Rossetti ; disegni di Ugo Furlan ; progetto editoriale a cura di K. Bianchet, E. Giacomello, M. Mascarin, N. Michilin, I. Truccolo, M. Venturelli. - Milano: Mondadori Electa; Aviano: Centro di Riferimento Oncologico, ©2008
- Mascarin M., Spina M., Chimienti E., Bianchet K., Birri S., Byther E., Gigante M., Lombardi D., Michieli M., Scalone S., Truccolo I., Annunziata M. A., Trovò M. G., Veronesi A., Tirelli U. “Youth area project”: a dedicated unit at Aviano cancer center for teenagers and young adult with cancer. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. Ann Oncol 2008, (supp 9): Session P: organization and pharmacoeconomic aspects, patient care and elderly – IX, 129. <http://172.17.177.14/fulltext/2008/comunicazioni/sessionP_AnnOncol_sup9_Verona.pdf>
- Truccolo I. I portali per i pazienti nelle reti IRCCS: CIGNOweb. WorkShop Bibliosan 2008: Le attività nelle Biblioteche del Sistema Bibliosan, Roma, 3 Dicembre, 2008.
- Truccolo I. Il Codice deontologico del Referente per il Servizio informativo ai pazienti: spunti da Caphis. Corso di Formazione per Volontari dei Punti di Accoglienza e Informazione in Oncologia - Programma 1-WP5, Roma, 11-13 Dicembre, 2008. Volume degli atti 2008

Epidemiologia

Personale clinico-scientifico:



Dirigenti medici:

Dirigenti biologi e statistici:

Contrattisti:

Borsisti:

Dr. D. Serraino

Dr. E. Bidoli, Dr. L. Dal Maso, Dr. J. Polesel,
Dr. R. Talamini

Dr.ssa A. Zucchetto

Dr. A. De Paoli, Dr. M. Lise

Articolazioni e funzioni clinico-scientifiche

La prevenzione primaria e secondaria dei tumori ed il supporto epidemiologico alla ricerca clinica rappresentano gli obiettivi generali della S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica, in cui è inserita la S.O.S. Epidemiologia Clinica e Valutativa. L'attività scientifica della S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica viene svolta attraverso la conduzione di studi eziologici (caso-controllo, coorte), descrittivi (direzione scientifica e analisi dati di incidenza del Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia) e di epidemiologia clinica. L'attività di ricerca si articola in cinque aree, facenti capo alla linea di ricerca istituzionale 2 e alle linee 3 e 5.

Tecnologie/apparecchiature possedute

Server per la gestione interna di una rete di 18 PC Desktop;

Software per collegamento a INSIEL per la gestione del Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia;

Software dedicati all'analisi statistica: SAS, SPSS, STATA.

Attività scientifica svolta nel 2008

Studi di epidemiologia analitica sulla relazione tra tumori, stili di vita, esposizioni ambientali e suscettibilità genetica

Uno studio condotto su 767 pazienti con carcinoma del rene (RCC) e 1534 controlli ha evidenziato un aumento di rischio di circa 2 volte per consumi elevati di amidi (odds ratio, OR=1,9; 95% intervallo di confidenza – IC 95%: 1,4-2,6). Viceversa, si è stata osservata una diminuzione del rischio per consumi elevati di grassi vegetali (OR=0,6; 95% IC: 0,5-0,8), grassi non saturi (OR=0,5; 95% IC: 0,4-0,7) e poli-insaturi (OR=0,5; 95% IC: 0,4-0,7). Queste associazioni permanevano statisticamente significative anche all'analisi multivariata.

Informazioni sulle abitudini alimentari sono state anche raccolte su 454 donne con cancro dell'endometrio e 908 donne non affette da tumore. Lo studio ha evidenziato un aumento di rischio di carcinoma dell'endometrio per elevati introiti calorici (OR=1,7; 95% IC: 1,1-2,5) e di colesterolo (OR=2,1; 95% IC: 1,4-3,2). Solo una debole associazione è stata osservata con gli acidi grassi saturi (OR=1,3; 95% IC: 0,9-2,0) e nessuna associazione è emersa per il consumo di proteine, amidi e grassi totali.

Uno studio condotto su 989 donne con cancro della mammella e 1350 donne non affette da tumore ha valutato la relazione tra consumo di alcol e rischio di tumore della mammella in relazione ai recettori per estrogeni (ER) e progesterone (PR). Il consumo di alcol è risultato associato con il rischio di tumore ER+ (OR=2,2 per

≥14 g/die di alcol verso nessun consumo). Viceversa, per i tumori ER- non è emersa alcuna associazione, e i risultati di questo studio hanno confermato l'ipotesi che l'alcol sia strettamente associato al solo carcinoma mammario ER+.

Effetto dose-risposta per consumo di alcool e tabacco e rischio di tumore delle vie aero-digestive superiori (VADS: cavo orale, faringe, laringe ed esofago). Usando dati derivanti da una serie di studi caso-controllo condotti in Italia e Svizzera fino al 2000 (in totale, 1820 casi e 4822 controlli) è stato calcolato il rischio per unità d'incremento dell'esposizione attraverso i modelli spline di regressione logistica. Rispetto ai non bevitori, il rischio di tumore delle VADS cresceva all'aumentare della quantità di etanolo, raggiungendo un plateau a circa 150g/die (approssimativamente 1,5 litri di vino/die). La curva non evidenziava un eccesso di rischio per consumi inferiori a 39g/die (circa 3 bicchieri/die di vino), suggerendo un possibile effetto soglia. Per il fumo, il rischio di tumore delle VADS cresceva rapidamente e costantemente all'aumentare del numero di sigarette/die fumate. Questa osservazione evidenziava che, rispetto ai non fumatori, l'eccesso di rischio fosse significativo a partire da 1 sigaretta/die e raddoppiasse a 3 sigarette/die.

Impatto degli stili di vita sulla sopravvivenza delle persone con tumore: studio longitudinale nel Nord Italia

Integrando le informazioni tratte dagli studi caso-controllo con dati clinici e di laboratorio, è stato quantificato l'impatto prognostico di varie caratteristiche personali, abitudini di vita e storia clinica di 1460 donne con carcinoma della mammella. Attraverso un follow-up della durata mediana di 12.6 anni, sono state registrate 503 morti: di queste, 398 sono state specificamente attribuite al tumore della mammella. Le donne obese avevano un rischio di morte aumentato di 1.4 volte rispetto alle donne normopeso. Un elevato rischio di morte è anche emerso per le fumatrici, mentre un basso consumo di frutta e verdura (<4 porzioni al giorno vs ≥6) è risultato associato ad un rischio di morte più elevato di 1.3 volte). Nessuna associazione significativa con la sopravvivenza era emersa per altri importanti fattori comportamentali, uso di ormoni esogeni o familiarità.

Tumori associati ad agenti infettivi in gruppi di popolazioni immunocompetenti ed in persone sottoposte a trapianto d'organo.

Nel 2008, sono stati prodotti alcuni ulteriori risultati relativi ai due filoni che caratterizzano i nostri studi sulla relazione tra agenti infettivi e tumori, cioè: 1) indagini volte a definire la diffusione di virus oncogeni in gruppi di popolazione generale; e 2) studi condotti in gruppi di popolazione con deficit acquisiti del sistema immunitario.

Relativamente al primo punto, sono stati pubblicati i dati relativi alla diffusione ed ai fattori di rischio per l'infezione da HCV nella popolazione generale della provincia di Napoli- sede del registro tumori della regione Campania (RTC) ed area ad alto rischio per carcinoma del fegato. Lo studio si proponeva di descrivere l'incidenza dell'epatocarcinoma, di stimare la prevalenza e identificare i fattori di rischio per la trasmissione di HCV e costituire una coorte di persone infette.

336 persone su 4.496 esaminate sono risultate positive al test anti-HCV (7,5%). Di queste, 247 (5,5%) erano positive anche per HCV-RNA. L'età avanzata era associata con una prevalenza maggiore d'infezione da HCV, fino a 23,2% per la classe d'età ≥65 anni. Il rischio di HCV-positività era due volte maggiore nelle persone che riportavano la convivenza (relazioni sessuali comprese) con persone HCV infette (95% CI:1,5-2,9), e 3 volte più elevato (95% CI:1,9-5,1) in quelle che riportavano rapporti sessuali con partner HCV infetti. Sono stati notati rischi elevati per HCV associati a storia di trasfusione di sangue – in particolare per quelle ricevute prima del 1993 (OR=3,5) – o alle terapie odontoiatriche (OR=1,4; 95% CI: 1,1-1,8). I risultati definitivi dello studio hanno quindi messo in luce il ruolo dell'infezione da HCV nella diffusione dell'epatocarcinoma nella provincia di Napoli, ed i risultati ottenuti possono essere trasferiti in azioni di programmazione sanitaria – p.es., quantificazione dei bisogni di terapia profilattica in persone eleggibili.

Relative al ruolo dei virus oncogeni sullo sviluppo di tumori in persone sottoposte a trapianto di rene, è stata condotta un'indagine su 2120 trapiantati di rene tra il 1970 ed il 2006 all'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano ed al Policlinico "A. Gemelli" di Roma. Tra le 121 nuove diagnosi tumorali identificate nel post trapianto, 27 erano SK, 18 LNH, 2 tumori linfomatopoietici e 74 tumori solidi con aumenti statisticamente significativi di rischio per il SK (82,4 volte), il LNH (6,4), i tumori del rene (4,9) e del fegato (3,1). I risultati di

quest'analisi hanno confermato che i trapiantati di rene sono ad elevato rischio neoplastico soprattutto per quei tipi di tumore fortemente legati con infezioni virali, in modo molto simile a quanto osservabile nei pazienti HIV-positivi.

Registrazione e descrizione della distribuzione dei tumori a fini preventivi nel Friuli Venezia Giulia.

In base ai dati raccolti dal registro tumori nel 2008, sono circa 8400 le nuove diagnosi tumorali (esclusi i tumori della pelle non melanoma) fatte nel 2004-2005. La vasta maggioranza delle diagnosi avviene in persone di 65 o più anni (68.7% negli uomini; 63.6% nelle donne). I tassi d'incidenza indicavano che, negli uomini, i tumori più frequenti sono quelli della prostata (185 casi/105), del colon-retto (108/105), del polmone (105/105) e della vescica (70/105). Nelle donne, il carcinoma della mammella è risultato il più frequente (187 casi/105), seguito da colon-retto (78 /105), polmone (39 /105) e stomaco (29 /105). L'analisi temporale ha mostrato, negli uomini, la diminuzione dell'incidenza del cancro del polmone e di alcuni altri tumori associati al fumo di sigarette e all'abuso di bevande alcoliche, un dato positivo per la popolazione del Friuli Venezia Giulia. Al contrario, rimane preoccupante, nelle donne, l'aumento dei tumori associati al fumo di sigarette ed all'eccesso di consumo di bevande alcoliche.

Epidemiologia dell'AIDS e dei tumori associati all'infezione da HIV

In quest'ambito, una peculiare attività di ricerca condotta nel 2008 è consistita nel valutare la sopravvivenza dei casi Italiani di AIDS. In particolare, con questo studio epidemiologico si intendeva fornire stime aggiornate della sopravvivenza delle persone con AIDS (PCA) in Italia ed individuare fattori prognostici tra quelli rilevati alla diagnosi di AIDS. A tal scopo è stato condotto uno studio di popolazione longitudinale, avente come oggetto 9.662 PCA diagnosticate in Italia nel periodo 1999-2005. Lo stato in vita delle PCA è stato aggiornato al 2006, attraverso una procedura di record-linkage con i dati italiani di mortalità ottenuti dall'ISTAT.

La sopravvivenza delle PCA è risultata dell'80,6% ad 1 anno, del 75,3% a 2 anni e del 66,6% a 5 anni dalla diagnosi di AIDS. Rischi di morte significativamente elevati sono emersi per le PCA con età più avanzata, minor anni d'istruzione, ed un minor numero di cellule CD4+ alla diagnosi di AIDS. Tra le malattie definitorie di AIDS, i linfomi non-Hodgkin risultavano il peggiore fattore prognostico, in particolare per quanto riguarda il linfoma primitivo cerebrale.

I risultati di questo studio hanno documentato l'ulteriore aumento di sopravvivenza dopo la diagnosi di AIDS, nell'era delle HAART, e hanno confermato il persistere di una peggior prognosi per i tossicodipendenti e le PCA con linfomi non-Hodgkin.

Nel 2008, sono stati completati anche 2 studi relativi ai determinanti dell'incidenza di sarcomi di Kaposi (SK) ed epatocarcinomi in era HAART, utilizzando i dati della coorte HIV e dei registri tumori presenti in Svizzera. Lo studio sui SK ha mostrato una riduzione di oltre il 90% del rischio di sviluppare un SK già dopo pochi mesi di uso dell'HAART che persisteva fino a 10 anni dopo l'inizio delle terapie. Lo studio sui determinanti dei tumori del fegato ha mostrato che l'uso di HAART non è associato al rischio di sviluppare tumori del fegato. Il rischio di questo tumore nei soggetti con HIV ha mostrato un'associazione con un basso numero di cellule CD4, in particolare negli individui coinfecti con il virus dell'epatite B (HBV).

Risultati più rilevanti

- I risultati degli studi caso-controllo sulla relazione tra abitudini dietetiche, attività fisica e rischi per vari tipi di tumore hanno contribuito a meglio definire stili di vita utili alla prevenzione. Per quanto riguarda il tumore della mammella, i risultati delle indagini caso-controllo hanno supportato l'ipotesi che l'alcol è più strettamente associato ad un aumento di rischio per le neoplasie con recettori estrogeni positivi (ER+).
- La quantificazione dell'impatto dei tumori associati ad infezioni virali nelle persone sottoposte a trapianto d'organo costituisce un risultato originale nel panorama nazionale e del Sud Europa. Questi risultati indicano che il grado di immunodepressione è uno tra i più importanti fattori di rischio e che la prevenzione di tali tumori necessita di una integrazione di varie componenti.
- La stima della sopravvivenza nelle persone con AIDS in Italia ha colmato una grossa lacuna conoscitiva, data la difficoltà di condurre questi studi a livello di popolazione. I nostri risultati hanno anche confermato

il ruolo negativo svolto dai tumori sulla sopravvivenza delle persone con AIDS e la necessità di mantenere alta l'attenzione in tale settore della ricerca biomedica.

Progettualità interna

Nel 2009, la S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica intende ampliare la propria area di indagine alla ricerca genetica ed ai temi ambientali. A questo fine, sarà ulteriormente rafforzata la partecipazione a gruppi di lavoro regionali – in primis l'Osservatorio Epidemiologico Regionale. Con la chiusura dei dati d'incidenza dei tumori per il biennio 2006-2007, si procederà all'analisi statistica dei dati del registro tumori finalizzata a valutare fini differenze geografiche nella distribuzione dei tumori usando strumenti innovativi quali quelli messi a disposizione dalla tecnologia per la geo-referenziazione.

Contributo della S.O.C. per il 2009 alle varie linee di ricerca corrente

Il contributo della S.O.C. di Epidemiologia e Biostatistica alle altre quattro linee di ricerca corrente dell'IRCCS CRO può essere così sintetizzato:

- Partecipazione al disegno dello studio, all'organizzazione, alla raccolta dati ed alla loro analisi statistica (linea 1, 3, 5);
- Attivazione di nuovi studi multicentrici (linea 3 e 5);
- Stoccaggio materiale biologico da studi facenti parte alla linea 2 ma potenzialmente utile alle ricerche riconducibili alla linea 5.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco C, Vercelli M, Falcini F, Franceschi S. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer* 2008, 123: 2188-2194.I.F.: 04.555
- Fusco M, Girardi E, Piselli P, Palombino R, Polesel J, Maione C, Scognamiglio P, Pisanti FA, Solmone MC, Di Cicco P, Ippolito G, Franceschi S, Serraino D. Epidemiology of viral hepatitis infections in an area of southern Italy with high incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer* 2008, 44: 847-853.I.F.: 04.454
- Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bouchardy C, Furrer H, Hasse B, Levi F, Probst-Hensch N, Schmid P, Franceschi S, and the Swiss HIV Cohort Study. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008, 22: 301-306.I.F.: 05.842
- Talamini R, Polesel J, Spina M, Chimienti E, Serraino D, Zucchetto A, Zanet E, Franceschi S, Tirelli U. The impact of tobacco smoking and alcohol drinking on survival of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer* 2008, 122: 1624-1629.I.F.: 04.555
- Zucchetto A, Talamini R, Dal Maso L, Negri E, Polesel J, Ramazzotti V, Montella M, Canzonienri V, Serraino D, La Vecchia C, Franceschi S. Reproductive, menstrual, and other hormone-related factors and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 2008, 123: 2213-2216.I.F.: 04.555

STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE EPIDEMIOLOGIA CLINICA E VALUTATIVA

Dirigente biologo responsabile: Dr. R. Talamini

Articolazione e funzioni

La S.O.S. di Epidemiologia Clinica e Valutativa garantisce l'attività di supporto di metodologia epidemiologica e biostatistica per la preparazione di protocolli di ricerca clinica, l'analisi statistica dei dati e la valutazione dei risultati per gli studi clinici controllati e gli studi clinici osservazionali condotti nell'IRCCS CRO di Aviano e nei centri di ricerche nazionali e internazionali collegati.

Attività clinico scientifica svolta nel 2008

Efficacia e tossicità di un nuovo regime terapeutico FOLFOX2 (oxaliplatino, leucovorin e 5-Fluoro Uracile) usato nel trattamento di pazienti (anziani e no) con metastasi da tumore del colon retto. Si è trattato di uno studio prospettico di fase II, in cui sono stati arruolati consecutivamente 78 pazienti: 58 pazienti definiti non anziani (età <70 anni) e 20 pazienti anziani (età ≥70 anni). Nel gruppo dei pazienti anziani vi erano più uomini in confronto al gruppo dei non anziani (80% vs. 52% rispettivamente). L'età media degli anziani era di 73 anni contro i 61 anni dei non anziani. Nessuna differenza significativa è stata osservata nei due gruppi per quanto riguarda la tossicità sia ematologica che non ematologica. Confrontando il gruppo degli anziani con i non anziani, nessuna differenza significativa è stata trovata anche nella percentuale di risposta, nel tempo di progressione (5.9 vs. 6.0 mesi) o nella mediana di sopravvivenza (20.9 vs. 21.8 mesi). Il regime di FOLFOX2 si è dimostrato equamente fattibile, efficace e con aumento della sopravvivenza sia nel gruppo dei pazienti anziani che non anziani.

Studio sulla percezione dei parenti (caregivers) circa il bisogno d'informazione, al momento della diagnosi, da parte del loro parente anziano affetto da tumore. Uno stesso questionario è stato distribuito a 112 pazienti (età media 72 anni) e a 112 "caregivers" (età media 54 anni). I pazienti arruolati erano soprattutto affetti da tumori genitourinari (27%) o tumori della mammella e ginecologici (25%). I "caregivers" erano soprattutto donne (71%), figlie/figli (45%) e/o partners (41%). I risultati dello studio hanno mostrato che i "caregivers" hanno una percezione erronea del bisogno di informazione del loro assistito, e che il medico oncologo non può considerare il "caregiver" come il migliore interlocutore quando il paziente è anziano. Lo studio ha messo in evidenza il bisogno di un intervento formativo per migliorare la comunicazione tra medico-paziente e medico-caregiver nei pazienti oncologici anziani.

Risultati più rilevanti

I contributi più significativi derivanti dalla attività della S.O.S. Epidemiologia Clinica e Valutativa riguardano l'apporto metodologico svolto per la corretta applicazione dei metodi epidemiologici e statistici nella conduzione di studi clinico-terapeutici. Come riportato nella sezione precedente, il regime di FOLFOX2 si è dimostrato equamente fattibile, efficace e con aumento della sopravvivenza sia nel gruppo dei pazienti anziani che non anziani. Mentre lo studio sulla percezione dei parenti (caregivers) dei pazienti affetti da cancro ha messo in evidenza il bisogno di un intervento formativo per migliorare la comunicazione tra medico-paziente e medico-caregiver nei pazienti oncologici anziani.

Progettualità interna

Il contributo metodologico per una corretta conduzione degli studi clinici continuerà a rappresentare la principale attività di questa S.O.S.

Contributo progettuale 2009 alle varie linee di ricerca corrente

Il disegno, l'organizzazione della raccolta dati (inclusa la creazione di appositi programmi automatici di archiviazione dati) e l'analisi statistica degli studi inclusi nelle linee di ricerca n° 3 e n° 5 rappresenteranno il principale contributo di questa S.O.S. alle attività clinico scientifiche istituzionali.

ATTIVITÀ DELLA
DIREZIONE SANITARIA

Direttore Sanitario: **Dr.ssa Renata De Candido**



tel. 0434 659432

e-mail: dirsan@cro.it

Personale clinico-scientifico:

Dirigenti Medici

Dr. R. Collazzo

Personale della Segreteria:

Assistente Amministrativo:

Sig.ra L. Menegoz

Coadiutore Amministrativo:

Sig.ra A. De Biasio

Operatore Tecnico per la Ricerca:

Sig.ra S. Cimolai

Sig.ra L. Panont

Nell'anno 2008 si è pienamente attuata e consolidata l'organizzazione della direzione strategica del CRO, secondo quanto previsto per gli IRCCS dalle vigenti normative nazionali e regionali.

Il direttore sanitario svolge il proprio ruolo e sviluppa le competenze tenendo conto delle peculiarità di un IRCCS oncologico, perseguendo l'integrazione tra le esigenze assistenziali, di formazione e di ricerca, ponendo sempre come priorità l'interesse degli utenti e dei cittadini, unito all'attenzione per il benessere dei lavoratori. Con questo obiettivo sono state promosse varie iniziative nell'ambito del progetto Health Promoting Hospital, di cui si relaziona dettagliatamente in apposito capitolo nelle pagine seguenti.

Nel corso del 2008 si è dato impulso particolare alle espressioni di partecipazione del personale dell'Istituto. In attuazione dell'Atto aziendale, la direzione sanitaria ha curato le procedure e l'organizzazione delle elezioni del Consiglio dei sanitari e ne ha steso il regolamento di funzionamento. Il Consiglio dei sanitari è stato convocato cinque volte ed ha trattato numerosi argomenti, esprimendo qualificati pareri su problematiche di carattere organizzativo, logistico, assistenziale.

Nell'ottica di una visione unitaria del percorso dell'utente all'interno del CRO, improntata all'efficienza del servizio e all'eliminazione dei passaggi ripetuti, per una "presa in carico" globale in cui non si percepiscano scollamenti tra momenti amministrativi e sanitari, sono passati sotto la competenza della direzione sanitaria gli uffici amministrativi che svolgono attività centralizzate di prenotazione, cassa e spedalità. Ciò rappresenta il primo passaggio verso il decentramento di tali funzioni, con l'obiettivo di portare i servizi all'utente ed evitare inutili percorsi e disagi. Quando saranno completamente funzionanti le relative procedure informatiche nelle unità operative, sarà possibile effettuare queste attività amministrative nelle sedi di erogazione dei servizi sanitari.

Dopo la stipula del contratto con Accreditation Canada, formalizzato con delibera n°171 del 3 luglio 2008, si è dato concreto avvio al percorso di accreditamento all'eccellenza del CRO. Tutto il personale della direzione sanitaria è fortemente impegnato nel conseguire tale obiettivo. In collaborazione con l'Ufficio Qualità e Accreditamento sono stati individuati e nominati i team per l'autovalutazione (vedi capitolo specifico alle pagine seguenti). Il direttore sanitario è leader del team "Leadership e partnership", mentre il personale amministrativo, oltre ad entrare nella composizione dei team "Risorse umane", "Gestione dell'Ambiente" e "Informazione", fornisce supporto esterno a tutti i gruppi di lavoro.

L'avvio dei lavori di ampliamento e messa a norma impiantistica ed antisismica dell'Istituto ha comportato un considerevole impegno della direzione sanitaria per fornire pareri di carattere organizzativo ed igienico-sanitario e per risolvere contingenti problematiche logistiche.

Notevole impegno per la direzione sanitaria e per gli uffici afferenti ha comportato anche supportare

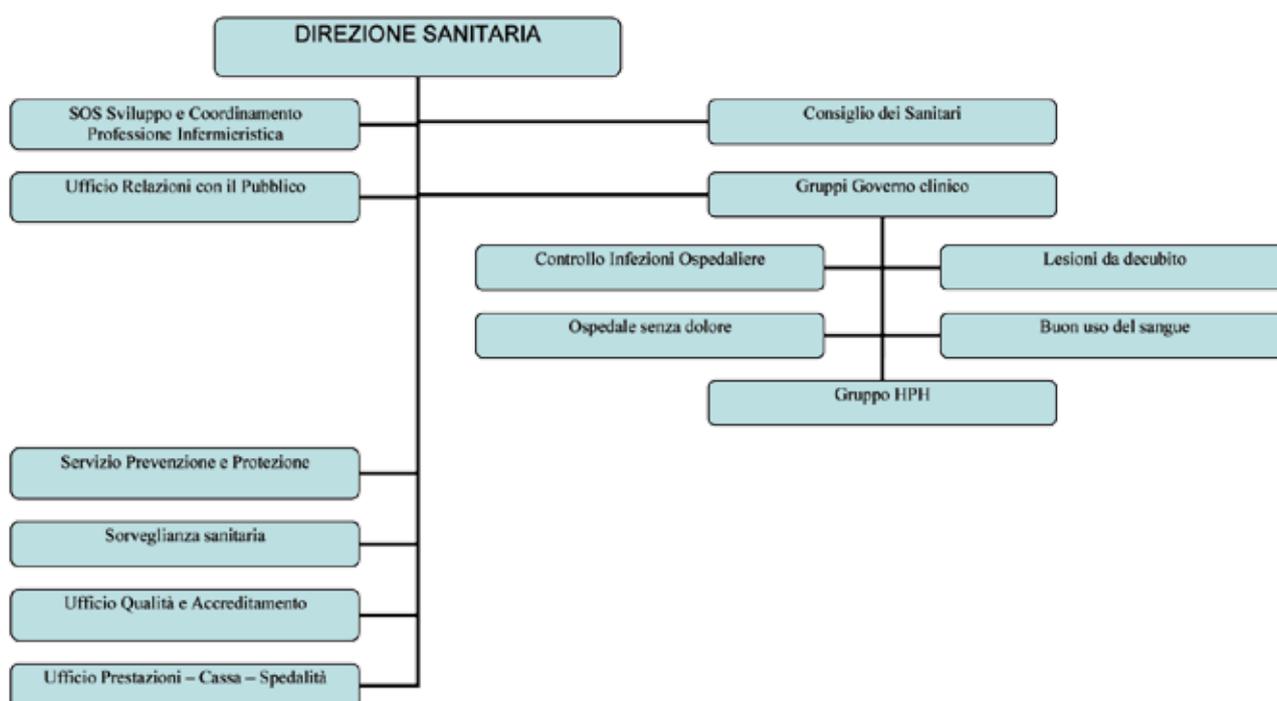
l'introduzione di nuove procedure informatiche, quali il "cup web" e l'anagrafica unica regionale. Per queste procedure il CRO è stato individuato come sito pilota di introduzione delle stesse, ha svolto una funzione di sperimentazione dell'applicazione pratica e contribuito alla loro messa a punto.

Nell'ambito della promozione della cultura della sicurezza nell'istituto, intesa come creazione di un ambiente in cui tutti si sentano responsabili della sicurezza delle cure e si sentano incentivati a segnalare le situazioni di pericolo e a porvi rimedio, è stato organizzato il convegno: "Sicurezza del volo, sicurezza della cura: il CRO incontra l'aeronautica militare – Aviano, 4 giugno 2008".

Nel capitolo "Qualità ed Accredimento" viene descritta la struttura organizzativa del sistema di gestione sicurezza dell'Istituto.

Organigramma della Direzione Sanitaria

Segreteria della Direzione Sanitaria



La segreteria collabora ed assiste il Direttore sanitario in tutte le sue attività e affianca, su mandato del Direttore, gli altri servizi ed uffici della Direzione, in particolare l'URP.

Oltre alla specifica attività svolge anche compiti di supporto amministrativo gestionale, dell'organizzazione complessiva dell'Istituto (gestione della reperibilità del personale sanitario, gestione dei turni di guardia medica, tenuta delle pratiche amministrative del personale esposto alle radiazioni ionizzanti, registrazione e controllo delle assenze del personale dell'area sanitaria con gestione delle visite fiscali, gestione procedure per le autorizzazioni alla frequenza dei volontari, tirocinanti, stagisti e rilascio dei relativi certificati, certificazioni riguardanti gli ammalati assistiti nell'Istituto, registrazione su supporto informatico dei dati relativi ai progetti aziendali e regionali, gestione alloggi per personale presso la "Casa Via di Natale", gestione per la parte di competenza delle pratiche dell'attività libero professionale.

La segreteria ha razionalizzato e ottimizzato le funzioni ad essa assegnate perseguendo soprattutto interventi di integrazione tra le varie componenti di Istituto.

La Direzione Sanitaria fornisce supporto alle unità operative per la compilazione della SDO (ai fini dell'attribuzione dei DRG con attività di verifica, aggiornamento del sistema di pagamento), coordina l'attività di monitoraggio e di verifica dell'appropriatezza delle prestazioni sanitarie in regime di degenza ordinaria e di Day Hospital, fornisce supporto alla produzione di manuali di buona prassi operativa, supporta le altre strutture operative nella gestione delle liste di attesa e nella verifica del raggiungimento degli obiettivi sanitari ed economici dell'Istituto.

Archivio e documentazione sanitaria

L'archivio anche nell'anno 2008 ha svolto le consuete funzioni relative alla gestione della Cartella clinica integrata (inserimento risposte esami, consegna e ritiro alle unità operative per attività assistenziali, messa a disposizione per attività di ricerca, ecc). Nel 2008 sono state rilasciate 1096 copie di cartella clinica.

Il tempo massimo di attesa per la consegna è di 15 giorni. In casi particolari il rilascio della copia autenticata avviene nella stessa giornata o nella giornata successiva alla richiesta.

SOS SVILUPPO E COORDINAMENTO DELLA PROFESSIONE INFERMIERISTICA

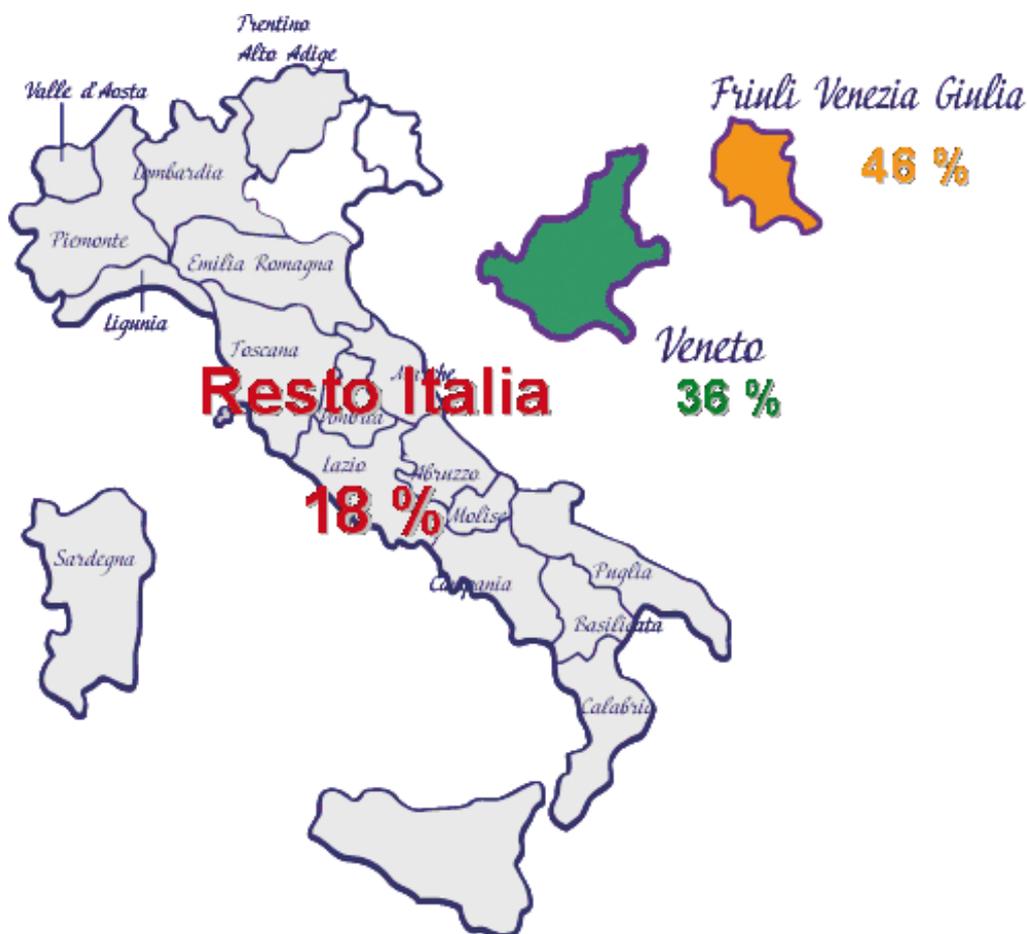
Dirigente: Dr. R. Biancat

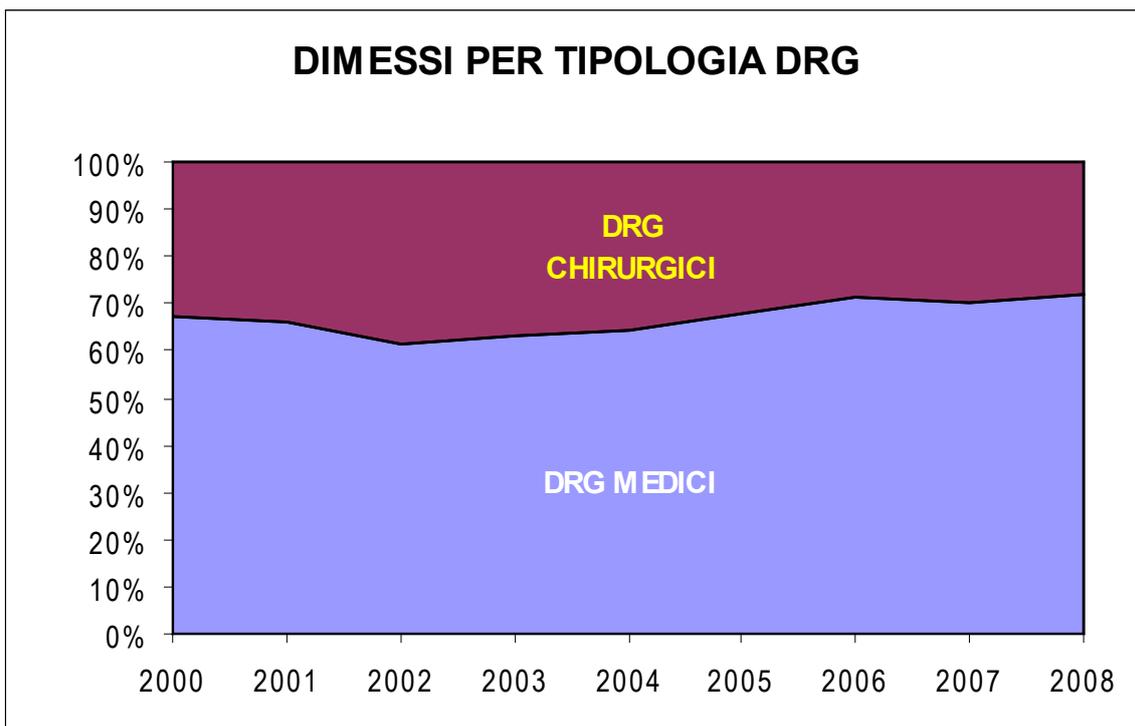
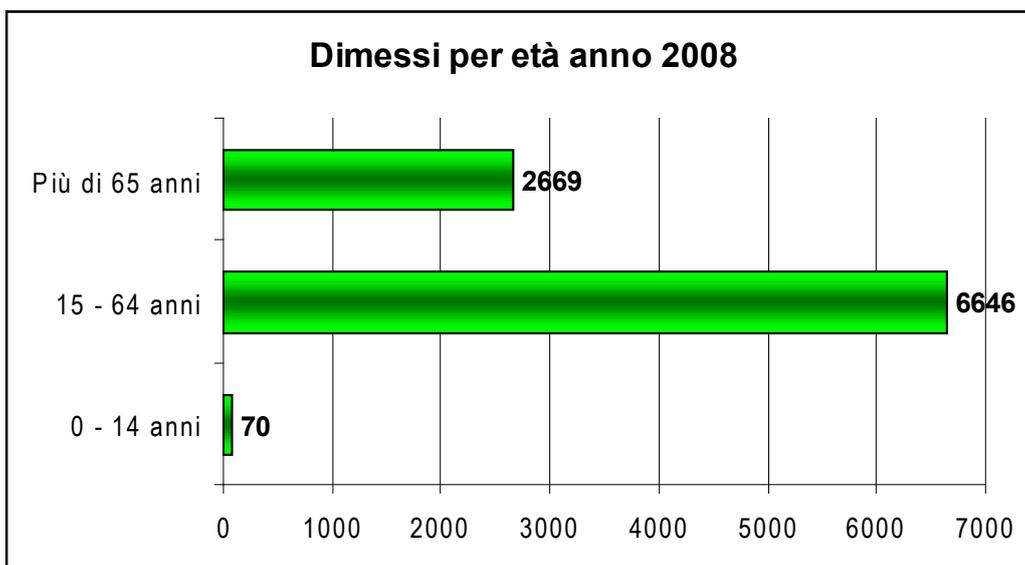
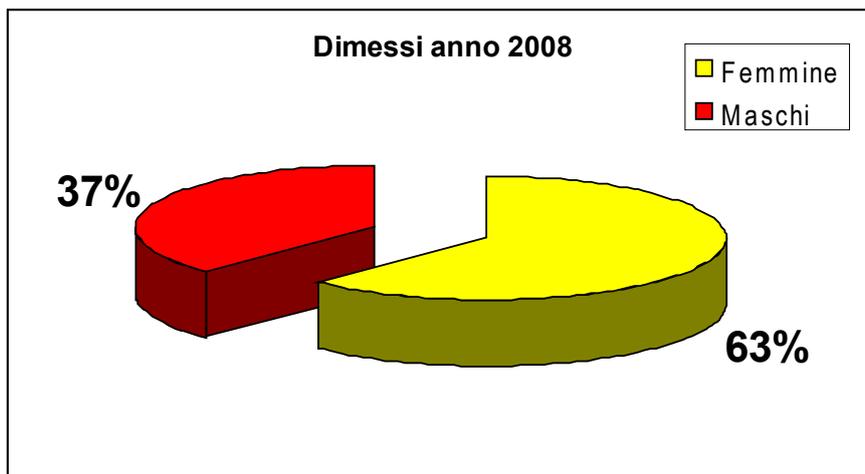
In relazione agli obiettivi definiti dalla programmazione aziendale la struttura espleta in particolare le seguenti funzioni:

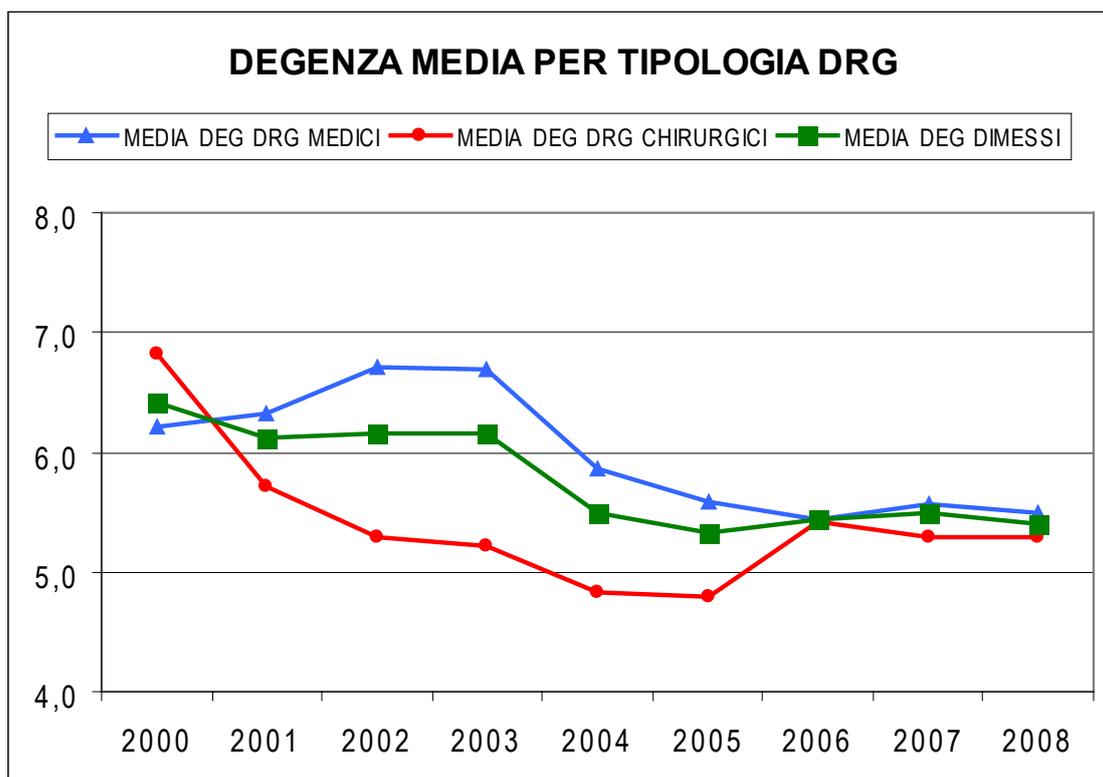
- Programmazione e gestione delle risorse infermieristiche, tecnico sanitarie, ausiliarie e alberghiere;
- Organizzazione delle attività di assistenza infermieristica e delle attività di supporto alle stesse;
- Collaborazione con il servizio formazione per la promozione, verifica e valutazione dell'assistenza e per l'analisi dei fabbisogni formativi.

Al dirigente della S.O.S. è stata affidata la delicata ed impegnativa responsabilità di garantire la continuità delle attività assistenziali durante i lavori edilizi nell'istituto, rendendo al contempo disponibili gli spazi di intervento dei cantieri.

Provenienza ricoveri



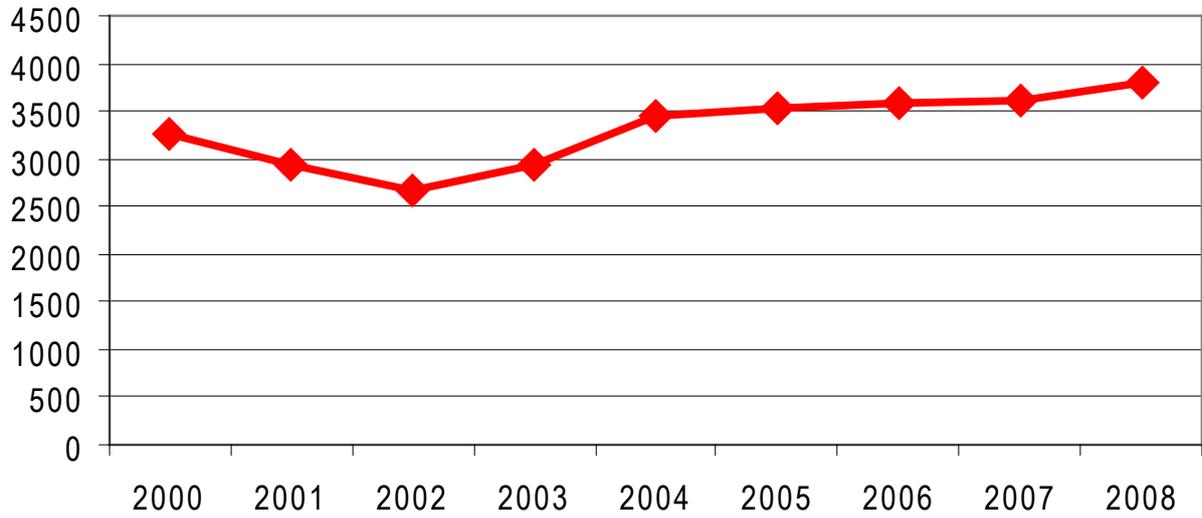




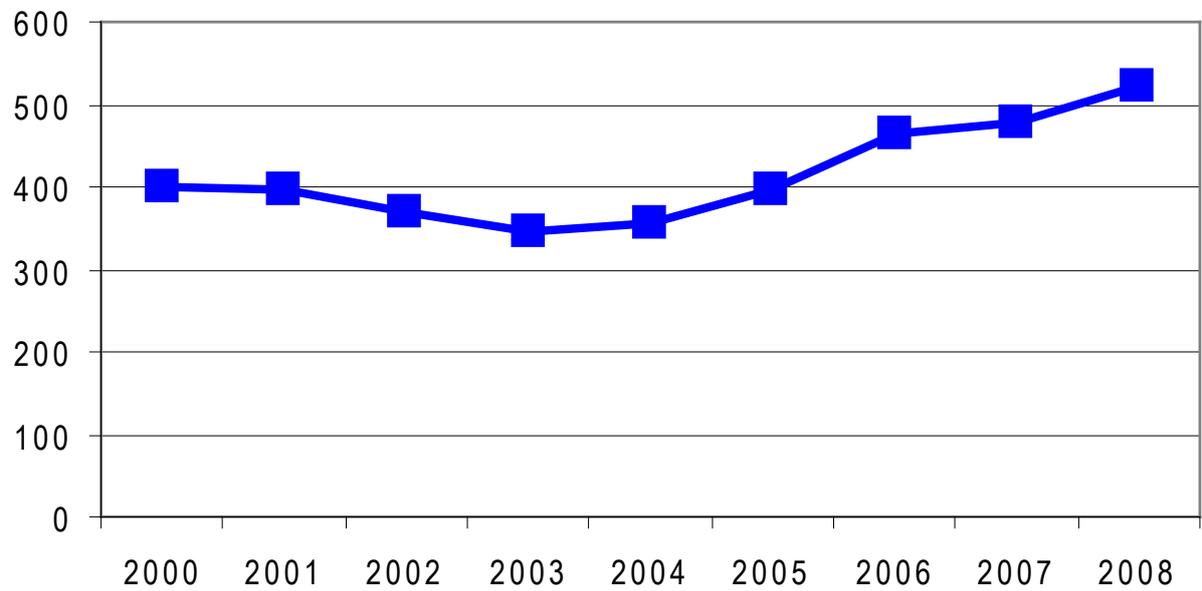
NUMERO INTERVENTI

	2006		2007			2008			
	GIN	CHIR	GIN	SENOL	CHIR	GIN	GIN. DAY SURGERY	SENOL	CHIR
Gennaio	34	101	52	70	59	53	60	71	66
Febbraio	44	106	43	65	68	64	67	73	56
Marzo	50	130	49	82	79	48	52	58	47
Aprile	30	96	35	53	49	54	64	72	61
Maggio	38	123	59	62	69	43	64	77	52
Giugno	37	120	45	51	68	41	58	57	48
Luglio	32	115	24	46	46	33	49	62	42
Agosto	45	122	32	53	46	39	26	53	42
Settembre	33	120	21	50	37	52	66	71	60
Ottobre	57	126	27	64	78	45	62	80	62
Novembre	46	140	47	66	66	41	56	67	52
Dicembre	38	96	88	57	54	17	31	62	63
TOTALE	484	1395	522	719	719	530	655	803	651

NUMERO DIMESSI PER CHEMIOTERAPIA



NUMERO DIMESSI PER RADIOTERAPIA



UFFICI DI STAFF ALLA DIREZIONE SANITARIA

UFFICIO RELAZIONI CON IL PUBBLICO

Dirigente: Dr. R. Biancat

I compiti dell'URP si possono riassumere in: informazione, orientamento, tutela, umanizzazione.

L'URP opera con le seguenti finalità:

- Orientamento dell'utenza per il migliore utilizzo dei servizi sanitari del CRO;
- Tutela dell'utenza, anche mediante la raccolta e gestione di segnalazioni e reclami degli utenti;
- Miglioramento della qualità percepita, nell'ottica di umanizzazione dei servizi.

Nell'ambito del progetto "L'arte come supporto terapeutico" l'URP ha organizzato dal 1990 ad oggi ben 116 mostre d'arte nell'atrio di ingresso dell'Istituto, dodici di queste nel 2008.

Il Responsabile dell'URP è presente nel Comitato Etico, è referente per il Progetto HPH e partecipa ai gruppi di lavoro su argomenti di rilevanza per i rapporti con l'utenza.

Il CRO ha partecipato al primo Audit Civico, conseguendo una valutazione positiva. L'impegno è di affrontare il secondo Audit per l'anno 2009, con l'obiettivo di conseguire sempre migliori risultati.

Nel corso del 2008 sono stati gestiti 22 reclami.

Per quanto riguarda in particolare l'analisi della qualità percepita, le 22 segnalazioni pervenute nel 2008 si possono così raggruppare:

Tempo di attesa	Aspetti burocratici amministrativi	Aspetti/tecnico-professionali	Aspetti relazionali	Privacy	Tempo di attesa telefono
4	5	6	4	2	1

Non sono stati segnalati problemi relativi ad aspetti alberghieri, informazioni e attesa sala.

SORVEGLIANZA SANITARIA DEL PERSONALE

Le attività svolte dall'Ufficio di Sorveglianza Sanitaria del Personale, per l'anno 2008 sono state le seguenti:

- Supporto all'attività di Medici Competenti e Medico Autorizzato nella programmazione e organizzazione delle visite preventive e periodiche, compilazione delle richieste degli accertamenti periodici, gestione delle prescrizioni mediche, programmazione delle visite specialistiche richieste, aggiornamento del relativo sistema informatico;
- A partire da maggio 2008 si segnala un incremento dell'attività legato all'istituzione delle nuove cartelle sanitarie e di rischio dei lavoratori in ottemperanza all'entrata in vigore del nuovo D.lgs. 81/2008 "Testo unico sulla tutela della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro". Le visite effettuate dal medico competente sono state circa ottanta in più dell'anno precedente;
- Supporto all'attività dei medici competenti sugli infortuni ed incidenti professionali con gestione informatica dei dati di sorveglianza;
- Supporto all'attività degli uffici amministrativi riguardante le pratiche relative alle malattie professionali e alle richieste di riconoscimento di "causa di servizio";
- Programmazione, gestione ed esecuzione di interventi di immuno-profilassi vaccinale (antiepatite B,

antitetanica, antinfluenzale);

- Sorveglianza e controllo dell'infezione tubercolare attraverso lo screening antitubercolare preventivo e periodico del personale e dopo esposizione a rischio, con aggiornamento della documentazione sanitaria personale ed informatica regionale;
- Attività di tutoraggio per gli Studenti del II anno del Corso di Laurea in Assistenza Sanitaria;
- Esecuzione di test di screening ergovisivo al personale esposto all'utilizzo di videoterminale.
- Supporto all'attività del Servizio di Prevenzione e Protezione Aziendale per quanto di competenza, che nell'anno 2008 si è realizzata attraverso:
 - Gestione ed aggiornamento, con supporto informatico, dei registri previsti dalla normativa per conto del Servizio di Prevenzione Aziendale per ciò che concerne il personale soggetto a sorveglianza sanitaria (D.lgs. 81/2008).
 - Attività di relazione ai corsi di informazione per il personale neoassunto dell'Istituto per quanto concerne il rischio biologico.
 - Attività di sopralluogo ai sensi dell'art.17 ex D.lgs. 626/94.

Schema riassuntivo attività anno 2008

Tipologia	Totale
Visite Medico Competente	563
Visite Medico Autorizzato	146
Visite Preassuntive	43
Sopralluoghi (art.17 D.lgs 626/94)	5
Sopralluoghi compatibilità att. gravidanza	18
Infortunati (follow up):	
a rischio biologico	30
non a rischio biologico	24
Gestione pratiche malattie professionali	6
Screening mantoux	50
Vaccinazioni :	
Dosi di antitetanica	14
Dosi di antinfluenzale	145
Test Ergovisivi	49

QUALITÀ E ACCREDITAMENTO

Accreditamento all'eccellenza secondo Accreditation Canada

La Direzione del CRO, in accordo con l'Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia, ha scelto di intraprendere il percorso verso l'accREDITAMENTO all'eccellenza secondo il modello proposto da Accreditation Canada (AC).

Le motivazioni alla base della scelta di questo programma sono: l'affinità del sistema sanitario canadese con quello italiano, l'attenzione non solo ai bisogni di salute dei pazienti ma anche a quelli della comunità a cui i servizi sanitari sono rivolti, il coinvolgimento nel processo anche dei partner e di rappresentanti della popolazione/comunità di riferimento.

Altri elementi hanno motivato la scelta: in particolare, la possibilità di condividere l'esperienza di accREDITAMENTO secondo il modello canadese condotta da alcune aziende sanitarie venete. La Regione Veneto, infatti, ha messo a disposizione il proprio know how e la documentazione necessaria (in particolare il manuale e gli standard), già adattata al contesto italiano. Inoltre, a livello internazionale, il CRO avrà la possibilità di confrontarsi con il Princess Margaret di Toronto, Ospedale oncologico accREDITATO secondo il modello AC, con il quale già intrattiene rapporti di collaborazione e di scambi scientifici.

Accreditation Canada è una organizzazione canadese indipendente e senza fini di lucro, attiva dal 1958; costituisce il principale ente di accreditamento canadese e anche uno dei principali enti internazionali di accreditamento. La sua attività consiste nel definire standard e programmi di accreditamento in ambito sanitario e sociosanitario al fine di analizzare e migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria e dei servizi offerti e nel fornire supporto e consulenza alle organizzazioni, dal punto di vista metodologico e culturale.

Il programma di accreditamento canadese si basa su alcuni principi rilevanti tra i quali in particolare:

- l'*autovalutazione* che si attua mediante l'attività di team multidisciplinari e multiprofessionali, con il coinvolgimento anche di rappresentanti della comunità di riferimento, dei pazienti/utenti, dei clienti esterni, dei fornitori di servizi e in genere dei cosiddetti "portatori di interesse";
- la *revisione tra pari*, che viene effettuata mediante visite effettuate da professionisti sanitari con specifica esperienza e sottoposti a un rigoroso processo di selezione da parte di AC;
- la *partecipazione dell'intera organizzazione* al processo di accreditamento.

Attivare il percorso di accreditamento all'eccellenza rappresenta un impegno rilevante ma può rivelarsi anche un momento di crescita per l'intera organizzazione perché:

- accresce le possibilità di confronto con altre realtà rispetto a standard internazionali;
- accresce la trasparenza, l'apertura all'esterno, il "rendere conto" delle proprie attività alla comunità;
- consente di attivare, a partire dall'autovalutazione/valutazione, iniziative di miglioramento dei servizi offerti ai pazienti e utenti, alla luce anche dei risultati più recenti della ricerca e della buona pratica sanitaria;
- migliora e aumenta la comunicazione e collaborazione tra gruppi di lavoro e professionisti interni ed esterni;
- incrementa il coinvolgimento dei pazienti, delle organizzazioni dei cittadini, della comunità e dei partner locali nella migliore individuazione della offerta di servizi.

Il programma di accreditamento ha preso avvio nel settembre 2008, con l'individuazione e costituzione dei Team per l'autovalutazione.

Il Responsabile della Qualità e Sicurezza è stato nominato Coordinatore dell'accREDITAMENTO. Questa figura rappresenta una sorta di ponte tra il CRO ed AC e ha il compito di garantire il miglior progredire delle attività. Lo coadiuvano in tale compito due collaboratori a tempo parziale.

Ogni Team è guidato da un Team Leader che ha il compito di organizzare e motivare il gruppo, facilitarne il lavoro, rinforzare il lavoro di squadra, promuovere la partecipazione di tutti i componenti. Al CRO di Aviano, tenuto conto della sua missione e della sua specifica organizzazione, gli standard sono stati raggruppati in sette aree di riferimento e quindi sono stati individuati 7 team di autovalutazione:

- 1) Team "Leadership e Partnership" (include coloro che hanno funzioni di governo/gestione dell'organizzazione e partner esterni/portatori di interesse);

Tre Team dei servizi di Supporto:

- 2) Team "Gestione dell'Ambiente" (include coloro che hanno responsabilità nelle funzioni di gestione delle risorse, manutenzione della apparecchiature e degli automezzi, dei dispositivi medici, della infrastruttura, sicurezza, incidenti ecc);
- 3) Team "Gestione delle Risorse Umane" (include coloro che hanno responsabilità nelle funzioni di pianificazione del servizio, dotazione di personale, pianta organica, retribuzione, formazione, gestione di studenti e volontari, profili professionali ecc);
- 4) Team "Gestione dell'Informazione" (include coloro che hanno responsabilità nelle funzioni legate alle esigenze informative come pianificazione e valutazione delle esigenze formative, servizi di biblioteca, accettazione, protezione degli archivi, servizi finanziari ecc);

Tre Team di servizi ai Clienti/utenti:

- 5) Team “Oncologia Medica” (compresa radioterapia);
- 6) Team “Chirurgia oncologica” (comprese cure intensive e oncologia ginecologica);
- 7) Team “Senologia”.

Nel programma di AC un rilievo particolare è dato alla formazione, rivolta a tutte le persone coinvolte, a vario titolo, e nelle diverse fasi del processo. Nel 2007 si era svolto al CRO un incontro intitolato: “Dall’accreditamento istituzionale all’accreditamento all’eccellenza – modelli ed esperienze” per illustrare il programma non solo ai dipendenti del CRO ma anche numerosi professionisti provenienti dalle strutture sanitarie pubbliche e private dell’area vasta pordenonese, con l’obiettivo del coinvolgimento dei partners istituzionali. Nel 2008 sono stati attivati incontri di informazione per illustrare i principi e le motivazioni dell’accreditamento, le modalità di avvio e implementazione del programma. Sono stati coinvolti i Direttori di Dipartimento e di Strutture Complesse e Semplici, gli operatori delle Direzioni Scientifica, Sanitaria, Amministrativa e dell’Ufficio Investimenti e Tecnologie, il Dipartimento di Ricerca, i responsabili delle posizioni organizzative, il personale del front-office, i rappresentanti delle Organizzazioni di Volontariato che operano e collaborano con il CRO.

I giorni 20-23 ottobre 2008 sono stati dedicati in modo intensivo alla formazione, con docenti di Accreditation Canada. Ai diversi incontri formativi sono intervenuti oltre 200 partecipanti.

DATA	TITOLO	DESTINATARI	CONTENUTI
20 ottobre 2008	ACCREDITAMENTO – Impegno per l’eccellenza	- tutti gli operatori del CRO non direttamente coinvolti nel team di autovalutazione - partner esterni “portatori di interesse” nei confronti dell’Istituto	- caratteristiche di AC - i principi fondamentali del programma, - le opportunità che possono derivarne - la necessità del coinvolgimento di tutti i componenti dell’organizzazione a ogni livello di responsabilità.
21 ottobre 2008	Il circolo dei Leader e Governare il processo di accreditamento	i componenti del Team “Leadership e Partnership” i Team Leader dei restanti team di autovalutazione	Governare, sostenere e favorire il processo di accreditamento Favorire la partecipazione di tutta l’organizzazione e di tutti coloro che a vario titolo hanno rapporti con l’organizzazione
22 ottobre 2008	Ottimizzazione dell’eccellenza dei servizi sanitari con Accreditation Canada – Sicurezza del paziente	tutti coloro che abbiano responsabilità o funzioni correlate con la sicurezza.	Fornire ai pazienti cure e prestazioni sicure in un ambiente sicuro (per i pazienti e per gli operatori) quale elemento chiave della valutazione per l’accreditamento illustrazione delle prassi obbligatorie per l’ottenimento dell’accreditamento.

22 ottobre 2008		gruppo 1: team Partnership e Leadership + team Gestione dell'ambiente	problemi collegati al lavoro in team informazioni sul processo di autovalutazione, sulla modalità di approccio e interpretazione degli standard, su come prepararsi alla visita finale
23 ottobre 2008	Consolidamento del lavoro di team. – Raggiungere standard di eccellenza	gruppo 2: team Gestione delle Risorse Umane + team gestione dell'Informazione gruppo 3: team Servizi ai clienti/Utenti oncologia medica + chirurgia oncologica + senologia	

Nel mese di novembre Accreditation Canada ha rilasciato la procedura informatica per la gestione della autovalutazione degli standard via web. Nel mese di dicembre il programma è stato illustrato e reso accessibile ai team che hanno iniziato le prime riunioni di autovalutazione.

Nel dicembre 2009 si concluderà l'autovalutazione, cui seguiranno la visita e il report dei valutatori canadesi.

Certificazione/Accreditamento

L'Ufficio Qualità e Accreditemento nell'anno 2008 ha consolidato e raggiunto alcuni obiettivi del programma aziendale per la qualità:

- Conferma mantenimento della Certificazione del Servizio di Formazione da parte dell'Organismo di Certificazione Bureau Veritas Italia (certificato n 220723 di conformità ISO 9001:2000). Si precisa che l'Ufficio svolge l'attività di Responsabile Gestione Qualità del servizio Formazione;
- Conferma mantenimento della Certificazione del Dipartimento di Terapia Radiante e metabolica da parte dell'Organismo di Certificazione Bureau Veritas Italia (allegato al certificato n. 220723 di conformità ISO 9001:2000);
- Collaborazione con le Strutture Operative del Dipartimento dei Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari e chemioterapia ad alte dosi, per l'implementazione del Sistema Gestione Qualità secondo la norma ISO 9001:2000 e per il conseguimento della certificazione;
- Collaborazione alle fasi di Accreditemento Istituzionale della Regione Friuli Venezia Giulia per la S.O.C. Immunotrasfusionale e Analisi Clinica e Laboratorio d'Urgenza;
- Collaborazione con la Direzione Scientifica per l'avvio delle procedure per la certificazione della stessa secondo la norma ISO 9001:2000;
- Collaborazione alla implementazione del programma di Accreditemento secondo JACIE delle S.O.S. Unità di raccolta e manipolazione delle cellule staminali emopoietiche e della S.O.S. per le terapie cellulare relative alle alte dosi e al conseguimento dell'accreditemento;
- Partecipazione del personale dell'Ufficio ai sopralluoghi effettuati da parte della Agenzia Regionale di Sanità per l'Accreditemento Istituzionale dei Servizi eroganti Diagnostica per immagini privati della regione FVG;
- Partecipazione al progetto regionale per la promozione della sicurezza del paziente, all'interno di vari sottogruppi di lavoro dell'ARS: gestione del rischio collegato all'utilizzo delle apparecchiature elettromedicali, consenso informato, cadute accidentali, percorso operatorio;
- Partecipazione del personale dell'Ufficio al corso di formazione per valutatori per l'accreditemento FVG.

Sicurezza dei pazienti

Qualità e sicurezza costituiscono requisiti essenziali per la sanità moderna e diventano sempre più necessari nelle strutture ospedaliere e ancor più negli IRCSS che hanno la sperimentazione clinica nella loro mission (dal Programma aziendale 2008). Il CRO pone quindi la qualità e la sicurezza come elementi fondanti del proprio programma di governo.

La promozione della sicurezza rappresenta una delle pietre angolari di tutte le attività e vede interessate e coinvolte tutte e tre le grandi aree di rischio del Sistema e della Azienda: il rischio per il paziente, il rischio per gli operatori, il rischio per l'organizzazione. Tutte queste aree vanno gestite e sottoposte ad iniziative di miglioramento.

Le principali azioni condotte nel 2008 sono state le seguenti:

- redazione di un piano delle attività;
- valutazione dei servizi, delle attività e dell'organizzazione sulla base degli standard regionali per la sicurezza dei pazienti;
- integrazione della gestione del risk management con le attività di gestione dei contenziosi;
- individuazione di referenti aziendali per la prevenzione delle cadute accidentali in ospedale e dei referenti per la sicurezza del percorso operatorio.

Il modello organizzativo aziendale per la gestione della sicurezza dei pazienti si articola su tre livelli, tra loro integrati:

1° livello: Comitato aziendale per la gestione della sicurezza dei pazienti

- 2° livello:
- a) Unità per la gestione della sicurezza dei pazienti
 - b) Comitato per la valutazione dei sinistri
 - c) Commissioni/gruppi per programmi specifici

3° livello: Rete di referenti di dipartimento per qualità e sicurezza.

Il Comitato Aziendale per la Gestione della sicurezza dei pazienti, costituito nel novembre 2008, opera in staff alla Direzione strategica aziendale ed è coordinato dal direttore sanitario. Tra i suoi compiti vi sono la nomina dei componenti dei gruppi e delle commissioni, l'approvazione del piano annuale per la sicurezza predisposto dalla Unità per la gestione della sicurezza, il monitoraggio degli indicatori e dell'attività dei diversi gruppi e comitati.

SERVIZIO DI PREVENZIONE E PROTEZIONE AZIENDALE

Il Servizio di Prevenzione e Protezione Aziendale (SPPA) nel corso del 2008 è stato particolarmente impegnato per l'avvio dei lavori di ampliamento ed adeguamento impiantistico e antisismico dell'Istituto. In particolare ha partecipato ad incontri con i tecnici per delineare gli aspetti relativi alla sicurezza dei capitolati di gara e di valutazione dei rischi interferenziali con le ditte appaltatrici, in ottemperanza alla normativa vigente per la sicurezza nei luoghi di lavoro (D.lgs. 81/08 art.26).

Il responsabile e gli addetti al SPPA hanno completato la formazione obbligatoria prevista con la partecipazione al modulo B di specializzazione Settore ATECO 7.

In seguito alla pubblicazione del D.lgs. n.81 del 9 aprile 2008, si sono avviate le revisioni delle attività e delle documentazioni del servizio al fine di riallineare il tutto a quanto previsto dal nuovo decreto per la sicurezza nei luoghi di lavoro. Le procedure revisionate sono: Gestione documenti e registrazioni, Documento di valutazione dei rischi, Piano di primo soccorso, Procedura per la tutela delle lavoratrici madri, Documento di valutazione dei rischi interferenziali e i relativi moduli: Libretto Formativo, scheda di valutazione processo lavorativo, consegna dispositivi di protezione individuale.

Il SPPA ha continuato l'attività di informazione e formazione per il personale, con la progettazione dei corsi di informazione per i neo assunti e di formazione su rischi specifici, quali ad esempio: Corso teorico pratico di Basic Life Support and Defibrillation (BLSD) e Utilizzo dei farmaci antiblastici (tecniche di manipolazione e prevenzione dei rischi per l'operatore).

Durante l'anno 2008 è proseguito il monitoraggio e l'analisi degli eventi accidentali occorsi al personale, al fine della riduzione dei rischi presenti nelle attività lavorative dell'Istituto.

Inoltre nel 2008 sono continuate le consuete attività di:

- risposta alle richieste di documentazione da parte degli Organi di Vigilanza, relative alle indagini per l'accertamento di malattie professionali;
- sopralluoghi negli ambienti di lavoro, con verifica dei DPI impiegati, anche in collaborazione con il medico competente e medico autorizzato;

- collaborazione con il Servizio Formazione: corsi su rischio biologico, rischio da movimentazione carichi, rischio chimico, ecc.;
- collaborazione con il medico competente per la valutazione dei rischi in caso di infortuni e malattie professionali.

GOVERNO CLINICO

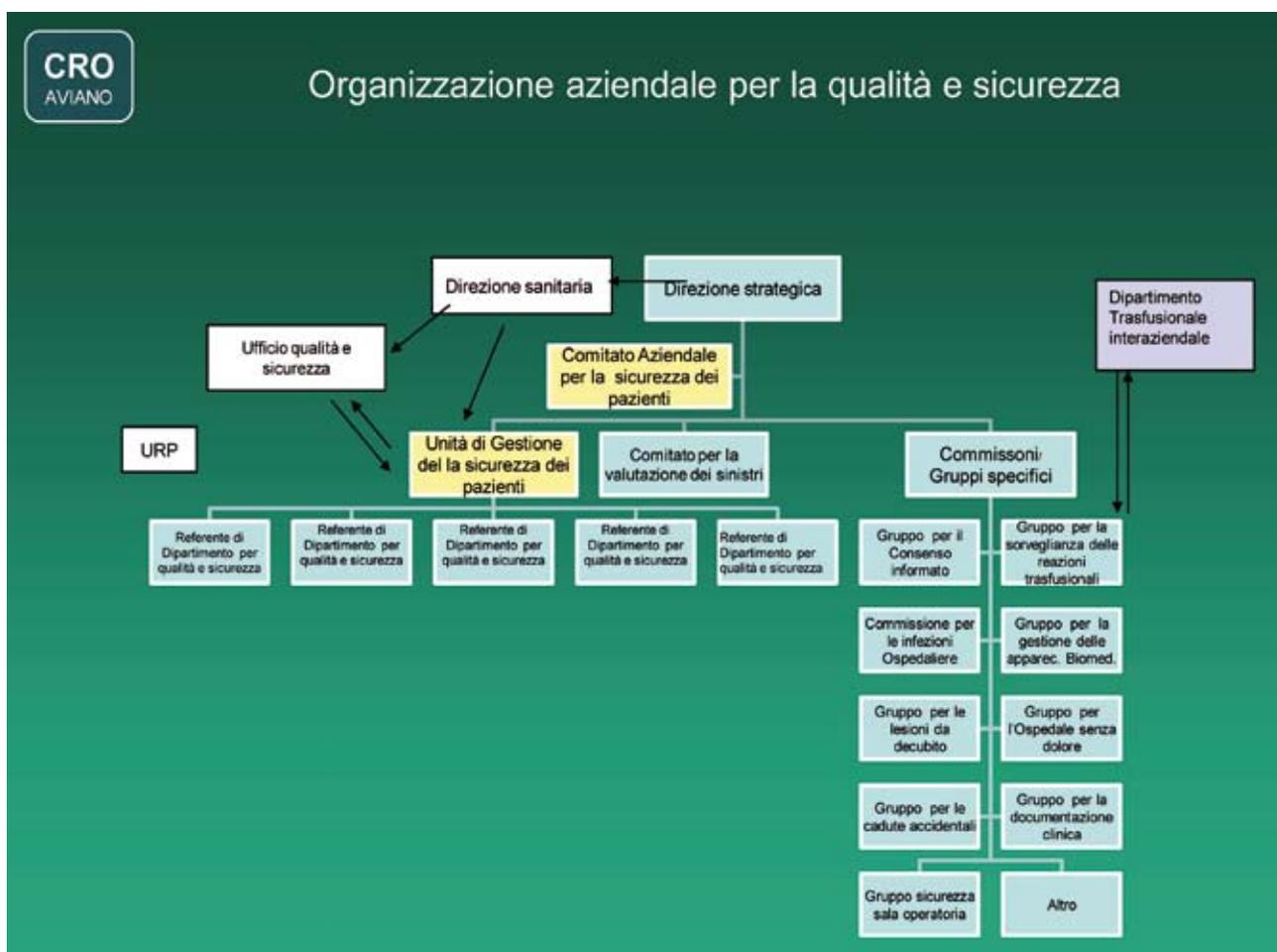
Gruppo Lesioni da decubito

Il monitoraggio delle lesioni da decubito è un processo che rientra nel più ampio progetto della Regione FVG sul Rischio clinico.

In istituto è attivo un sistema di rilevazione del rischio di lesione attraverso la Scala di Braden in tutti i pazienti che all'ammissione o durante il ricovero risultano essere allettati o non autosufficienti o semi dipendenti. Sono tuttora in vigore le linee guida regionali per la prevenzione e trattamento delle lesioni e per l'utilizzo delle superfici antidecubito.

Nel 2008 il sistema di sorveglianza delle lesioni da decubito è stato implementato attraverso un'indagine di prevalenza (vedi tabella) e un'indagine di incidenza relativa ai mesi settembre – dicembre 2008. In questi 4 mesi sono stati rilevati solamente 3 nuovi casi di lesione.

	Anno 2006	Anno 2007	Anno 2008
Tasso di prevalenza LDD	2,9	1,9	2,9
Media Regionale	2,01	1,6	n.d.



Comitato controllo infezioni ospedaliere

Il Comitato multidisciplinare di coordinamento per il controllo delle infezioni ospedaliere, nonché il Gruppo Operativo per il Programma delle infezioni ospedaliere sono attivi dal 1996 (delibera 176/1996 e segg.).

Gli obiettivi della Commissione sono:

- Definire la strategia ed il programma di lotta contro le infezioni ospedaliere, in particolare rispetto alla organizzazione del sistema di sorveglianza, allo studio di misure di prevenzione, al coinvolgimento appropriato dei laboratori, alla organizzazione dei metodi e mezzi per informare il personale;
- Verificare l'applicazione dei programmi di sorveglianza e controllo e la loro efficacia;
- Curare la formazione del personale;
- Programmare le attività sulla base del piano annuale.
- Gli obiettivi del Gruppo operativo sono:
- Attuare il programma di sorveglianza e controllo predisposto dalla Commissione mediante la diffusione di progetti specifici per quanto attiene le pratiche assistenziali, le operazioni di pulizia, sanificazione, disinfezione, sterilizzazione, la manipolazione dei rifiuti ospedalieri, la produzione o implementazione di linee guida sul corretto uso di antibiotici e disinfettanti, promuovere competenze epidemiologiche anche mediante specifica formazione.
- Implementare i progetti relativi al controllo delle infezioni ospedaliere del programma regionale per la gestione del rischio clinico, che prevede in tale ambito le rilevazioni delle infezioni del sito chirurgico per interventi di mastectomia e delle infezioni sistemiche associate a CVC.

Nell'anno 2007 è stato avviato il progetto OMS *Clean hands* che è in raccordo con il GLOBAL SAFETY PATIENTS (WHO) dell'OMS e con INF-OSS del CCM italiano.

Gruppo Ospedale senza dolore

Nel 2008 l'attività del gruppo "Ospedale senza dolore" si è concretizzata in:

- Organizzazione di un evento formativo dedicato alle tecniche di "Medicina Complementare" nel trattamento del dolore e degli altri sintomi nei pazienti oncologici. Il corso si è sviluppato nell'arco di tre pomeriggi dove sono state esaminate sia la incidenza di queste metodiche nella popolazione dei pazienti afferenti ai reparti oncologici, sia il dettaglio delle esperienze disponibili riguardo risultati e possibilità di metodiche di osteopatia, agopuntura, omeopatia, fitoterapia e omeopatia.
- Realizzazione di un opuscolo informativo dedicato ai pazienti (ricoverati o ambulatoriali) e ai loro parenti. Il manuale è stato pensato per offrire uno strumento di semplice lettura che risponda ai dubbi e alle paure di quanti sperimentano o rischiano di sperimentare il dolore durante il loro percorso di malattia nel nostro Istituto.
- Routinario controllo delle modalità di rilevazione del sintomo in cartella clinica dei pazienti ricoverati

Gruppo per il buon uso del sangue

Effettua il monitoraggio dell'applicazione delle linee guida dipartimentali sul buon uso del sangue, che forniscono indicazioni per un'ottimale gestione degli emocomponenti, dal momento della loro richiesta a quello del loro utilizzo, al fine di limitarne strettamente l'uso a quelle situazioni cliniche in cui la trasfusione sia effettivamente necessaria ed il rischio giustificato dal miglioramento delle condizioni cliniche del paziente.

La tabella seguente riporta i dati di utilizzo delle unità trasfusionali nell'anno 2008 nell'intero istituto.

Numero richieste	Numero unità richieste	Numero unità trasfuse	% utilizzo unità
2338	4271	3473	75

Nel settembre 2008 è stato costituito, con il coordinamento della direzione sanitaria, un gruppo di lavoro multidisciplinare e multi professionale per la sicurezza della trasfusione che a dicembre ha concluso la stesura di una procedura condivisa che sarà implementata nell'anno 2009.

Gruppo HPH (Health Promoting Hospital)

Nel 2008 è proseguita l'adesione del CRO alla rete degli ospedali per la promozione della salute, iniziata nel 2004 e confermata con deliberazione nel settembre 2006.

In coerenza con l'obiettivo generale dell'HPH (migliorare la qualità dell'assistenza ospedaliera, incorporando nella struttura organizzativa dell'ospedale, nella sua cultura e nei comportamenti quotidiani i principi, il personale e la comunità servita dall'ospedale) il CRO ha dato avvio alle seguenti attività volte alla promozione della salute e del benessere della persona:

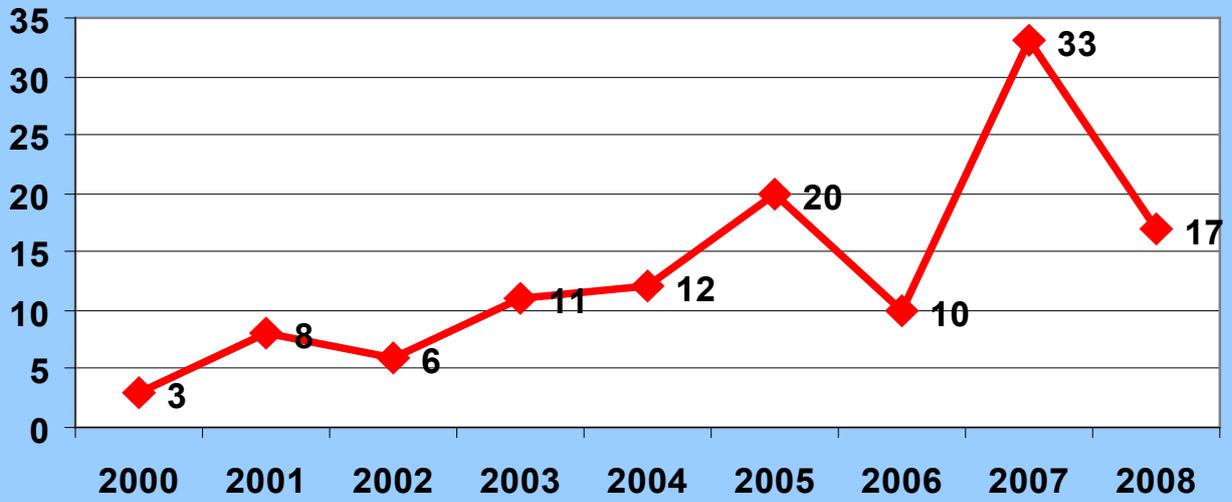
- **rilevazione del fenomeno del Burn out** con il questionario self report "RICONOSCI IL TUO DISAGIO"- TEST BREVE SUL BURN OUT di Potter (*psicologia sociale e di gruppo*). Dall'analisi dei dati pervenuti è emersa una condizione di discreto benessere, poiché il 79.1% degli intervistati ha ottenuto una misurazione corrispondente ad una situazione di benessere, il 15,2% si è collocato nell'area "meglio prendere qualche misura preventiva" quindi in un'area non patologica, e solo il 5,7 è collocato nell'area che indica una forte predisposizione al burnout e richiede attenzione; nessuno dei dipendenti intervistati ha ottenuto punteggio riferibile alla condizione di sofferenza psicologica riconducibile ad uno stato di burnout. A conferma dei dati, si è provveduto a monitorare anche la mobilità verso l'esterno, che ha indicato un flusso fisiologico pari al 3%.
- Si è incrementata l'attività di **mediazione dei conflitti** in ambito lavorativo e di **assistenza psicologica** a favore dei lavoratori.
- Nel primo semestre 2008 è stata completata l'autovalutazione dell'Istituto secondo il *Manuale e schede per l'autovalutazione WHO 2006 per Implementare la Promozione della Salute negli Ospedali*. Il CRO ha raggiunto la piena conformità di 30 sotto standard sui 42 previsti; la parziale conformità di 10 su 42; la non conformità di 2 su 42 sottostandard previsti. L'analisi puntuale dei punti di forza e di debolezza dei singoli standard ha permesso di avviare progetti e percorsi di miglioramento nei singoli ambiti volti alla promozione della salute dei lavoratori e dei pazienti.
- Il 29 febbraio 2008, per sviluppare sinergie con la comunità e la promozione dell'integrazione tra livelli assistenziali erogati dal territorio, il CRO ha organizzato il Convegno "HPH in oncologia: continuità della cura nei progetti degli Ospedali che promuovono la salute" che ha coinvolto le strutture sanitarie della provincia, il volontariato sociale, il Tribunale per i Diritti del Malato FVG Cittadinanzattiva e l'Agenzia Regionale della Sanità FVG.
- Nel 2008 il CRO ha presentato tre progetti già avviati in Istituto di promozione della salute per pazienti e lavoratori alla II Conferenza Regionale HPH - Rete Friuli Venezia Giulia "*Il benessere psico-emotivo, le scienze a confronto: cambiamento, equilibrio, benessere e Promozione della Salute quale futuro?*" e alla XII Conferenza Nazionale HPH. In quest'ultima occasione il progetto "Area giovani: una struttura dedicata all'assistenza e alla cura dell'adolescente e del giovane affetti da tumore" è stato premiato perché "caratterizzato da contenuti di Qualità nell'ambito dell'innovazione, in accordo alla metodologia progettuale HPH, accompagnato da una valida capacità comunicativa, nell'ottica di sviluppo della rete legata alla promozione della salute".
- Con delibera del direttore generale n.293 del 01.12.2008 si è data formale costituzione al comitato guida multidisciplinare, con l'indicazione dei singoli componenti, del responsabile del progetto, e con la nomina dei referenti per ciascuno dei 5 ambiti di promozione della salute descritti ed individuati nel manuale.

INDICATORI GOVERNO CLINICO

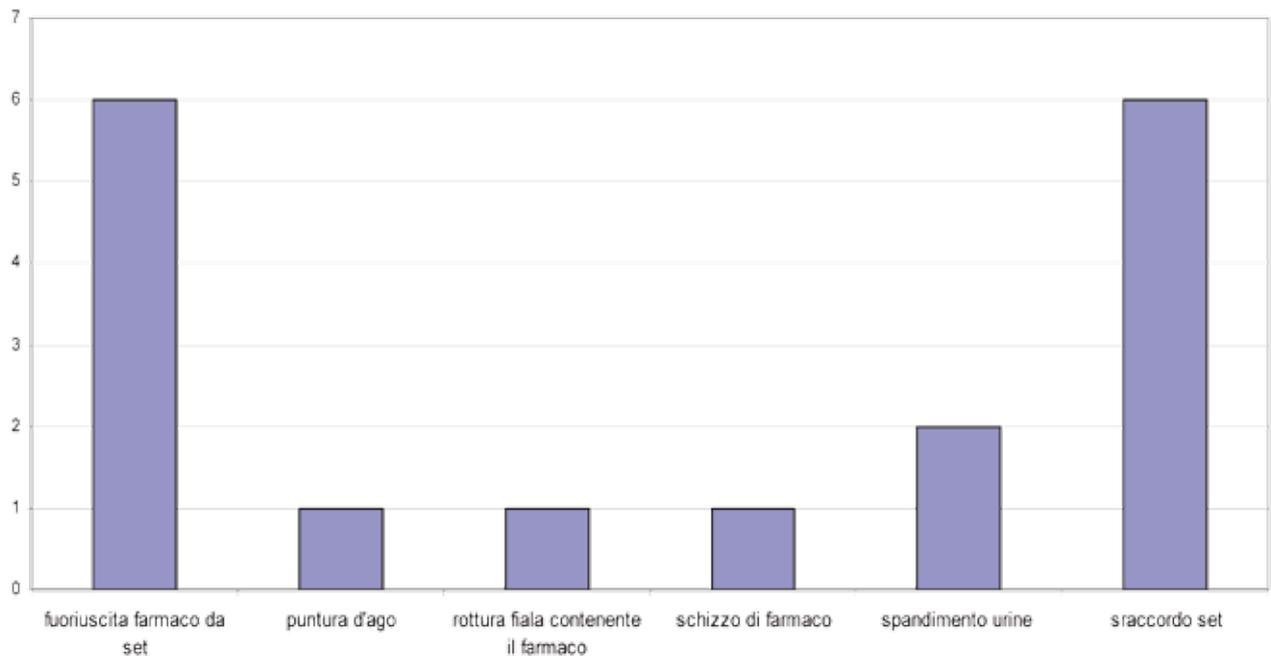
Infezioni Ospedaliere

	2004	2005	2006	2007
Tasso di incidenza Infezione Sito Chirurgico	0,7	0,7	0,9	2,6
	2004	2005	2006	2007
Tasso di incidenza Infezioni Sistemiche associata a CVC	4,4	4,8	3,2	3,1

Accadimenti con fuoriuscita di farmaco antiblastico negli anno 2000 - 2008



Analisi eventi 2008



Buon Uso del sangue

a) Riepilogo correttezza richieste emocomponenti 2008

Tipo di richiesta	Emazie concentrate	Piastrine da aferesi	Plasma fresco congelato
N° richieste totali	1514	410	149
N° richieste corrette	1413	403	127
% richiesta corrette	93	98	85
N° richieste incorrette	101	7	22
% richiesta incorrette	7	2	15

b) Dettaglio correttezza richieste emocomponenti 2008

Tipo di richiesta	Emazie concentrate	Piastrine da aferesi	Plasma fresco congelato
Non conformità N°	101	7	22
Non conformità %			
<i>Manca firma prelevatore</i>	2	/	/
<i>Manca motivo richiesta</i>	6	3	7
<i>Manca codice diagnosi</i>	16	1	2
<i>Mancano parametri laboratoristici</i>	3	1	9
<i>Data anagrafici incompleti</i>	15	2	/
<i>Richiesta non valutabile</i>	45	/	4

ATTIVITÀ DELLA DIREZIONE AMMINISTRATIVA

Direttore Amministrativo: Dr.ssa Loretta Menegoz



tel. 0434 659215

e-mail: direttoreamministrativo@cro.it

S.O.C. Programmazione e Controllo di Gestione

Ufficio Affari Generali e Legali

Ufficio Bilancio

Ufficio Controllo di Gestione

Dirigente Responsabile Dr. A. Faldon

Dirigente Responsabile Dr.ssa R. Cattaruzza

Dirigente Responsabile Dr.ssa C. Andreetta

S.O.C. Gestione Risorse Umane

Direttore Dr. C. Colussi

S.O.C. Tecnologie ed Investimenti

Ufficio Provveditorato-Economato

Ufficio Tecnico

Ufficio Sistema Informativo-Informatico

Direttore Ing. E. Greatti

Dirigente Responsabile ad interim Ing. E. Greatti

Nel corso del 2008 l'attività degli uffici amministrativi è servita a dare attuazione alla programmazione annuale in aderenza alle linee guida regionali ed a dare supporto allo sviluppo e potenziamento dell'attività scientifica programmata.

In particolare nell'ambito del miglioramento qualitativo e quantitativo della ricerca clinico-terapeutica, gli uffici amministrativi hanno garantito l'acquisizione del personale necessario al potenziamento dell'ufficio per la ricerca clinica, stipulando 3 contratti con personale esterno ai sensi dell'art. 6 della L. 10/2007 (1 dirigente sanitario data manager e 2 assistenti data manager junior) e prorogando per un ulteriore biennio il contratto di un altro data manager.

S.O.C. Programmazione e Controllo di Gestione

Nell'ambito della S.O.C. PROGRAMMAZIONE E CONTROLLO DI GESTIONE si sono garantite le seguenti altre attività:

Ufficio Affari Generali e Legali. L'Ufficio Affari Generali e Legali ha provveduto alla gestione dei rapporti convenzionali con le aziende sanitarie/ospedaliere regionali ed extraregionali, con le università degli studi nell'ambito dell'attività didattica integrativa nonché con altre istituzioni aventi finalità socio-assistenziale. Ha provveduto alla acquisizione dei necessari supporti specialistici alla attività scientifica, sanitaria e amministrativa secondo i fabbisogni evidenziati dalle direzioni strategiche nonché delle prestazioni aggiuntive ai sensi dell'art. 55 del CCNL della dirigenza medica e sanitaria nonché, per il personale sanitario del comparto, ai sensi del D.L. n. 402/01 convertito in L. n. 1/2002. Ha inoltre provveduto agli adempimenti previsti dalla normativa sulla sorveglianza fisica e medica delle radiazioni ionizzanti (D.Lgs. n. 230/95). Ha inoltre curato:

- la gestione del programma assicurativo dell'Istituto;
- gli adempimenti connessi alla accettazione di eredità con beneficio di inventario di beni mobili e immobili devoluti all'Ente;
- la tenuta del repertorio e la redazione in forma pubblica delle fasi di gara degli appalti di servizi e lavori pubblici;

- il patrocinio legale dell'Ente avanti l'Autorità giudiziaria ordinaria e amministrativa;
- la partecipazione al Gruppo regionale sulla privacy in sanità;
- la partecipazione ai lavori del Gruppo per il trasferimento tecnologico del CRO;
- il supporto all'Ufficio Tecnico nella disciplina degli appalti di lavori/servizi;
- la predisposizione delle deliberazioni e dei contratti riguardanti la sperimentazione clinica di farmaci e gli studi osservazionali;
- il protocollo della corrispondenza e la tenuta dell'archivio amministrativo.
- Il supporto all'attività deliberativa del direttore generale e la tenuta dei registri e archivi delle deliberazioni e determinazioni dirigenziali.

Ufficio Bilancio. L'Ufficio Bilancio ha provveduto a:

- aggiornamento continuo e sistematico degli archivi clienti/fornitori dovuto, in particolare, anche all'introduzione dell'obbligatorietà del codice Iban dal 1 gennaio 2008 per i pagamenti con bonifico bancario;
- predisposizione dei conti economici trimestrali e determinazione dei risultati economici infrannuali;
- messa a regime del sistema di riscontro automatico delle fatture del ciclo passivo;
- registrazione del Giornale di Tesoreria Informatizzata;
- gestione dei contratti di leasing;
- fatturazione farmaci consegnati ai pazienti in dimissione ospedaliera per 1° ciclo di cura ai sensi della L.405/2001;
- prosecuzione attività di allineamento scritture contabilità relative al patrimonio con inventario gestito dalla Struttura Operativa Tecnologie ed Investimenti;
- chiusura dell'esercizio 2007 con stesura del bilancio d'esercizio secondo la contabilità economico-patrimoniale, composto da conto economico, stato patrimoniale, nota integrativa e corredato dal prospetto dei flussi finanziari;
- compilazione di tutte le rilevazioni statistiche quali la rilevazione dei Conti Pubblici Territoriali, la Relazione alla Corte dei Conti per il bilancio d'esercizio 2007;
- raccolta e trasmissione dei flussi informativi ministeriali – Modelli economici (CE, SP e unitamente al controllo di gestione LA);
- redazione dell'elenco clienti/fornitori entro i termini di legge;
- adempimenti connessi alle disposizioni sui pagamenti delle pubbliche amministrazioni L.286/2006 art. 2, comma 9: abilitazione e utilizzo del portale di "Acquisti in rete delle PA";
- parametrizzazione di tutto il sistema contabile per l'introduzione a regime del nuovo piano dei conti a partire dal 1 gennaio 2009.

Ufficio Controllo di Gestione. L'ufficio Controllo di Gestione ha supportato la direzione strategica nelle diverse fasi della programmazione e controllo ed in particolare:

- ha predisposto le informazioni necessarie alla programmazione annuale aziendale collaborando nella definizione degli obiettivi qualitativi aziendali e del bilancio preventivo aziendale;
- ha partecipato attivamente a tutte le fasi del processo di budget, predisponendo le schede di budget, prendendo parte alle negoziazioni e verificando periodicamente i risultati raggiunti analizzandone gli scostamenti;
- ha gestito il sistema di reporting interno predisponendo in modo sistematico un insieme di report relativi a dati di attività e di risorse;
- ha integrato il sistema di reporting standard con tutta una serie di attività di analisi e di report di dettaglio, coinvolgendo le strutture e gli uffici interessati;
- ha effettuato tutta una serie di attività dedicate al controllo e miglioramento della qualità dei dati dell'attività ambulatoriale;
- ha supportato il comitato di valutazione nello svolgimento delle attività connesse alla valutazione degli obiettivi finalizzati all'erogazione della retribuzione di risultato del personale dipendente.

S.O.C. Gestione Risorse Umane

Nell'ambito delle POLITICHE DEL PERSONALE l'Istituto nel corso del 2008 ha provveduto:

- a dare attuazione al processo di deprecarizzazione per le figure previste ed autorizzate;
- ad assumere i vincitori dei concorsi espletati nel dicembre 2007;
- ad espletare i concorsi sia per le assunzioni programmate sia per le cessazioni intervenute nel corso dell'anno, al fine di garantire la funzionalità dei servizi;
- ad espletare il concorso per dirigenti delle professioni sanitarie a norma del DPCM 25/1/08.

Si è effettuata l'assunzione di n. 52 unità di personale, a fronte di n. 48 cessazioni, per un saldo attivo di n. 4 unità.

Va segnalato che parte delle assunzioni programmate si sono vanificate per effetto di trasferimenti intervenuti successivamente all'assunzione (in particolare personale amministrativo ed infermieristico).

L'ufficio ha svolto tutte le attività connesse alla gestione del personale comprese le nuove regole in materia di personale dettate dalla legge c.d. "Brunetta" e l'applicazione dei nuovi contratti di lavoro per tutto il personale della sanità.

S.O.C. Tecnologie ed Investimenti.

In tema di **INVESTIMENTI**, di riorganizzazione dei processi e di sviluppo dei sistemi informativi l'Istituto ha dato esecuzione ai seguenti programmi:

Interventi edili ed impiantistici effettuati nel corso dell'anno 2008

A seguito della deliberazione 140 del 14.11.2007, con la quale è stata disposta l'aggiudicazione definitiva dei lavori dell'appalto per la riorganizzazione del blocco degenze all'ATI Cooperativa di Costruzioni Modena - Cooperativa Cellini di Prato, sono stati avviati i lavori nel mese di marzo 2008 con le attività di accantieramento.

Nel corso dell'anno sono stati eseguiti lavori di ampliamento del fabbricato blocco degenze, lavori di adeguamenti sismico e di ristrutturazione interna dello stesso fabbricato.

Per quanto riguarda i lavori di ampliamento è stato completato lo scavo dell'area di ampliamento, sono stati realizzati i muri di contenimento ed è stata avviata la realizzazione di strutture relative ai tre piani dell'ampliamento.

Per quanto riguarda i lavori di adeguamento e messa a norma del blocco degenze è risultato necessario trasferire i magazzini economici presso una struttura prefabbricata e provvedere ai traslochi del ricevimento merci e degli uffici amministrativi situati al primo piano del corpo di collegamento.

I cantieri relativi ai lavori di adeguamento del blocco degenze sono stati gestiti in modo da poter garantire i livelli di attività assistenziale programmati.

L'importo complessivo delle opere prodotte al 31.12.2008 ammonta al 13% dell'importo complessivo di progetto.

Per garantire la continuità delle attività dell'Istituto nella fase di esecuzione dei lavori sopra citati si è dato corso alla procedura di acquisizione in noleggio di una struttura prefabbricata di circa 1.000 mq e si è proceduto all'esecuzione delle opere edili ed impiantistiche propedeutiche alla sua installazione. Presso tale struttura è previsto il trasferimento di tutti gli uffici amministrativi dell'Istituto.

Nel corso dell'anno si è inoltre proceduto all'affidamento dell'incarico professionale per progettazione preliminare, definitiva, esecutiva ed attività accessorie per la realizzazione dell'intervento di adeguamento infrastrutturale finalizzato alla riduzione del rischio sismico del fabbricato Centrale Impianti, finanziato come da Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 5 marzo 2007.

L'incarico professionale è stato aggiudicato definitivamente con deliberazione del Direttore Generale n. 297 del 01.12.2008, a seguito di esperimento di procedura aperta.

Nel corso del 2008 sono state avviate le procedure per l'affidamento dell'incarico professionale di progettazione preliminare per la realizzazione del "Campus" per ospitare i ricercatori italiani e stranieri operanti presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano.

L'incarico professionale di progettazione preliminare è stato affidato, a conclusione di procedura di gara,

all'Architetto Paolo Portoghesi di Calcata (VT).

In data 05.08.2008 è stato approvato il progetto preliminare per la realizzazione di un "Campus" dell'importo complessivo di € 7.200.000,00 (di cui € 5.245.321,84 per lavori e € 1.954.678,16 per somme a disposizione dell'Amministrazione), redatto dal succitato professionista e trasmesso alla Regione per ottenere la concessione del finanziamento in via definitiva.

La Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, con Decreto n. ALP.4/PN/EV/483 2413 del 31.12.2008, ha concesso il contributo ventennale di complessivi € 600.000,00 annui per la realizzazione di strutture atte a ospitare ricercatori italiani e stranieri operanti presso il Centro di Riferimento Oncologico, così come previsto dall'art. 5, commi da 77 a 80 della L.R. 1/2007.

Sono attualmente in corso le procedure di gara per l'appalto per l'affidamento dell'incarico professionale di servizi di ingegneria e architettura (progettazione definitiva ed esecutiva; - direzione lavori, misura e contabilità; - relazione di indagine geotecnica, relazione di indagine sismica; - coordinamento per la sicurezza in fase di progettazione ed esecuzione, accertamento; - pratica parere conformità di prevenzione incendi; - pratica ex legge 10/91).

Sistemi informativi

Il 2008 ha visto lo sviluppo di alcuni nuovi sistemi informativi, in linea con le direttive ARS, tra i quali si evidenzia:

- **avvio del sistema CUP WEB:** è stato garantito l'avanzamento del progetto di area vasta relativo all'avviamento della nuova procedura informatizzata di gestione del CUP, consentendo la messa a regime della procedura SISSR denominata CUP-WEB nei tempi previsti, ed in linea con gli avviamenti avvenuti presso le altre Aziende Sanitarie della Provincia di Pordenone. Le Aziende Sanitarie coinvolte hanno avuto il ruolo di "Aziende pilota" per l'attivazione ed il test della nuova procedura;
- **avvio del sistema informativo di laboratorio:** è stato attivato il nuovo sistema per le strutture di Immunotrasfusionale ed analisi cliniche, di Patologia Oncologica e di Microbiologia. E' stato inoltre parametrizzato il sistema G3 per permettere alcune funzioni automatiche con i laboratori (anagrafica, gestione e spedizione a domicilio)
- **anagrafe sanitaria regionale:** è stato avviato il nuovo software per la gestione dell'anagrafica centralizzata regionale nei centri pilota della destra Tagliamento, tra cui il CRO, che ha provveduto a nominare i propri referenti e a dare avvio al nuovo sistema.

Altri processi amministrativi

Con la sottoscrizione alla fine dell'anno 2006, con le Aziende dell'Area Vasta Pordenonese ed il CSC, di un accordo di programma per la sperimentazione della centralizzazione dei processi degli approvvigionamenti e della logistica dell'Area Vasta di Pordenone, nel 2007 il CSC ha attivato e cominciato la gestione del magazzino unico per i beni economici per le tre aziende dell'area, operativo dal mese di settembre dello stesso anno.

L'anno 2008 è stato caratterizzato da due direttrici di attività:

- prosecuzione nella sperimentazione in area vasta Pordenonese delle attività di gestione dei beni economici e sanitari.
- definizione di un nuovo modello organizzativo per la gestione del bene.

L'attività di magazzino dei beni economici e sanitari è stata trasferita a luglio 2008 nel nuovo sito presso il settore F dell'interporto centro ingrosso di Pordenone.

Sono state pertanto realizzate da parte del CSC tutte le attività propedeutiche al trasferimento, contratti utenze ecc., comprese l'acquisizione delle attrezzature quali scaffalature, mezzi di movimentazione interni frigoriferi, e celle frigo per lo stoccaggio dei farmaci a partire dal mese di settembre 2008.

A settembre è stato inoltre attivato il servizio di trasporto della biancheria pulita e sporca per il CRO e l'ASS n.6.

L'accordo con il CSC prevede la completa centralizzazione della gestione dei magazzini con la piena responsabilità al CSC sia delle procedure di approvvigionamento che delle scorte, per cui gli enti utilizzatori sono considerati come enti ordinanti mentre la proprietà dei beni è in capo al CSC.

L'Istituto ha sperimentato il flusso informativo a supporto dell'intero ciclo di approvvigionamento dell'Ente

(dalla richiesta del bene, consegna al reparto utilizzatore e conseguente addebito dei costi da parte del CSC)

In questa fase transitoria, la cui conclusione è prevista nel corso dell'anno 2009 la strutturazione dei punti di stoccaggio è la seguente.

- magazzino Area Vasta Pordenonese;
- magazzino di farmacia;
- magazzino di laboratorio
- magazzino di Anatomia Patologica.

A completamento dei processi di approvvigionamento già in carico a CSC si è provveduto, in collaborazione con CSC e ARS, a centralizzare le gare per le manutenzioni delle apparecchiature elettromedicali e dei servizi di ingegneria clinica.

Oltre a quanto riportato sopra gli uffici hanno comunque garantito l'attività di supporto all'attività di assistenza, di ricerca e di formazione per quanto di competenza.

ATTIVITÀ CLINICO-SPERIMENTALE

- dei Dipartimenti
- dei Gruppi
- dei Gruppi Cooperativi
con sede al CRO

Attività del Dipartimento di Oncologia Medica



Foto 1: Ambulatori multidisciplinari

Foto 2: camera sterile per le alte dosi



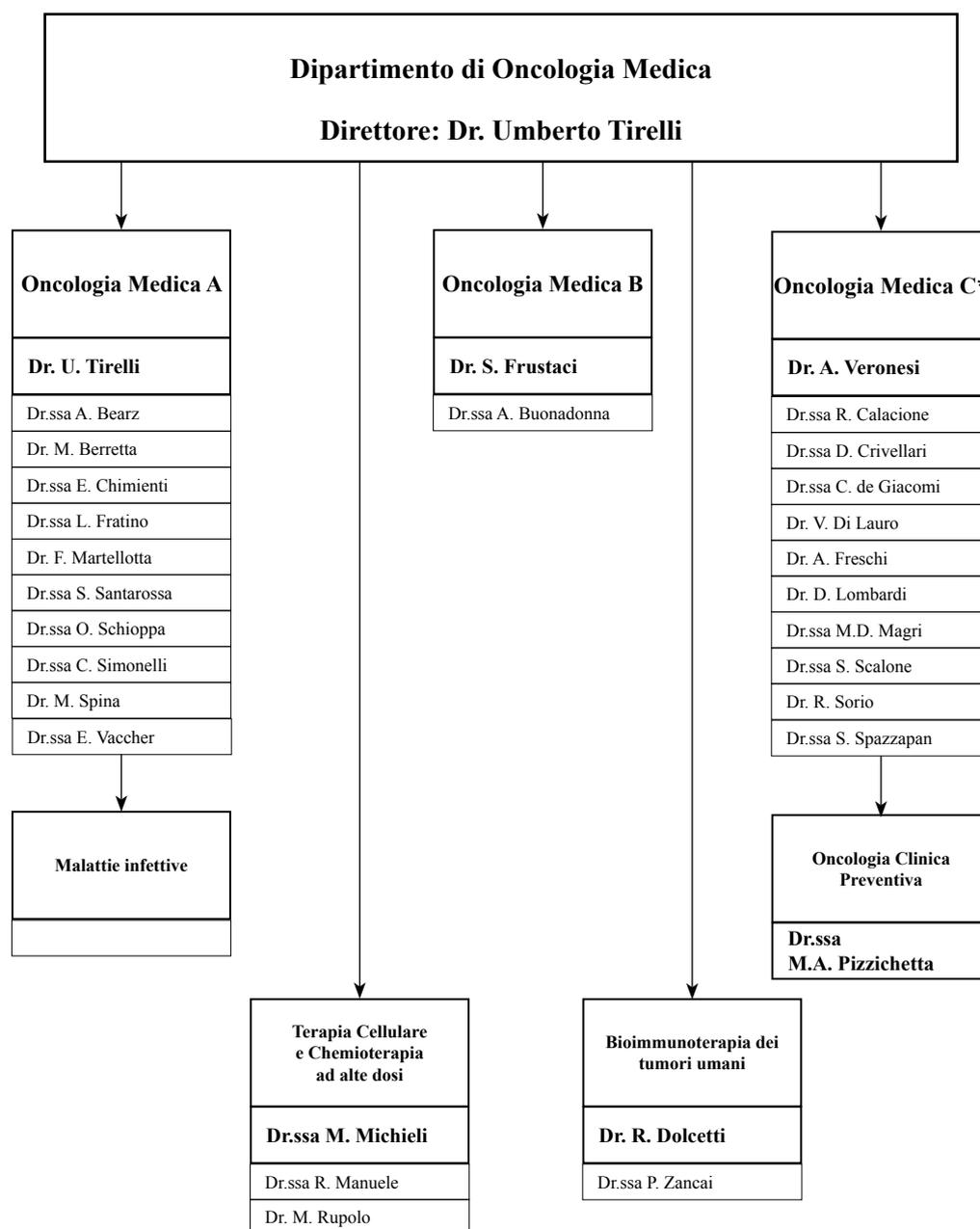
Foto 3: Aree di svago dei reparti di degenza

FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

La mission del Dipartimento di Oncologia Medica è la ricerca clinica nella terapia dei tumori più frequenti, in particolar modo i tumori della mammella, del polmone, del capo e collo, i tumori gastroenterici, i linfomi, le neoplasie ginecologiche, il melanoma, i tumori associati alle malattie infettive – in particolare all’infezione da HIV/AIDS - con enfasi alla terapia dei tumori nei pazienti anziani, alla terapia con alte dosi nei linfomi e in altri tumori, allo studio dei tumori rari, alla terapia del dolore e alla qualità della vita del paziente oncologico e con AIDS, e agli aspetti immunologici associati ai tumori, all’HIV/AIDS, alla sindrome da stanchezza cronica e alla cancer-related fatigue.

Il Dipartimento si sviluppa in differenti Strutture Operative di Oncologia Medica, divise in ambulatori, day-hospital e in reparti di degenza, di Chemioterapia ad Alte Dosi con le Strutture Operative di Farmacia e Cardiologia, che sono di validissimo supporto a tale attività di ricerca.

La produzione scientifica del Dipartimento verte in particolare sulla terapia medica dei tumori, compresi quelli collegati all’HIV/AIDS e dell’anziano.



* Il Dipartimento di Oncologia Medica si avvale funzionalmente anche della S.O.C. Oncologia Medica C per la parte non impegnata nella senologica

Oncologia Medica A

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. U. Tirelli

Dirigenti Medici:

Dr.ssa A. Bearz, Dr. M. Berretta,
Dr.ssa E. Chimienti, Dr.ssa L. Fratino, Dr.
F. Martellotta, Dr.ssa S. Santarossa, Dr.ssa
O. Schioppa, Dr.ssa C. Simonelli, Dr. M
Spina, Dr.ssa E. Vaccher

Medici Specializzandi:

Dr. E. Zanet

Medici Contrattisti:

Dr.ssa P.K. Nigri

Medici Borsisti:

Dr. A. Lleshi

Psicologo Contrattista:

Dr.ssa A. Giacalone

La Struttura Operativa Complessa di Oncologia Medica A nelle sue tre aree funzionali di attività, il reparto, l'ambulatorio ed il servizio di assistenza domiciliare, svolge attività clinica e di ricerca nelle aree funzionali che seguono:

ATTIVITÀ CLINICA

Infezione da HIV e neoplasie HIV-correlate.

La Tabella 1 riporta i dati relativi alla patologia HIV. Globalmente, l'attività ambulatoriale è risultata stabile nel corso del 2008, con una lieve riduzione (-3%) delle visite mediche totali e del numero di pazienti in terapia antiretrovirale (-1%), mentre vi è stato un lieve incremento dell'8% dell'attività di ricovero.

Assistenza domiciliare AIDS.

Nel corso del 2008 il reparto ha garantito il proseguimento dell'attività di assistenza domiciliare ai pazienti con AIDS e sindromi correlate solo nella provincia di Pordenone. Sono stati seguiti 16 pazienti per la maggior parte cittadini extracomunitari residenti nella Provincia di Pordenone. Globalmente, vi è stato un aumento del 22% degli interventi a domicilio, con un totale di 1932 prestazioni, fra cui interventi medico-infermieristici, terapie infusorie, medicazioni, monitoraggio farmacologico e counselling.

Patologia oncologica.

Nel corso del 2008 il numero dei ricoveri ordinari è 2630. Il numero di ricoveri in regime di day hospital è stato conteggiato assemblato come unica attività del Dipartimento di Oncologia Medica; nel totale, i ricoveri in regime di day hospital sono stati 2106, registrando un decremento del 17% rispetto all'anno precedente (totale per l'anno 2007, 2520). Le visite mediche ambulatoriali, sempre conteggiate in maniera unitaria Dipartimentale perché non è possibile lo scorporo dei dati, sono 12077, in leggero calo rispetto al 2007, mentre si registra una sostanziale stabilità delle prime visite (quest'ultime conteggiate solo per l'Oncologia Medica A). Le sedute di chemioterapia (conteggiate solo per l'oncologia Medica A) sono in flessione (2829 sedute nel 2008 rispetto a 3784 nel 2007), che si spiega

con l'introduzione più massiccia di trattamenti con farmaci che si utilizzano per via orale (tabella 2).

Patologia CFS.

Nel corso del 2008, la sindrome da fatica cronica ha continuato ad essere oggetto di interesse da parte della Divisione, uno dei tre centri di riferimento nazionale individuati dall'Istituto Superiore di Sanità.

Globalmente vi è stato un lieve decremento dell'attività ambulatoriale sia in termini di visite totali che di prime visite.

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

Le principali patologie sulle quali verte l'attività di ricerca della divisione sono le seguenti: patologie neoplastiche associate all'infezione da HIV (tumori diagnostici e non-diagnostici per AIDS), linfomi maligni, tumori della sfera ORL, tumori genito-urinari, tumori nell'anziano, neoplasie del polmone, malattia da HIV/AIDS, sindrome da stanchezza cronica e "cancer-related fatigue" e terapie oncologiche non convenzionali.

In particolare, per quanto riguarda la patologia HIV-correlata nel corso del 2008 è continuata l'attività di ricerca, iniziata nel corso degli anni precedenti e focalizzata sui seguenti obiettivi:

1. Lo studio di nuove strategie terapeutiche che prevedono l'associazione della chemioterapia con la terapia antiretrovirale e con i fattori di crescita per il midollo osseo (G-CSF), nella terapia di prima linea delle più comuni neoplasie associate all'infezione da HIV.
2. Lo studio di terapie di salvataggio con nuovi farmaci e/o nuovi regimi specificamente ideati per le neoplasie non responsive alla terapia di prima linea, compreso le alte dosi di chemioterapia con supporto di cellule staminali da periferico.
3. Lo studio di terapie innovative per il Sarcoma di Kaposi, il cui razionale risiede nelle nuove scoperte in termini di eziopatogenesi.
4. Lo studio del danno immunologico indotto dalla chemioterapia e il ruolo dell'HAART nel recupero post-chemioterapia e post-trapianto di midollo.
5. Lo studio della tossicità cronica della terapia di combinazione chemioterapia e HAART.
6. Lo studio delle caratteristiche clinico-patologiche-biologiche e terapeutiche di particolari sottogruppi istologici di NHL (Burkitt's, anaplastici a grandi cellule CD30+, linfomi primitivi delle cavità sierose e la nuova entità del linfoma plasmoblastico del cavo orale) e del linfoma di Hodgkin.
7. Lo studio dei fattori prognostici nelle più comuni neoplasie HIV-correlate.

Per quanto riguarda l'oncologia geriatrica, prosegue il Programma di cure interdisciplinari in Oncologia Geriatrica. Il progetto, in parte finanziato da fondi di ricerca ministeriali di Alleanza Contro il Cancro, intende: 1) favorire una standardizzazione di percorsi terapeutici differenziati; 2) ottimizzare il rapporto rischio/beneficio della chemioterapia, con miglioramento dell'outcome dei pazienti "fit" e riduzione delle tossicità nei fragili non suscettibili di chemioterapia.

Vengono arruolati nel programma i pazienti di età ≥ 70 anni, con diagnosi di neoplasia e che debbano sottoporsi a trattamento chemioterapico oppure ormonoterapico. Per tutti i pazienti è prevista una valutazione basale all'ingresso in studio e una valutazione finale al termine dei cicli di chemioterapia programmati o annuale nelle pazienti in trattamento ormonale. Durante il periodo indicato (2008) si sono raggiunti gli obiettivi indicati nel progetto e il progressivo arruolamento di nuovi casi.

Dal febbraio 2007, data di attivazione del progetto, a dicembre 2008 sono stati valutati 307 pazienti anziani:

TIPO DI TUMORE	NUMERO
Ca mammella:	124
NHL - MM:	57
Ca polmone	38
Ca rene:	29
Altre patologie	59
TOTALE	307

Obiettivi raggiunti nel 2008

- 1. Creazione di una scheda informatica per la raccolta e gestione dei dati a cura dell'Unità di biostatistica del CRO per la raccolta di dati e messa a punto di un database.**

In collaborazione con l'Unità di Biostatistica è stata creata una scheda informatica per la raccolta ed elaborazioni dati dell'attività del progetto. Il supporto informatico è un progetto originale dell'Istituto creato specificamente con la finalità di creare un data base per l'anziano oncologico.

- 2. Raccolta di dati e messa a punto di una banca di materiale biologico (cellule, DNA, siero, plasma).**

Sono state create due bio-banche parallele presso la S.O.C. di Microbiologia e presso la S.O.C. di Patologia Oncologica per lo studio di biomarkers associati a tumori nell'anziano. Attualmente le due sieroteche conservano materiale congelato di tutti i pazienti entrati in studio. Sono in corso le prime valutazioni sulla quota di pazienti trattati con farmaci biologici.

- 3. Attivazione di percorsi terapeutici.**

La finalità di questo programma mirato al paziente oncologico anziano è l'elaborazione di un piano di cura e assistenza personalizzato. In particolare, gli obiettivi principale prevedono:

- l'inclusione dei pazienti anziani in protocolli sperimentali di ricerca clinica;
- la facilitazione dell'accesso alle cure anche degli anziani fragili rappresentativi della popolazione anziana.

La collaborazione con gli oncologi referenti di patologia ha portato alla definizione di alcuni studi osservazionali di fase II:

- Trattamento del linfoma non Hodgkin nell'anziano modulato in base a categorie di rischio (fit, unfit e frail) secondo la VGM.
- Ormonoterapia e terapia adiuvante nel carcinoma della mammella dell'anziano.
- Targeted-therapy nei tumori solidi dell'anziano.
- Target-therapy nei tumori del rene dell'anziano.

Recentemente, le nuove ricerche sulla patogenesi del tumore renale hanno portato a identificare un possibile target terapeutico nella inibizione dell'angiogenesi. Nuovi approcci terapeutici, come l'uso dell'Anticorpo monoclonale anti VEGF (bevacizumab) Avastin e l'uso di inibitori a largo spettro della tirosin kinasi (TKI), sono stati sperimentati con successo nei pazienti già trattati con immunoterapia. Queste ricerche hanno portato all'approvazione di 2 nuovi farmaci TKI (Sunitenib Sutent, Sorafenib Nexavar) per il trattamento dei pazienti con carcinoma renale avanzato pretrattati o intolleranti all'immunoterapia. Data la particolare criticità d'impiego di tali farmaci ed il costo elevato, il loro utilizzo deve essere riservato a strutture specialistiche che abbiano una notevole esperienza nella gestione clinica della malattia neoplastica renale e attuino un corretto follow-up del paziente.

Nel nostro Istituto si offre ai pazienti affetti da carcinoma renale avanzato un programma

terapeutico innovativo comprensivo di terapie sperimentali e non con scelta terapeutica individualizzata secondo i criteri prognostici.

Il programma prevede i seguenti approcci:

1. Pazienti a prognosi favorevole, non pretrattati con età <70 anni, terapia con IL2 ad alte dosi
2. Pazienti a prognosi sfavorevole non pretrattati con età <70 anni, terapia sperimentale di combinazione all'interno dello studio di fase III: Everolimus + Bevacizumab versus bevacizumab +IFN oppure TKI come da terapia standard.
3. Pazienti in fallimento a un primo trattamento con TKI, è aperto il protocollo sperimentale Sorafenib versus Axitinib.
4. Pazienti con età >70 anni pretrattati con immunoterapia e non (non idonei all'immunoterapia) trattamento con nuovi TKI

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

Tabella 1: Nuovi soggetti sottoposti a visita ed indagine HIV per anno

	2007	2008
<i>Attività ambulatoriale</i>		
Visite mediche	1304	1265
Prime visite	129	62
N° pazienti in terapia antiretrovirale	430	426
<i>Attività di reparto</i>		
N° pazienti ricoverati	46	50
<i>N° nuovi soggetti/anno</i>		
Sieropositivi	89	98
AIDS	36	36
Tumori HIV-associati	61*	61*

*31 AIDS-defining (NHL,SK).

Tabella 2: Patologia neoplastica e CFS

	2007	2008
<i>ATTIVITÀ DI REPARTO</i>		
N° pazienti ricoverati	620°	
Ricoveri complessivi	2464°	2630
<i>ATTIVITÀ AMBULATORIALE</i>		
<i>Patologia oncologica</i>		
Visite mediche♣	14059	12077
Prime visite	870	831
Day Hospital*	2264	2105
N° cicli chemioterapia	3784	2829
<i>CFS</i>		
Visite mediche	132	125
Prime visite	104	76

♣ Il numero delle visite è stato conteggiato tenendo conto del numero complessivo Dipartimentale, poiché quanto non è possibile separare i dati

* Il numero dei day hospital è stato conteggiato tenendo conto del numero complessivo Dipartimentale, poiché non è possibile separare i dati

° Il numero dei ricoveri è stato conteggiato tenendo conto del numero complessivo Dipartimentale, poiché quanto non è possibile separare i dati

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Tirelli U. Clinical outcome and prognostic factors for patients treated within the context of a phase I study: the Royal Marsden Hospital experience. *Brit J Cancer* 99:1364, 2008 [Epub Sept. 9].
- Bearz A, Garassino I, Cavina R, Favaretto A, Boccalon M, Talamini R, Berretta M, Spazzapan S, Simonelli C, Santoro A, Tirelli U. Pemetrexed single agent in previously treated non-small cell lung cancer: a multi-institutional observational study. *Lung Cancer*. 2008 May;60(2):240-5. Epub 2007 Nov 26.
- Berretta M, Bearz A, Frustaci S, Talamini R, Lombardi D, Fratino L, Lleshi A, Bonanno S, Spartà D, Palmucci S, Berretta S, Tirelli U. FOLFOX2 in the treatment of advanced colorectal cancer: a comparison between elderly and middle aged patients. *J Chemother*. 2008 Aug;20(4):503-8.
- Simonelli C, Annunziata MA, Chimienti E, Berretta M, Tirelli U. Cancer survivorship: a challenge for the European oncologists. *Ann Oncol*. 2008 Jul;19(7):1216-7. Epub 2008 Jun 4.
- Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood*. 2009 Feb 5;113(6):1213-24. Epub 2008 Oct 27.

Oncologia Medica B

Personale clinico-scientifico



Responsabile: Dr. S. Frustaci

Dirigenti medici: Dr.ssa A. Buonadonna

La Struttura Operativa Complessa di Oncologia Medica B è stata attivata nel marzo 2007 con la nomina del Direttore della medesima. Il 2008 ha rappresentato l'anno di vero inizio dell'attività clinica che si è avvalsa della collaborazione del personale medico dell'area di Degenza dell'Oncologia Medica C (Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr. G.M. Miolo) e di collaborazioni da parte dell'Oncologia Medica A e C a livello di Day Hospital (Dr. M. Berretta, Dr. S Spazzapan).

In termini operativi la S.O.C. ha svolto attività clinica e di ricerca sia all'interno che all'esterno dell'Istituto. L'articolazione dell'attività interna si è sviluppata a livello ambulatoriale con l'attività di day-hospital, di follow-up e di consulenza per pazienti esterni e interni. L'attività di ricovero ordinario è stata effettuata nell'ambito della S.O.C. di Oncologia Medica C e mediante il concorso del personale medico ed infermieristico della stessa. La stretta collaborazione con l'Ufficio Clinical Trials ha permesso il regolare accrual di pazienti ai numerosi studi spontanei e collaborativi attivati.

Le caratterizzazioni peculiari della S.O.C. riguardano tre principali aree funzionali:

- Le neoplasie dell'apparato gastroenterico;
- I sarcomi dell'osso, delle parti molli e viscerali;
- Le neoplasie rare;

ed una funzione extra-istituzionale di coordinamento per lo sviluppo di protocolli clinici condivisi, in ambito regionale e sovra-regionale.

Attività clinico-scientifica

Neoplasie dell'apparato gastroenterico.

Rappresenta la principale attività clinico-scientifica nell'ambito della S.O.C. Numerose collaborazioni nazionali ed internazionali sono state attivate nell'ambito di progetti di ricerca clinica coinvolgenti nuovi farmaci biologici per il trattamento adiuvante, di prima e di seconda linea del cancro colo-rettale.

Dall'elenco dei protocolli attivati si evince lo sforzo compiuto e l'interesse esistente per questo variegato gruppo di patologie. In particolare, la partecipazione agli studi nazionali e internazionali cooperativi ha comportato una notevole mole di lavoro anche all'Ufficio Clinical Trials che supporta attivamente tutte le iniziative della S.O.C. I grants ricavati dagli

studi sponsorizzati sono serviti prevalentemente a supportare questa importante Struttura indispensabile alla ricerca clinica dell'Istituto.

Tutte le nuove molecole, non ancora in commercio, sono arrivate al CRO nell'ambito di sperimentazioni cliniche cooperative sia nella fase adiuvante sia nella fase metastatica delle neoplasie colo-rettali.

Per il tumore dello stomaco è proseguito lo studio di chemioterapia adiuvante, cooperativo italiano cui partecipano tutti i principali Gruppi cooperativi (Studio intergruppo). Questo studio rappresenta il maggior sforzo italiano di dare una risposta finalmente definitiva sull'utilità della chemioterapia adiuvante nelle forme ad alto rischio di questa neoplasia che, pur essendo in calo come incidenza, rappresenta una delle neoplasie a peggior prognosi.

Si è inoltre attivato uno studio spontaneo di dose finding con una tripletta innovativa (DOC) nella fase avanzata. Lo scopo è quello di superare gli schemi usuali notevolmente tossici per poter attivare anche uno studio in neo-adiuvante.

Inoltre, tutte le varie forme di patologia neoplastica maligna hanno trovato adeguate risposte di tipo clinico e assistenziale, sia in regime di ricovero ordinario che di day-hospital.

Dal punto di vista scientifico, rilevante è stata la collaborazione con i Gruppi cooperativi nazionali ITMO e GISCAD, con la partecipazione a diversi studi sulle neoplasie del colon-retto e dello stomaco. Il responsabile della S.O.C. è membro del consiglio direttivo dell'ITMO. Si è inoltre attivata nel corso dell'anno la collaborazione con l'EORTC-Gastrointestinal Study Group che comporterà ulteriore attivazione di protocolli cooperativi.

È proseguita inoltre la collaborazione con la S.O.C. di Farmacologia Clinica per gli studi di farmacogenomica e farmacocinetica nell'ambito dei protocolli prospettici di prima linea di incremento di dose del CPT-11 nello schema FOLFIRI per il trattamento di prima linea del ca. del colon. LO studio è stato recentemente concluso.

I sarcomi dell'osso, delle parti molli e viscerali

Rilevante funzione a livello regionale e sovra-regionale è stata svolta dalla Struttura Operativa Complessa per quanto attiene alle funzioni di consulenza e di indirizzo per pazienti anche non direttamente afferenti al CRO. Questa attività riconosciuta è uno dei punti di forza dell'Istituto nell'ambito di queste neoplasie. Infatti, sono proseguite le collaborazioni scientifiche nell'ambito dell'Italian Sarcoma Group per gli studi cooperativi sia sui sarcomi delle parti molli che dell'osso.

Di particolare interesse nell'ambito di questa patologia è la coordinazione dello studio di chemioterapia neo-adiuvante nei sarcomi degli arti e del tronco superficiale che nel corso dell'anno ha concluso il suo accrual a livello nazionale con oltre 350 pazienti randomizzati; dopo adeguato follow-up, questo studio italiano, la cui coordinazione per la chemioterapia fa capo alla S.O.C. di Oncologia Medica B, rappresenterà uno degli studi di riferimento a livello mondiale per questa patologia.

Nell'ambito degli altri sarcomi è proseguita regolare l'adesione agli studi sull'osteosarcoma e sui sarcomi di Ewing e PNET coordinati dall'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna.

Nell'ambito dei sarcomi viscerali i Gastro-Intestinal Stromal Tumors (GIST) hanno rappresentato una componente di particolare interesse nell'arco del 2008. È proseguito l'accrual ed il follow-up di pazienti inseriti negli studi internazionali prospettici. È proseguito lo studio europeo adiuvante nell'ambito dell'EORTC paragonante 2 anni di imatinib mesilato versus solo controllo con l'obiettivo del vantaggio in sopravvivenza.

È proseguito lo studio sui GIST resistenti ad imatinib, in seconda linea di terapia molecolare mirata, con la molecola sunitinib che determina un interessante tasso di risposte dopo fallimento di imatinib. A fine anno è stato anche attivato lo studio di terza linea molecolare mirata con la nuova molecola nilotinib.

Complessivamente, dal 2000 a tutto il 2008, il numero totale di pazienti affetti da GIST e trattati al CRO si è progressivamente incrementato, attestandosi sui 20-25 nuovi casi anno. Tutti questi casi sono inseriti in un data-base prospettico e saranno fonte di interessanti

osservazioni clinico-biologiche e di correlazioni fra l'andamento clinico e le diverse mutazioni del c-kit.

Le neoplasie rare

Rappresentano un vasto campo d'interesse e di attività clinica. Queste neoplasie rappresentano sempre un rilevante impegno clinico per la condivisione e la gestione del trattamento multidisciplinare che spesso comportano. L'utilizzo dello strumento della Rete Tumori Rari, a cui la S.O.C. partecipa attivamente, comporta la condivisione delle scelte effettuate.

È proseguito l'importante interesse sui tumori neuroendocrini rivolto a caratterizzare:

- 1) la terapia più adeguata nelle forme a basso grado di differenziazione,
- 2) il ruolo della Cromogranina A come marker sierico nella diagnosi ed evoluzione dei pazienti affetti,
- 3) l'ampliamento della casistica di pazienti afferenti all'Istituto e qui seguiti sia nella diagnosi che terapia e follow-up: attualmente il data-base è aggiornato a 200 pazienti.

Attività quantitativa

Non è facilmente enucleabile dall'attività del Dipartimento di Oncologia Medica, in quanto tutti i dati sono stati unificati sotto un'unica voce dal luglio 2006. Si può ricordare però che vi sempre stata una stretta collaborazione con l'Oncologia Medica C, sia a livello di Sezione Degenze che di Day Hospital ed Ambulatori. L'integrazione di attività con gli altri reparti si è esplicita in maniera altresì organica a livello di collaborazione e di consulenza su casi specifici.

Importante è stata inoltre l'attività di consulenza esterna che si esplica su più giornate alla settimana ed ha coinvolto sempre 1 o 2 medici. Nell'arco dell'anno le consulenze esterne sono state oltre 200 a testimonianza dell'attività di richiamo esplicita dalla Struttura stessa.

Progettualità 2009

La progettualità per il 2009 prevede, all'interno del CRO, ancora un maggior impegno clinico assistenziale grazie all'apporto di figure professionali strutturate e continuando la collaborazione con le altre S.O.C. di Oncologia Medica.

All'esterno del CRO, mediante la connotazione di stretta interazione, in ambito di area vasta provinciale, con le altre strutture oncologiche esistenti, si attiveranno protocolli comuni e progetti condivisi per una maggiore integrazione del trattamento oncologico.

Dal punto di vista scientifico, i numerosi studi attivati negli anni precedenti e già conclusi o in fase di conclusione troveranno adeguata pubblicazione su riviste nazionali ed internazionali. I protocolli di ricerca clinica sia spontanei che sponsorizzati continueranno ad avere la massima attenzione nell'ambito delle patologie afferenti alla S.O.C.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Casali P.G., Jost L., Reichardt P., Schlemmer M. & Blay J.Y. (Co-authors Frustaci S., Buonadonna A.) On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 2): ii35–ii38, 2008.
- Casali P.G., Jost L., Sleijfer S., Verweij J. & Blay J.Y. (Co-authors Frustaci S., Buonadonna A.) On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 2): ii89–ii93, 2008.

- Di Costanzo F., Ravasio R., Sobrero A., Bertetto O., Vinante O., Luppi G., Labianca R., Amadori D., Barone C., Merlano M.C., Longo F., Mansueto G., Antonuzzo L. and Gasperoni S. (Co-authors Frustaci S.). Capecitabine versus bolus 5-Fluorouracil plus leucovorin (Folinic Acid) as Adjuvant Chemotherapy for Patients with Dukes' C Colon Cancer: economic evaluation in an Italian NHS setting. *Clin. Drug Invest* 2008, 28.10, 645-655.
- Buonadonna A., Scalone S., Lombardi D., Nigri P., De Paoli A., Frustaci S. Molecular target-therapy and new drugs in metastatic gastric cancer. *Tumori* vol7, N°3: S55-60.
- De Paoli A., Boz G., Buonadonna A., Innocente R., Sigon R., De Marchi F., Frustaci S. Multidisciplinary approach to gastric cancer: ongoing trials and new perspectives.

Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale Terapia Cellulare e Chemioterapia ad Alte Dosi

Personale clinico-scientifico



Responsabile: Dr.ssa M. Michieli
Dirigente Medico: Dr.ssa R. Manuele, Dr. M. Rupolo

Articolazione dell'Unità e sue funzioni clinico-scientifiche:

La Struttura Operativa Semplice Dipartimentale di Terapia Cellulare e Chemioterapia ad Alte Dosi in Oncoematologia si colloca nel Dipartimento di Oncologia Medica e ha come funzione clinico - scientifica peculiare l'organizzazione e il coordinamento del programma di impiego di Terapia Cellulare. Il responsabile della S.O.S.D. è anche **Direttore del Programma di Utilizzo di cellule Staminali del CRO (CIC 162)** dal 29 agosto 2005 con delibera commissariale (prot 13383/c) in ottemperanza alla normativa di cui all'Accordo Stato Regioni (GU 30/09/2003). Il programma di utilizzo di terapie cellulari al CRO di Aviano prevede l'integrazione nella pratica clinica e nei protocolli di ricerca transazionale di tecniche di auto e allotrapianto di cellule staminali emopoietiche preceduti da condizionamenti convenzionali, integrati con immunoterapia adottiva o ridotti per intensità. Come sviluppo futuro ha l'applicazione di tecniche di utilizzo a scopo clinico di linfociti, cellule dendritiche o mesenchimali in programmi di vaccino-terapia cellulare, terapia genica, immunoterapia cellulare adottiva e processi di riparazione tissutale mediante infusione di cellule staminali.

Risorse e strutture

Sono affidate alla S.O.S.D. tre camere di degenza a bassa carica microbica con filtro a pressione negativa situate al quinto piano. Le altre strutture necessarie all'attività clinica (3 camere di degenza a 2 letti, ambulatori e DH), **sono condivise** con il Dipartimento di Oncologia Medica. Il personale infermieristico addestrato che segue un percorso specifico di aggiornamento continuo per i programmi di Terapia cellulare è condiviso con il Dipartimento di Oncologia Medica.

Attività clinico-scientifica 2008

- **Nel 2008, in accordo alle direttive** europee sono state effettuate più di 10 procedure di APSCT e sono stati aggiornati i registri EBMT relativi ai nuovi casi e al follow-up dei casi trattati dal 2000 al 2008 a cura di Ivana Sartor e del Dr. M. Rupolo consentendo l'accreditamento del CRO quale centro GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) ed EBMT (European Group for Blood and Marrow

Transplantation) per l' APSCT con numero di riferimento CIC 162.

- È stata **mantenuta la pre-certificazione** di conformità alle Direttive Europee 2004/23/CE, 2006/17/CE e 2006/86/CE ed alla normativa nazionale in materia di attività trasfusionali che il Centro Nazionale Trapianti e il Centro Nazionale Sangue in collaborazione con il GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo), il JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT EBMT) e la SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia) ha rilasciato nel 2007.
- Prosegue il progetto di ricerca sull'applicazione dell'autotrapianto in soggetti con coinfezioni virali da HIV, HCV e HBV (linee di ricerca 3 e 5) con la partecipazione della S.O.S.D. ad un protocollo multicentrico sponsorizzato dal GICAT di utilizzo dell'APSCT come terapia di consolidamento in **prima linea in HIV-Ly** aggressivi con IPI sfavorevole (linea di ricerca 3 e 5).
- Prosegue il programma di autotrapianto modulato nell'anziano con un totale di 94 casi di trapianto in pazienti con età superiore ai 60: (linea di ricerca 3). La casistica in pazienti con età superiore ai 60 anni copre quindi circa il 30 % delle procedure di APSCT.
- Si è concluso nel 2008 lo studio randomizzato di fase II ONC-2006-001.
- Proseguono gli studi sui nuovi farmaci nel mieloma con l'adesione al protocollo italiano di sperimentazione della lenalidomide come terapia di prima linea.

Risultati Scientifici Rilevanti

APSCT in pazienti con linfoma HIV- correlato (HIV-Ly) o con Mieloma HIV correlato

Sono stati finora sottoposti a APSCT un totale di 34 pazienti con patologia onco-ematologica e infezione da HIV confermando il CRO quale centro con la maggior esperienza e casistica europea.

Per quanto riguarda i casi di HIV-Ly, si è concluso lo studio prospettico multicentrico nell'ambito del Gruppo GICAT volto a dimostrare l'utilità del trapianto autologo (APSCT) nei pazienti refrattari o ricaduti affetti da Linfomi HIV correlati. Sono stati discussi ed elaborati i dati ed è in corso la preparazione del lavoro.

Nel nostro Istituto sono stati valutati 50 pazienti consecutivi con HIV-Ly ricaduto o refrattario ma prevalentemente per la presenza di altre co-morbilità, solo 27 soddisfacevano i criteri di inclusione dello studio GICAT. Vista la precedente esperienza negativa con altri regimi di salvataggio, abbiamo proposto l'APSCT a tutti i pazienti esclusi dal GICAT come terapia compassionevole. La casistica globale è stata valutata e sono stati analizzati i fattori predittivi per l'outcome e per la possibilità di concludere il percorso di salvataggio con l'autotrapianto nonostante le co-morbilità. I risultati sono oggetto di un lavoro che verrà sottoposto per pubblicazione nei primi mesi del 2009.

La valutazione di fattibilità ed efficacia dell'APSCT nei pazienti con HIV-Ly è stato oggetto di due studi Europei sponsorizzati dall'EBMT che sono stati realizzati utilizzando i Dati del Registro EBMT-WP. Il primo studio ha analizzato i dati di efficacia, tossicità e sopravvivenza relativi a 68 pazienti arruolati e trattati in 20 Istituzioni Europee (12 casi dal CRO di Aviano) ed è stato accettato per pubblicazione su JCO. Mentre il secondo ha presentato un'analisi retrospettiva e comparativa tra un gruppo di pazienti affetti da linfoma in HIV ed un gruppo di controllo di pazienti affetti da linfoma non Hodgkin, ma sieronegativi con caratteristiche cliniche omogenee (24 casi del CRO di Aviano). Lo studio è stato sottoposto per pubblicazione nel mese di dicembre.

Autotrapianto in pazienti con linfoma ed età superiore a 60

Recenti evidenze hanno dimostrato che i pazienti anziani con un PS buono ed assenza di co-morbilità, non solo tollerano l'APSCT, ma godono dei benefici in termini di sopravvivenza simili a quelli dei pazienti più giovani. Nel 2002 abbiamo progettato nel nostro Istituto un approccio trapiantologico dell'anziano (65-75 anni) affetto da linfoma non Hodgkin

aggressivo in prima ricaduta, derivato dall'esperienza dell'utilizzo di una CGA. Lo studio è tuttora in corso. Finora 18 pazienti con **rischio standard** sono stati sottoposti ad APSCT. **Nessun caso di TRM è stato osservato.** I dati relativi al recupero ematologico e le tossicità ematologiche ed extraematologiche, il tasso di risposta e i dati di sopravvivenza sono in corso di elaborazione.

Progettualità della S.O.S.D. per il 2009

- Prosecuzione degli studi già avviati negli anni precedenti e analisi dei risultati ottenuti dalle procedure di Autotrapianto già effettuate negli anni 2000-2008 con particolare attenzione ai pazienti trapianti con età superiore a 60 anni.
- Prosecuzione della stesura dei percorsi assistenziali necessari al conseguimento della certificazione professionale di eccellenza e dell'accreditamento del programma di utilizzo di cellule staminali in conformità alle Direttive Europee 2004/23/CE, 2006/17/CE e 2006/86/CE e alla normativa europea di accreditamento dei centri TMO secondo i requisiti dettati dal JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT EBMT).
- Per il triennio 2009-2011 pianificazione di un programma di terapia cellulare con manipolazione genica di precursori emopoietici ai fini di ottenere resistenze alla infezione da HIV da applicare a pazienti con HIV-Ly che abbiano programmi terapeutici che includano un APSCT.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

Tabella riassuntiva 2000-2008: Procedure di autotrapianto

<i>Patologie</i>	2000-2	2003	2004	2005	2006	2007	2008
LNH	16	13	20	18	16	17	13
LH	10	2	17	9	9	6	6
MM	10	13	6	8	9	12	18
Tumori solidi /altro	8	4	5	3	1	2	1
LH /LNH HIV	3	2	5	6	6	4	5
Mielomi HIV	-	-	-	-	-	-	1
TOTALE	47	34	53	44	41	41	44
Raccolte aferetiche	63	38	47	52	62	58	57
Espianti di midollo	3	0	4	0	1	3	0

Sono state eseguite dalla SOS circa 90 prestazioni ambulatoriali in regime di post-ricovero, circa 150 visite per i pazienti in protocolli di raccolta di precursori emopoietici. Le valutazioni cliniche pre trapianto, il follow-up post trapianto, le chemioterapie non intensive in DH, le procedure diagnostiche invasive e l'attività clinica non inerente ai programmi trapianto sono inclusi nei dati relativi al Dipartimento di Oncologia Medica.

Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Gratwol A, Baldomero E et al For the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy ISCT and European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT (JACIE). The EBMT Activity Survey 2007: focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. Bone Marrow Transplant 2009 Feb;43(4):275-91. Epub 2009 Jan 26.
- Balsalobre P, Diez Martin JL, Re A, Michieli M et al. The European experience on Autologous Stem Cell Transplantation in HIV-related lymphomas patients: an EBMT Lymphoma Working Party analysis. J Clin Oncol in press

- Lorenzon D, Mazzucato M, Abbruzzese L, Cilli M, De Angeli S, Degan M, Mambrini G, Piccardi F, Rupolo M, Michieli M, De Marco L, Gattei V, Astori G. Vox Sang. Preclinical ex vivo expansion of peripheral blood CD34+ selected cells from cancer patients mobilized with combination chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor. 2008 May;94(4):342-50. Epub 2008 Feb 14.
- Pratesi C, Simonelli C, Zanussi S, Talamini R, Bortolin MT, Tedeschi R, Marus A, Caffau C, Michieli M, Tirelli U, De Paoli P. Recent thymic emigrants in lymphoma patients with and without human immunodeficiency virus infection candidates for autologous peripheral stem cell transplantation. Clin Exp Immunol. 2008 Jan;151(1):101-9. Epub 2007 Oct 11.
- Quartuccio L, Fabris M, Moretti M, Barone F, Bombardieri M, Rupolo M, Lombardi S, Pitzalis C, Beltrami CA, Curcio F, De Vita S. Resistance to Rituximab Therapy and Local BAFF Overexpression in Sjögren's Syndrome-Related Myoepithelial Sialadenitis and Low-Grade Parotid B-Cell Lymphoma. Open Rheumatol J. 2008;2:38-43. Epub 2008 May 28.

Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale

Bioimmunoterapia dei Tumori Umani

Personale clinico-scientifico



Dirigente Medico Responsabile: Dr. R. Dolcetti

Dirigente Biologo:

Dr.ssa. P. Zancai

Borsisti:

Dr.ssa J. Del Col, Dr.ssa E. Muraro

Dottorandi:

Dr.ssa D. Martorelli

Specializzandi:

Dr.ssa E. Pasini

Tesisti:

K. Mastorci

Articolazione e funzioni clinico-scientifiche

La S.O.C. Bioimmunoterapie dei Tumori Umani è preposta allo sviluppo e trasferimento in campo clinico di terapie biologiche ed immunologiche in pazienti affetti da tumore, con particolare riferimento alle forme associate ad agenti infettivi. Sia per quanto riguarda le strategie di bioterapia che gli approcci di immunoterapia innovativi, la S.O.C. provvede inoltre a sviluppare e validare nuovi test di valore diagnostico e/o predittivo atti a monitorare con le più adeguate modalità le risposte biologiche ed immunologiche indotte nei pazienti trattati. In virtù di tali peculiarità, la S.O.C. si pone pertanto come struttura in grado di favorire un rapido trasferimento in campo clinico delle conoscenze della ricerca di base, tramite il disegno e l'attivazione di studi clinici controllati di fase I/II su pazienti afferenti all'Istituto per quanto riguarda approcci bio-immunoterapeutici innovativi. L'attività si inserisce nell'ambito delle linee di ricerca istituzionali 3 e 5.

Attività clinico-scientifica per il 2008

L'attività di ricerca nel 2008 è stata focalizzata sulle seguenti tematiche:

- **Sviluppo di vaccini idiotipici ricombinanti "subset-specifici" per il trattamento di disordini linfoproliferativi a cellule B.**

Il progetto si prefigge di sviluppare nuovi vaccini idiotipici ricombinanti applicabili a distinti subset di linfomi/leucemie esprimenti idiotipi molecolarmente correlati. Nel corso del 2008 sono stati identificati numerosi epitopi "varianti" rispetto a quelli di VK3-20 in catene leggere kappa appartenenti a varie famiglie ed espresse da vari linfomi/leucemie. Esperimenti preliminari indicano come CTL VK3-20-specifici siano in grado di uccidere target autologhi esprimenti tali epitopi "varianti". La conferma di tali osservazioni mediante esperimenti dose-risposta consentirà di stabilire con maggior precisione la cross-reattività delle risposte indotte dal vaccino VK3-20. Utilizzando le prime aliquote di proteina VK3-20 ricombinante prodotta da Areta Int. secondo modalità GMP sono attualmente in corso esperimenti condotti in modelli animali in collaborazione con il Dr. Rosato (Univ. Padova) tesi a valutare le proprietà immunogeniche in vivo di tali proteine. Tali esperimenti hanno evidenziato che la linea cellulare VK3-20+HLA-A*0201+DG75 down-regola drasticamente le molecole HLA classe I quando trapiantata in vivo in topi immunodeficienti. Al fine di superare tale limitazione del modello sperimentale, si è provveduto ad ingegnerizzare la linea

DG75 con un vettore esprimente HLA-A*0201. I risultati di tali studi nel modello animale saranno funzionali al completamento della documentazione necessaria per l'ottenimento delle previste autorizzazioni per l'avvio della sperimentazione clinica.

- **Bioterapie innovative per pazienti affetti da linfoma a cellule mantellari (MCL).**

È stato concluso uno studio che ha dimostrato come i pathways PI3K/Akt e TORC1 siano costitutivamente attivi in cellule di MCL. Tale attivazione non dipende dalla presenza di fattori serici, né dalla perdita della proteina PTEN, un regolatore negativo di Akt, ma correla con la presenza della forma fosforilata inattiva di PTEN. L'inibizione di ciascuno di questi due pathways induce l'arresto proliferativo in fase G0/G1, associato ad una down-regulation della ciclina D3 e ad un aumento dei livelli nucleari di p27Kip1. Inoltre, mentre l'inibizione di PI3K/Akt risulta nella down-regulation della ciclina D1 nelle tre linee di MCL indagate, l'inibizione di TORC1 con rapamicina induceva tale effetto soltanto nella linea SP53, l'unica in cui GSK3 è sotto il diretto controllo di mTOR. Ciò suggerisce che l'inibizione di mTOR sia efficace soltanto in un limitato subset di MCL. È stato inoltre dimostrato che inibitori di PI3-K/Akt, ma non la rapamicina, inducono livelli variabili di apoptosi caspasi-dipendente e ridotta attività telomerasica in cellule di MCL. I risultati ottenuti indicano che l'attivazione di Akt e mTOR riveste una diversa rilevanza funzionale in cellule di MCL, suggerendo, in particolare, che l'inibizione di Akt possa indurre effetti terapeutici più efficaci rispetto a quella di mTOR (Dal Col et al., Blood 2008). Inoltre, l'inibizione di PI3-K/Akt riduce del 40% l'emivita della ciclina D1 come risultato dell'accumulo della forma defosforilata attiva di GSK-3 β nel nucleo, dove questa può fosforilare la ciclina D1 in Thr286, favorendone l'esporto nucleare. La translocazione citoplasmatica della ciclina D1 è mediata dall'esportina nucleare CRM1, la cui associazione con la ciclina D1 aumenta in seguito all'inibizione di PI3-K/Akt. Tuttavia, la rapamicina inibisce la fosforilazione in Ser9 della GSK-3 β con il concomitante esporto nucleare della ciclina D1 solo nelle cellule di MCL in cui GSK-3 β è sotto il controllo di mTOR. Pertanto, la capacità di down-regolare la ciclina D1 tramite GSK-3 β può consentire l'identificazione di subset di pazienti con MCL che potrebbero beneficiare di trattamenti con inibitori di mTOR (Dal Col et al., Cell Cycle 2008).

- **Neoplasie EBV-associate: approfondimenti patogenetici e identificazione di nuovi biomarcatori di valore clinico**

In uno studio realizzato in collaborazione con la Prof.ssa De Rossi (Univ. di Padova) abbiamo recentemente dimostrato come la telomerasi possa contribuire all'immortalizzazione di linfociti B primari ad opera di EBV tramite inibizione della replicazione virale e promozione della proliferazione. Nel corso del 2008 è stato dimostrato che l'oncoproteina virale LMP-1 è direttamente responsabile dell'induzione di telomerasi in linfociti B agendo a livello del promotore di hTERT. L'attivazione di hTERT indotta da LMP-1 è indipendentemente mediata da NF- κ B e ERK1/2, mentre c-Myc non sembra coinvolto. Questi risultati indicano che LMP-1 è in grado di modulare simultaneamente diverse vie di trasduzione del segnale in linfociti B per transattivare il promotore di hTERT ed incrementare l'attività telomerasica, confermando le proprietà pleiotropiche di questa oncoproteina virale (Terrin et al., J. Virol. 2008). Nel corso del 2008 è stata inoltre completata una prima caratterizzazione delle proprietà immunogeniche di BARF1, proteina di EBV espressa dalle cellule del carcinoma nasofaringeo indifferenziato (UCNT). In particolare, mediante IFN γ -ELISPOT sono state evidenziate risposte CD4+ e CD8+ specifiche per la proteina p29 BARF1 sia in donatori EBV+ che in pazienti UCNT, ma non in individui EBV-seronegativi. Utilizzando approcci immunoinformatici, sono stati selezionati 5 epitopi di BARF1 presentati nel contesto della molecola HLA-A*0201 e che si sono rivelati in grado di evocare risposte CD8+ memoria sia in donatori EBV+ che in pazienti con UCNT. L'entità delle risposte CD8+ BARF1-specifiche è stata sempre maggiore in pazienti con UCNT rispetto ai donatori sani. Da donatori HLA-A*0201+ sono stati inoltre ottenuti CTL specifici per 3 peptidi di BARF1 in grado di lisare in modo specifico e HLA-ristretto cellule tumorali esprimenti naturalmente BARF1. Questi risultati indicano che BARF1 è un antigene tumorale di potenziale rilevanza applicativa in quanto dotato di proprietà immunogeniche sfruttabili in campo terapeutico,

particolarmente per il trattamento dei pazienti con UCNT (Martorelli et al., Int. J. Cancer 2008).

- **Associazione tra Chlamydiae e disordini linfoproliferativi.**

È stato completato uno studio prospettico, condotto sia su pazienti con linfomi degli annessi oculari (OAL) che su donatori sani, che ha confermato l'elevata prevalenza di Chlamydia psittaci (Cp) (75%) in tali linfomi. Il DNA di Cp è stato inoltre riscontrato in swabs congiuntivali e/o PBMCs del 50% dei pazienti con OAL, e soltanto nei PBMCs di un donatore sano (2%). L'isolamento colturale e la crescita in vitro di Cp (collaborazione con l'Istituto Zooprofilattico di Pavia) sono state ottenute da swabs congiuntivali e/o PBMCs di 5 pazienti con OAL (25%) ma non da donatori. Questi risultati dimostrano per la prima volta che la Cp presente nella congiuntiva o nei PBMCs di pazienti con OAL è vitale ed infettante e confermano che tale infezione è da considerarsi eccezionale in donatori sani (Ferrerri et al., Int. J. Cancer, 2008). È stata inoltre definita la prevalenza dell'infezione da Chlamydia psittaci in un'ampia serie di disordini linfoproliferativi sia B che T cellulari rappresentativi dei diversi istotipi e delle sedi di presentazione. Il 74% degli OAL è stato associato all'infezione da Cp che è stata localizzata in cellule monocito-macrofagiche infiltranti grazie a varie tecniche; l'immunoistochimica e la TETR-PCR hanno mostrato una concordanza del 70%. La prevalenza del DNA di Cp era simile in linfomi non-OAL nodali ed extranodali. Nell'ambito di questi ultimi, Cp è stata più frequentemente riscontrata nei linfomi diffusi a grandi cellule della cute e dell'anello del Waldeyer. L'approccio multiparametrico utilizzato ha consentito di dimostrare che l'infezione da Cp è albergata da cellule monocito-macrofagiche e si associa preferenzialmente a linfomi che insorgono in distretti direttamente esposti ad antigeni esogeni (Ponzoni et al., Clin. Cancer Res., 2008).

Risultati più rilevanti dal punto di vista conoscitivo e clinico-applicativo ottenuti nel 2008

- La dimostrazione che un limitato numero di proteine Ig ricombinanti può indurre risposte immuni potenzialmente efficaci nei confronti di un ampio numero di pazienti con linfoproliferazioni HCV-correlate supporta la fattibilità di nuovi e più semplici approcci di immunoterapia. Ciò ha stimolato la formulazione di un progetto multidisciplinare teso a completare la caratterizzazione delle risposte immuni indotte da tali Ig clonotipiche ricombinanti e a disegnare e attivare un trial clinico di fase I/II per il trattamento di pazienti affetti da tali linfoproliferazioni. I risultati fin qui ottenuti hanno inoltre consentito di formulare una nuova progettualità tesa a sviluppare vaccini idiotipici ricombinanti "cross-reattivi" in quanto potenzialmente in grado di indurre risposte immuni nei confronti di vari disordini linfoproliferativi esprimenti Ig molecolarmente correlate. Tale progetto, finanziato dalla Comunità Europea, oltre al CRO (Coordinatore), vede la partecipazione del Karolinska Institute di Stoccolma e delle Università di Oslo e di Padova. Questi gruppi lavorano in stretta collaborazione con tre Biotech specializzate con sede in Gran Bretagna (ProImmune), Olanda (Pepscan) e Italia (Areta International). Ciò consentirà un rapido trasferimento in campo clinico dei risultati ottenuti ed in particolare dei nuovi vaccini sviluppati.
- La dimostrazione che i pathways PI3-K/Akt e mTOR sono costitutivamente attivi in cellule di MCL fornisce il razionale per poter sfruttare tali signalings quali nuovi bersagli per terapie biologiche.
- LMP-1 attiva simultaneamente diverse vie di trasduzione del segnale in linfociti B per transattivare il promotore di hTERT ed incrementare l'attività telomerasica.
- BARF1 è un antigene tumorale di potenziale rilevanza applicativa in quanto dotato di proprietà immunogeniche sfruttabili in campo terapeutico, particolarmente per il trattamento dei pazienti con UCNT
- I risultati conseguiti nel 2008 hanno consolidato l'associazione tra linfomi degli annessi oculari e infezione da Chlamydia psittaci fornendo evidenza diretta che in tali pazienti il batterio è vitale ed infettante. È stato inoltre dimostrato che tale infezione è

albergata da cellule monocito-macrofagiche e si associa preferenzialmente a linfomi che insorgono in distretti direttamente esposti ad antigeni esogeni.

Progettualità specifica della S.O.C.

- Il progetto inerente lo sviluppo di nuovi vaccini idiotipici proseguirà con la validazione di altri potenziali epitopi immunogenici di VK3-20. Sarà implementato il database comprendente le sequenze VH e VK ottenute da vari disordini linfoproliferativi che sarà utile per definire la variabilità interpaziente delle Ig clonotipiche di interesse e per verificare se gli epitopi identificati siano presenti anche in Ig espresse da altri subset di linfomi. Ciò consentirà di definire più compiutamente lo spettro di possibili pazienti vaccinabili con tali proteine idiotipiche. Proseguirà inoltre l'attività legata ad un progetto complementare, finanziato da Alleanza Contro il Cancro-ISS, teso a confermare le proprietà immunogeniche di VK3-20 in modelli animali e a valutare possibili alterazioni delle risposte indotte dal vaccino nel contesto dell'infezione da HCV.
- Verranno approfonditi i meccanismi responsabili dell'attività pro-apoptica indotta da 9-cis-RA+IFN- α in cellule di MCL tramite identificazione e caratterizzazione dei geni trascrizionalmente modulati da tali composti e presumibilmente coinvolti nella promozione dell'apoptosi.
- Proseguiranno gli studi epidemiologici tesi a chiarire il significato dell'associazione tra infezione da Chlamydia psittaci e OAL (prevalenza in diversi gruppi etnici/aree geografiche, ruolo dell'esposizione domestica od occupazionale ad animali possibili veicoli di infezione). Infine, proseguirà la partecipazione della S.O.C. quale centro di riferimento per le indagini molecolari ad uno studio prospettico multicentrico attivato nel contesto dell'International Extra-Nodal Lymphoma Study Group (IELSG-27) teso a validare il ruolo della terapia antibiotica eradicante l'infezione da Chlamydia psittaci in pazienti affetti da OAL.

Contributo progettuale della S.O.C. all'interno delle varie linee di ricerca dell'Istituto per il 2008

La progettualità della S.O.C. si inserisce nelle linee di ricerca 3 e 5 dell'Istituto e si basa sia su contributi originali che sull'attività integrata e sinergica con altre Strutture Operative intramurali ed extramurali. In particolare, per quanto concerne la linea 3, la S.O.C. continuerà ad approfondire i meccanismi responsabili degli effetti antiproliferativi e pro-apoptotici della combinazione acido retinoico-IFN- α in linfoproliferazioni a cellule B. Ciò con l'obiettivo finale di formulare nuovi schemi di terapia, particolarmente per pazienti anziani. Il progressivo approfondimento delle potenzialità terapeutiche delle proteine Ig clonotipiche ricombinanti dei linfomi HCV+ vedrà la S.O.C. potenziare sia le interazioni intradipartimentali che quelle con Strutture Operative di altri Dipartimenti. Inoltre, nell'ambito del progetto vaccini idiotipici verranno implementate interazioni di valenza applicativa con la Ditta Areta International, finalizzate all'ottenimento di Ig clonotipiche ricombinanti "clinical-grade" per l'attivazione di trial clinici di immunoterapia in Istituto. Infine, il prosieguo della caratterizzazione genotipica, virologica (variazioni di sequenza di LMP-1/2) ed immunologica (identificazione di nuovi antigeni virali di interesse immunoterapeutico) del carcinoma indifferenziato del nasofaringe (linea 5) sarà effettuato grazie alle sempre maggiori sinergie con le S.O.C. afferenti al Gruppo Neoplasie ORL, la S.O.C. di Anatomia Patologica e la S.O.C. di Microbiologia. Di concerto con la S.O.C. di Epidemiologia proseguirà lo studio sui fattori di rischio associati allo sviluppo dei linfomi degli annessi oculari e in collaborazione con la S.O.C. Oncologia Medica A saranno studiati gli effetti del trattamento antibiotico su casi di tale linfoma afferenti all'Istituto.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Dal Col J, Zancai P, Terrin L, Guidoboni M, Ponzoni M, Pavan A, Spina M, Bergamin S, Rizzo S, Tirelli U, De Rossi A, Doglioni C, Dolcetti R. Distinct functional significance of Akt and mTOR constitutive activation in mantle cell lymphoma. *Blood*. 111:5142-5151, 2008.
- Dal Col J, Dolcetti R. GSK-3beta inhibition: at the crossroad between Akt and mTOR constitutive activation to enhance cyclin D1 protein stability in mantle cell lymphoma. *Cell Cycle*. 7:2813-2816, 2008.
- Martorelli D., Houali K, Caggiari L, Vaccher E, Barman L, Franchin G, Gloghini A, Pavan A, Da Ponte A, Tedeschi RM, De Re V, Carbone A, Ooka T, De Paoli P, Dolcetti R. Spontaneous T cell responses to Epstein-Barr Virus-encoded BARTF1 protein and derived peptides in patients with nasopharyngeal carcinoma: bases for improved immunotherapy. *Int J Cancer*. 123:1100-1107, 2008.
- Terrin L, Dal Col J, Rampazzo E, Zancai P, Pedrotti M, Ammirabile G, Bergamin S, Rizzo S, Dolcetti R, De Rossi A. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus activates the hTERT promoter and enhances telomerase activity in B lymphocytes. *J Virol* 82(20):10175-10187, 2008.
- Ponzoni M, Ferreri AJM, Guidoboni M, Lettini AA, Cangi MG, Pasini E, Sacchi L, Pecciarini L, Grassi S, Dal Cin E, Stefano R, Magnino S, Dolcetti R, Doglioni C. Chlamydia infection and lymphomas: association beyond ocular adnexal lymphomas highlighted by multiple detection methods. *Clin Cancer Res* 14:5794-5800, 2008.

Attività del Dipartimento Senologico



Foto 1: Area degenze mediche

Foto 2: spazi comuni



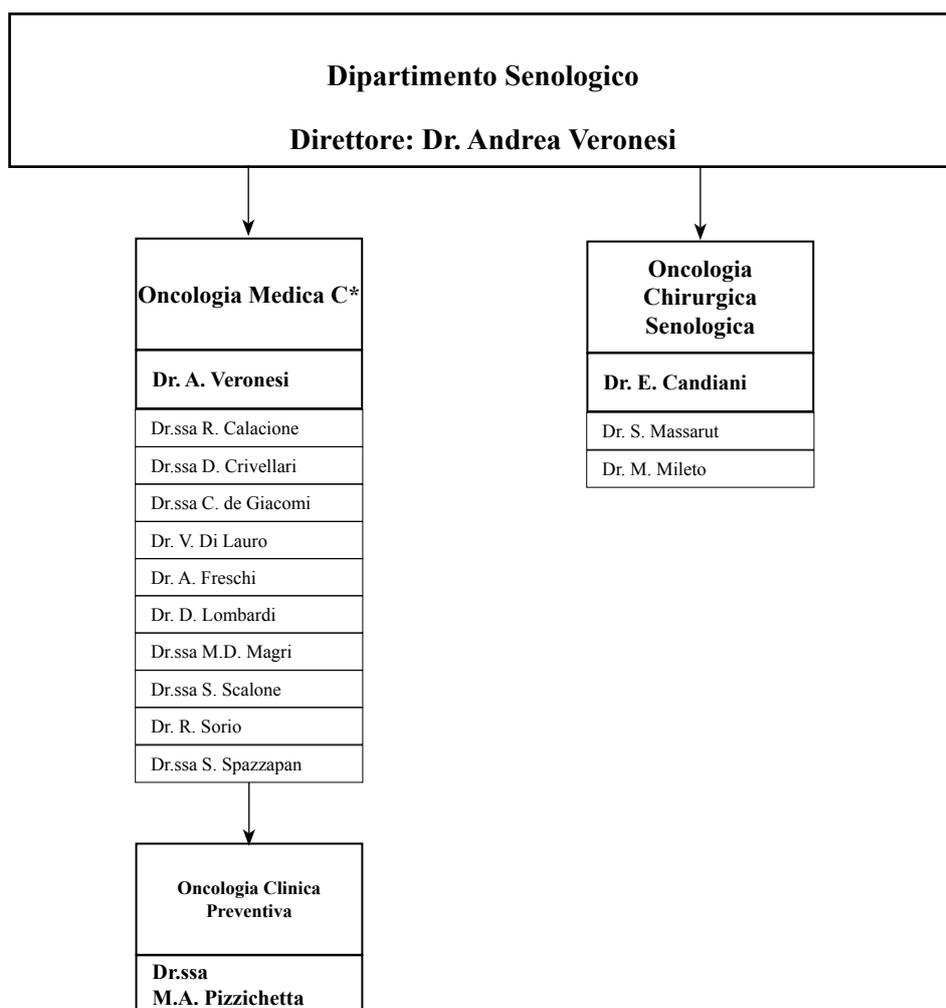
Foto 3: Intervento

FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

Il carcinoma mammario costituisce la prima causa di morte per tumore tra le donne in Italia ed è caratterizzato da una componente partecipativa ed emozionale forse superiore a quelle presenti in patologie anche più letali. La numerosità della patologia, la possibilità di una prevenzione efficace, le modalità terapeutiche in continua evoluzione, gli avanzamenti tecnologici e la possibilità di una chirurgia più rispettosa dell'aspetto fisico della paziente conferiscono a questa neoplasia caratteri particolari nel panorama oncologico.

La patologia neoplastica mammaria è storicamente uno dei settori in cui il CRO di Aviano ha dato i maggiori contributi professionali e scientifici, sia dal punto di vista quantitativo che da quello qualitativo. La problematica del carcinoma mammario investe virtualmente tutte le componenti dell'Istituto, sia precliniche che cliniche, e costituisce un potenziale modello di integrazione multidisciplinare.

Compito istituzionale del Dipartimento Senologico è lo sviluppo dell'attività scientifica relativa al carcinoma della mammella, con particolare riferimento a quella di tipo multidisciplinare, come pure l'attivazione e il consolidamento di una rete di interazioni tra le diverse unità operative e le pazienti finalizzata al superamento delle difficoltà di varia natura che possono verificarsi in un'organizzazione complessa. Fanno parte strutturale del Dipartimento la S.O.C. di Oncologia Chirurgica Senologica e quella di Oncologia Medica C, mentre di esso fanno parte funzionale le numerose Strutture Operative coinvolte nel carcinoma della mammella.



* La S.O.C. Oncologia Medica C per la parte non senologica si coordinerà operativamente con il Dipartimento di Oncologia Medica

Oncologia Chirurgica Senologica

Personale clinico-scientifico



Dirigente Medico Responsabile: Dr. E. Candiani

Dirigenti Medici: Dr. S. Massarut, Dr. M. Mileto
Specialista in Chirurgia Plastica: Dr. M. Candiani

Le considerazioni sulla diagnostica attuale del carcinoma della mammella fanno già intuire una notevole complessità organizzativa, ancor più evidente, se si pensa al trattamento globale della malattia (interazione tra Radiologo, Anatomopatologo, Medico Nucleare, Radioterapista, Fisico Nucleare, Oncologo Medico, Chirurgo Oncologo e Chirurgo Plastico) e sono necessarie équipes dedicate abitate ad interagire.

Nella S.O.C. di Oncologia Chirurgica Senologica la collaborazione interdisciplinare ha permesso il conseguimento di ragguardevoli risultati nell'identificazione delle patologie mammarie a rischio e nella diagnosi precoce del carcinoma della mammella anche nel programma di screening sulla popolazione attivato dalla regione.

L'attività della S.O.C. si è espressa sia nei settori clinici sia nell'aspetto sperimentale: sono stati impostati infatti numerosi studi di valutazione retrospettiva su una notevole casistica dal 1984 a tutt'oggi, tra i quali:

- a) incidenza di manifestazione neoplastica su pazienti risultate affette da iperplasia epiteliale con atipie gravi;
- b) risultati del trattamento conservativo del carcinoma in situ;
- c) correlazione tra aspetti diagnostici e quadri isto-patologici nelle lesioni non palpabili della mammella;
- d) interessamento linfonodale ascellare nel minimal breast carcinoma.

Dal 2000 a tutt'oggi sono stati eseguiti 1700 casi di biopsia del linfonodo sentinella che è diventata pratica routinaria del carcinoma mammario allo stadio iniziale; continua la partecipazione al protocollo B 23-01 dell'International Breast Cancer Study Group, trial randomizzato che confronta la dissezione ascellare vs la sola osservazione clinica nelle pazienti con micrometastasi nel linfonodo sentinella.

Sono stati effettuati 130 interventi di quadrantectomia con radioterapia intraoperatoria all'interno dello studio pilota, iniziato nel 2004 e conclusosi nel 2006, che comprende anche la radioterapia dall'esterno con ottimi risultati in termini di tollerabilità, di estetica e di controllo locale di malattia.

Continua l'arruolamento nel protocollo TARGIT-A, studio clinico randomizzato multicentrico della University College London, che confronta la IORT esclusiva vs la radioterapia convenzionale dall'esterno. Complessivamente sono state randomizzate 199 pazienti, 52 delle quali nel 2008. Nell'insieme tra Studio Pilota e protocollo TARGIT-A, TARGIT-B sono state trattate con radioterapia intraoperatoria circa 290 pazienti.

È stato inoltre attivato il protocollo TARGIT-B, studio clinico randomizzato multicentrico, che confronta il boost radioterapico anticipato erogato mediante IORT vs il boost radioterapico tradizionale con elettroni dall'esterno. Sono state randomizzate 6 pazienti. Per questo protocollo il CRO è uno dei centri coordinatori e svolge attività di randomizzazione e raccolta dati.

In collaborazione con il gruppo senologico australiano e inglese è in via di definizione un protocollo randomizzato che valuta la possibilità di risparmiare la radioterapia alle donne anziane con tumore mammario ormonoresponsivo.

È in valutazione anche l'utilizzo di una nuova metodica di biologia molecolare per lo studio intraoperatorio del "linfonodo sentinella" (OSNA).

È stata attivata una proficua collaborazione con l'Oncologia Sperimentale 2 del nostro Istituto finalizzata alla ricerca traslazionale. Particolare attenzione è stata rivolta alla valutazione biomolecolare degli effetti della radioterapia intraoperatoria sulla crescita e metastatizzazione del carcinoma mammario.

La S.O.C. intende proseguire anche con il Gruppo di diagnostica predittiva e di counselling genetico nel potenziamento del programma multidisciplinare inerente al tumore della mammella su base genetica.

Infine, la S.O.C. di Oncologia Chirurgica Senologica ha attivato dal 2003 una convenzione con l'Unità Operativa di Chirurgia Plastica dell'Azienda "Ospedaliero-Universitaria" di Udine concretizzatasi negli stages formativi teorico-pratici degli specializzandi della Scuola di Specialità in Chirurgia Plastica e Ricostruttiva dell'Università degli Studi di Udine, nella collaborazione su programmi congressuali e di ricerca comuni. Tale convenzione, inoltre, si avvale dell'incarico integrativo di insegnamento in Chirurgia Oncologica della Mammella affidato al Dr. E. Candiani presso la Scuola di Specialità in Chirurgia Plastica e Ricostruttiva e nella presenza a scopo didattico del Prof. P.C. Parodi nel corso di interventi ricostruttivi di particolare complessità. Oltre a ciò la S.O.C. Oncologia Chirurgica Senologica può contare, dal 2006, sulla collaborazione professionale di un Chirurgo Plastico Specialista proveniente dalla Scuola Udinese che garantisce la continuità assistenziale alle pazienti ricostruite, l'avanzamento dei programmi di ricerca ed il potenziamento delle tecniche di chirurgia plastica-ricostruttiva della mammella mediante le seguenti procedure:

- integrazione delle tecniche tradizionali (espansori-protesi) mediante l'utilizzo di lembi miocutanei (Latissimus Dorsi, TRAMF) e la piena disponibilità all'esecuzione di lembi microchirurgici;
- arricchimento delle tecniche di simmetrizzazione controlaterale, di rimodellamento dopo quadrantectomia, di ridefinizione del solco sottomammario;
- l'applicazione della ricostruzione del complesso areola-capezzolo mediante la combinazione di lembi locali e tatuaggio, offrendo una valida tecnica alternativa a quella tradizionale ed evitando gli esiti cicatriziali in sede inguino-crurale;
- la definizione delle indicazioni, la selezione delle pazienti candidate all'applicazione della *lipostruttura-lipofilling secondo Coleman*.
- la revisione della casistica delle pazienti ricostruite, il controllo dei risultati a distanza, la costituzione di un archivio fotografico per le ricostruzioni mammarie ed il supporto grafico all'attività congressuale.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

	2007	2008
<i>Chirurgia della mammella</i>	719	800
Patologia benigna	150	97
Patologia maligna	455	494

Interventi conservativi	270	294
Biopsia di linfonodi sentinella	265	324
Linfoadenectomie ascellari complementari	42	46
Interventi radicali di cui ricostruite	185 108	200 94
Completamento ricostruttivo mammario	126	48
IORT	19	31

Da quanto sopra emerge una effettiva uniformità nell'affluenza di patologia mammaria alla S.O.C. di Oncologia Chirurgica Senologica con tendenza ad un sostanziale incremento. Altresì una costanza nel tempo fra il numero degli interventi conservativi e gli interventi radicali, una sostanziale stazionarietà delle ricostruzioni mammarie, un aumento delle biopsie dei linfonodi sentinella ed un forte aumento degli interventi IORT (TARGIT A e TARGIT B).

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Belletti B., Vaidya J. S., D'Andrea S., Entschladen F., Roncadin M., Lovat F., Berton S., Perin T., Candiani E., Reccanello S., Veronesi A., Canzonieri V., Trovò M. G., Zaenker K. S., Colombatti A., Baldassarre G., Massarut S. Targeted Intraoperative Radiotherapy Impairs the Stimulation of Breast Cancer Cell Proliferation and Invasion Caused by Surgical Wounding. *Clin Cancer Res* 2008, 14 (5): 1325-1332
- Ravaioli A., Monti F., Regan M. M., Maffini F., Mastropasqua M. G., Spataro V., Castiglione-Gertsch M., Panzini I., Gianni L., Goldhirsch A., Coates A., Price K. N., Gusterson B. A., Viale G., [as collaborators of International Breast Cancer Group], Crivellari D., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Veronesi A., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Perin T., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. p27 and Skp2 immunoreactivity and its clinical significance with endocrine and chemo-endocrine treatments in node-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2008, 19 (4): 660-668
- Viale G., Regan M. M., Maiorano E., Mastropasqua M. G., Golouh R., Perin T., Brown R. W., Kovacs A., Pillay K., Ohlschlegel C., Braye S., Grigolato P., Rusca T., Gelber R. D., Castiglione-Gertsch M., Price K. N., Goldhirsch A., Gusterson B. A., Coates A. S., [as collaborators of International Breast Cancer Study Group], Crivellari D., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Veronesi A., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. Chemoendocrine compared with endocrine adjuvant therapies for node-negative breast cancer: predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors--International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008, 26 (9): 1404-1410

Oncologia Medica C

Personale clinico-scientifico



Dirigente Medico Unità Operativa Complessa: Dr. A. Veronesi

Condirettori:	Dr.ssa D. Crivellari, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio
Dirigente Medico Unità Operativa Semplice	
Oncologia Clinica Preventiva:	Dr.ssa M.A. Pizzichetta
Dirigente Medico con Alta Specializzazione:	Dr.ssa C. de Giacomi
Dirigenti Medici con Incarichi Professionali:	Dr.ssa R. Calacione, Dr. V. Di Lauro, Dr. A. Freschi, Dr. D. Lombardi, Dr.ssa S. Scalone, Dr. S. Spazzapan
Specializzando:	Dr. G. Miolo
Data Manager:	Dr.ssa A. Spada*
Infermiera di Ricerca:	IP A.M. Colussi*, IP S. Rosalen*
Contrattiste:	Dr.ssa G. Tabaro*, Dr.ssa E. Turchet*, Dr.ssa D. Quitadamo*, Dr.ssa E. Berto*

**Personale Ufficio Studi Clinici Controllati della Direzione Scientifica, diretto dal Dirigente Medico Unità dell'Operativa Complessa*

Articolazione dell'Unità Operativa Complessa e sue funzioni clinico-scientifiche

La Struttura Operativa Complessa Oncologia Medica C è dotata di N. 16 posti letto di degenza ordinaria e di N. 14 posti letto di Day Hospital.

Essa svolge un'attività di oncologia clinica rivolta al carcinoma mammario, al melanoma e alle neoplasie ginecologiche, come pure, limitatamente alla degenza ordinaria in collaborazione con l'Oncologia Medica B, alle neoplasie gastrointestinali, ai sarcomi e alle neoplasie rare.

È impegnata inoltre nella gestione del rischio e sorveglianza delle famiglie ad alto rischio genetico per tumori della mammella e ovaio.

La S.O.C. si avvale di 3 Condirettori (Dr.ssa D. Crivellari, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio) che condividono con il Direttore la sua programmazione scientifica ed organizzativa.

La S.O.C. comprende inoltre un'Unità Operativa Semplice (Responsabile Dr.ssa M.A. Pizzichetta) preposta all'Oncologia Clinica Preventiva, con particolare riferimento alla diagnostica precoce delle neoplasie cutanee.

Attività clinico-scientifica per il 2008

L'entità numerica dell'attività clinica dell'Oncologia Medica C, comparata con quella svolta nel 2007 è dettagliata in Tabella 1 (l'attività di diagnostica precoce oncologica è riportata nella parte dedicata all'Unità Operativa Semplice Oncologia Preventiva). L'attività di degenza ha visto N. 1.322 ricoveri in degenza ordinaria e, congiuntamente all'Oncologia Medica A e dal 17/5/2008 all'Oncologia Chirurgica Senologica, N. 2.608 ricoveri in regime di Day-Hospital. In regime di DH sono state effettuate dall'Oncologia Medica C N. 7.219 somministrazioni di chemioterapia iniettiva.

Nell'ambito ambulatoriale l'attività di oncologia clinica, rivolta alle patologie di competenza, è stata svolta 5 giorni alla settimana dalle ore 8.30 alle ore 16 su appuntamento, per un totale, congiuntamente all'Oncologia Medica B fino al 1/5/2008, di N. 14.210 prestazioni ambulatoriali.

Tabella I: Attività di oncologia clinica*

	2007	2008
N° ricoveri ordinari	1.335	1.322
N° ricoveri Day Hospital	2.280**	2.608**
N° prestazioni ambulatoriali	16.167***	14.210***
N° chemioterapie iniettive DH	6.941***	7.219***
DRG ricoveri ordin. + DH (€)	12.911.144**	12.614.768**
Valore prestazioni ambul. (€)	473.693***	363.776***

* Le prestazioni non distinguibili per Unità Operativa Complessa (individuate con ** e con ***) vengono riportate congiuntamente a quelle dell'Oncologia Medica A e, dal 17/5/2008, all'Oncologia Chirurgica Senologica (**), oppure a quelle dell'Oncologia Medica B (***) solo fino al 1/5/2008.

È stata inoltre svolta la sorveglianza delle famiglie ad alto rischio genetico per tumori della mammella e ovaio. Nel corso del 2008 sono state effettuate 230 visite per la sorveglianza dei soggetti ad alto rischio genetico con consulenza ed esecuzione di 102 test genetici per BRCA1-2.

La S.O.C. partecipa alle attività del Dipartimento Senologico, tese all'interdisciplinarietà delle pratiche diagnostico-terapeutiche nel carcinoma mammario e alla loro validazione scientifica. Nell'ambito del Dipartimento Senologico è proseguita la proficua collaborazione con i vari Specialisti per l'ottimizzazione della scelta della terapia precauzionale con la discussione settimanale dei nuovi casi.

Dal punto di vista operativo La S.O.C. di Oncologia Medica C collabora inoltre nel Dipartimento Medico per l'istituzione di un Ambulatorio dedicato all'Oncologia Geriatrica dove contribuisce per quanto riguarda la patologia mammaria nella donna anziana.

Nel corso del 2008 è stata svolta un'attività di divulgazione dettagliata a parte. È proseguita la diffusione del DVD divulgativo, prodotto nel 2005, rivolto alle pazienti e alle loro famiglie "Il carcinoma della mammella: conoscenze e percorsi – una guida ragionata per saperne di più".

Per quanto attiene all'attività scientifica, rimandando anche alla relazione della Struttura Operativa Semplice di Oncologia Clinica Preventiva, nel corso del 2008:

Risultati più rilevanti di tipo conoscitivo e/o clinico-applicativo.

Rimandando anche, per quanto di competenza, alla relazione della Struttura Operativa Semplice collegata, si citano i seguenti risultati:

Nel 2008 è proseguita la partecipazione attiva agli studi dell'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) con la produzione di dati di rilievo pubblicati o accettati per pubblicazione.

È proseguito l'arruolamento dei pazienti in diversi studi riguardanti la patologia mammaria, ginecologica e il melanoma con presentazione di dati preliminari in diverse sedi e pubblicazione di dati maturi.

È proseguito l'arruolamento o il follow-up nei 3 trials di terapia ormonale (SOFT, TEXT, FACE) per le pazienti pre- e postmenopausali con recettori ormonali positivi.

Sono attualmente ancora in corso di follow-up i protocolli dell'IBCSG VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV e BIG-II, chiusi all'accrual ma con un consistente numero di pazienti ancora vive e libere da malattia. La Struttura Operativa Complessa ha cooperato nell'individuazione dei casi con familiarità per carcinoma mammario da valutare con test genetici anche nell'ambito di programmi di diagnosi precoce, ha partecipato agli studi sulla relazione tra assetto genico e tossicità della chemioterapia e ha proseguito la valutazione di diversi regimi terapeutici nel carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato.

La Struttura Operativa Complessa coordina la raccolta di sieri di pazienti con carcinoma ovarico, intestinale e mammario e di soggetti sani di controllo nell'ambito della partecipazione dell'Istituto al programma Italia-USA di oncoproteomica. Alla fine del 2008 erano stati raccolti complessivamente i sieri relativi a 160 soggetti. La raccolta è stata completata all'inizio del 2009.

Progettualità interna alla Struttura Operativa.

La progettualità per il 2008, dettagliata anche nelle relazioni dell'Unità Operativa Semplice collegata, include:

- per quanto attiene al carcinoma mammario, una partecipazione ancora più attiva agli studi IBCSG, con particolare riferimento alla nuova generazione di studi sul trattamento ormonale delle pazienti premenopausali secondo procedure di *good clinical practice*. A livello intraistituzionale, prosecuzione e potenziamento dei rapporti collaborativi con diverse componenti cliniche (chirurgia, radioterapia, ginecologia, anatomia patologica, servizi diagnostici) e sperimentali, queste ultime particolarmente focalizzate alla valutazione dei test genetici e agli studi farmacocinetici. Le attività intraistituzionali verranno condotte nell'ambito del Dipartimento Senologico.
- La prosecuzione dei programmi di chemioterapia preoperatoria del carcinoma mammario avanzato con correlazioni biologiche.
- La prosecuzione di programmi intraistituzionali e cooperativi sul melanoma e neoplasie ginecologiche.
- Il mantenimento dei rapporti con Gruppi e Agenzie europee impegnati nello sviluppo di nuove molecole antitumorali con conseguente accesso a farmaci innovativi.
- Queste attività si potranno giovare del potenziamento dell'Ufficio Studi Clinici Controllati della Direzione Scientifica, coordinato dal Dirigente della Struttura Operativa Complessa, la cui attività è descritta altrove nella presente Relazione.

Contributo progettuale all'interno delle varie linee di ricerca.

La Struttura Operativa Complessa di Oncologia Medica C, assieme alla Struttura Operativa Semplice collegata, si propone di contribuire nel corso del 2009 con le sue attività cliniche nell'ambito del carcinoma mammario, del melanoma e delle neoplasie ginecologiche alla linea di ricerca n°4 (Eziopatogenesi, diagnostica e terapia dei tumori solidi. Studi di farmacologia clinica e sperimentale).

Inoltre, nella sua componente di diagnostica precoce, la Struttura Operativa prevede, per il 2009, di continuare a contribuire alla linea di ricerca n°2 (Epidemiologia, eziologia e prevenzione dei tumori più rilevanti, in termini di salute pubblica, in Italia) con la sua attività di diagnostica precoce del melanoma e lesioni precursori.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Gianni L., Cole B. F., Panzini I., Snyder R., Holmberg S. B., Byrne M., Crivellari D., Colleoni M., Aebi S., Simoncini E., Pagani O., Castiglione-Gertsch M., Price K. N., Goldhirsch A., Coates A. S., Ravaioli A., [as collaborators of International Breast Cancer Group], Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Veronesi A., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Perin T., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S.: Anemia during adjuvant non-taxane chemotherapy for early breast cancer: Incidence and risk factors from two trials of the International Breast Cancer Study Group. *Support Care Cancer* 2008, 16 (1): 67-74
- Pignata S., Ferrandina G., Scarfone G., Scollo P., Odicino F., Cormio G., Katsaros D., Villa A., Mereu L., Ghezzi F., Manzione L., Lauria R., Breda E., Gueli A. D., Ballardini M., Vernaglia L. A., Sorio R., Mangili G., Priolo D., Magni G., Morabito A.: Activity of chemotherapy in mucinous ovarian cancer with a recurrence free interval of more than 6 months: results from the SOCRATES retrospective study. *BMC Cancer* 2008, 8 (1): 252.
- Gruber G., Cole B. F., Castiglione-Gertsch M., Holmberg S. B., Lindtner J., Golouh R., Collins J., Crivellari D., Thurlimann B., Simoncini E., Fey M. F., Gelber R. D., Coates A. S., Price K. N., Goldhirsch A., Viale G., Gusterson B. A., [as collaborators of International Breast Cancer Study Group], Veronesi A., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. : Extracapsular tumor spread and the risk of local, axillary and supraclavicular recurrence in node-positive, premenopausal patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2008, 19 (8): 1393-1401.
- Crivellari D., Sun Z., Coates A. S., Price K. N., Thurlimann B., Mouridsen H., Mauriac L., Forbes J. F., Paridaens R. J., Castiglione-Gertsch M., Gelber R. D., Colleoni M., Lang I., Del Mastro L., Gladieff L., Rabaglio M., Smith I. E., Chirgwin J. H., Goldhirsch A., [as member of Breast International Group and International Breast Cancer Study Group], Veronesi A., Magri M. D., Buonadonna A., Coran F., Borsatti E., Candiani E., Massarut S., Roncadin M., Arcicasa M., Carbone A., Perin T., Gloghini A.: Letrozole Compared With Tamoxifen for Elderly Patients With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer: The BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* 2008, 26 (12): 1972-1979.
- Puglisi F., Cardellino G. G., Crivellari D., Di Loreto C., Magri M. D., Minisini A. M., Mansutti M., Andreatta C., Russo S., Lombardi D., Perin T., Damante G., Veronesi A.: Thymidine phosphorylase expression is associated with time to progression in patients receiving low-dose, docetaxel-modulated capecitabine for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008, 19 (9): 1541-1546.

Dirigente Medico responsabile:

Dr.ssa M.A. Pizzichetta

Articolazione dell'Unità Operativa Complessa e sue funzioni clinico-scientifiche

La S.O.S di S.O.C. Oncologia Clinica Preventiva ha svolto nel 2008 la propria funzione in ambito sia scientifico che assistenziale.

La funzione scientifica si è esplicata nell'ambito della diagnosi precoce del melanoma con il dermatoscopio e con la conduzione di studi clinici multicentrici in collaborazione con i Dipartimenti di Dermatologia delle Università Italiane e Straniere.

La funzione assistenziale è stata caratterizzata da un'attività di prevenzione oncologica con particolare riguardo per le lesioni preneoplastiche e neoplastiche cutanee.

Nell'unità semplice di oncologia clinica preventiva viene inoltre svolta dalla Dr.ssa C. de Giacomi la sorveglianza delle famiglie ad alto rischio genetico per tumori della mammella e ovaio.

Attività clinico-scientifica per il 2008.

L'attività clinica e di ricerca si svolge nell'ambito dell'oncologia diagnostica preventiva ed in particolare della diagnosi precoce delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche cutanee. Viene eseguito uno screening selettivo rivolto ai soggetti a rischio aventi pregresso melanoma o familiarità per melanoma, elevato numero di nevi e/o presenza di nevi atipici. Oltre all'esame clinico viene eseguito l'esame dermoscopic che viene effettuato con diverse strumentazioni digitali che consentono di archiviare le immagini dermoscopiche delle lesioni e di controllarne l'evoluzione nel tempo. Il follow-up dermoscopic viene eseguito in modo particolare nei pazienti con numerosi nevi atipici con atipie dermoscopiche di grado lieve/moderato non meritevoli di accertamento istologico, in cui l'asportazione è impraticabile. Nei pazienti con lesioni con atipie dermoscopiche di grado severo, sospette in senso neoplastico viene eseguita la biopsia escissionale per approfondimento diagnostico con esame istologico.

Nell'ambito dell'attività di diagnostica precoce sono state eseguite nel 2008 **2.994 visite** (di cui 951 nuove prime visite e 2.043 visite di controllo) e osservazioni dermatologiche in epiluminescenze associate alle visite, **836 biopsie** di lesioni cutanee e **54 esami dermoscopic con videoregistrazione**.

Il preminente filone di ricerca scientifica si identifica nella diagnosi precoce del melanoma mediante tecniche innovative di diagnostica non invasiva quali la dermoscopia che permette di studiare in vivo le lesioni cutanee pigmentate e consente di visualizzare la disposizione del pigmento intra ed extracellulare dell'epidermide, giunzione dermo-epidermica e del derma papillare. L'applicazione di questa tecnica è stata studiata in modo particolare per i melanomi di difficile diagnosi quali il melanoma amelanotico e i melanomi "featureless", cioè privi di criteri dermoscopic specifici per melanomi ed ha prodotto una serie di pubblicazioni scientifiche su prestigiose riviste internazionali.

Risultati più rilevanti di tipo conoscitivo e/o clinico-applicativo.

Sono stati condotti una serie di progetti di ricerca sia a livello istituzionale del CRO che cooperativo, nazionale ed internazionale con i Dipartimenti di Dermatologia di Università italiane e straniere. È attualmente in corso un progetto di ricerca internazionale volto a studiare un nuovo criterio dermoscopic per la diagnosi del melanoma quale la rete pigmentata invertita in collaborazione gli Ospedali di Pordenone, Merano, Ravenna, Niguarda di Milano e con i dipartimenti Dermatologici delle Università Italiane (Roma, Firenze, Modena, Napoli), Università Straniere (Graz, Sidney, Miami) e il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York.

Sono state reclutate 729 immagini dermoscopiche di lesioni comprendenti melanomi, nevi displastici, nevi di Spitz/Reed e dermatofibromi.

Un'importante attività didattica è stata inoltre svolta nei congressi e master nazionali e internazionali di Dermatologia.

Progettualità interna alla Struttura Operativa.

La progettualità per il 2009 include un progetto di studio clinico cooperativo sulle caratteristiche cliniche-dermoscopiche e sui fattori prognostici dei melanomi nodulari e la valutazione statistica dei dati relativi allo studio multicentrico sul nuovo parametro dermoscopico, la rete invertita. Saranno valutate la frequenza, la sensibilità e la specificità della rete invertita nei quattro gruppi di lesioni reclutate.

Contributo progettuale all'interno delle varie linee di ricerca.

La Struttura Operativa Semplice si propone di contribuire per il 2009 con l'attività clinica nell'ambito del melanoma alla linea di ricerca 4 (Eziopatogenesi, diagnostica e terapia dei tumori solidi. Studi di farmacologia clinica e sperimentale) e alla linea di ricerca 2 (Epidemiologia, eziologia e prevenzione dei tumori più rilevanti, in termini di salute pubblica, in Italia) per la sua attività di prevenzione secondaria del melanoma e delle lesioni preneoplastiche cutanee.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Menzies S., Kreusch J., Byth K., Pizzichetta M.A. et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. Arch Dermatol. 2008;144:1120-1127.

Attività del Dipartimento di Oncologia Chirurgica



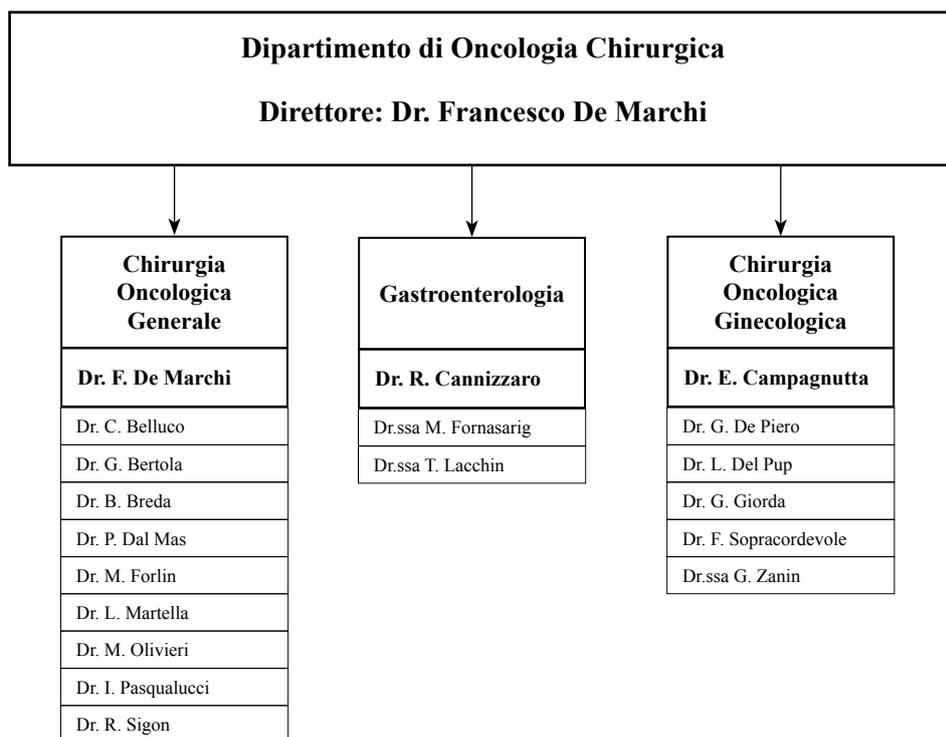
Foto 1: Sala Operatoria di Ginecologia Oncologica

Foto 2: Endoscopia digestiva con Videocapsula



FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

Il Dipartimento di Oncologia Chirurgica si articola in strutture operative complesse e semplici, che comprendono reparti di degenza e ambulatori, oltre che una parte dedicata alla cura e alla ricerca nell'ambito di specifici campi della chirurgia oncologica. Il Personale del Dipartimento ha un approccio "di squadra" verso per la gestione della malattia e partecipa in modo integrato ai progetti di ricerca clinica e traslazionale dell'Istituto. Il principio culturale che caratterizza l'attitudine del Personale del Dipartimento è offrire ai pazienti con tumore una diagnosi attenta unita al trattamento più efficace.



Chirurgia Oncologica Generale

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. F. De Marchi

Dirigenti Medici:

Dr. C. Belluco, Dr. G. Bertola, Dr. B. Breda, Dr. P. Dal Mas, Dr. M. Forlin, Dr. L. Martella, Dr. M. Olivieri, Dr. B. Pasquotti, Dr. R. Sigon

Medici Consulenti:

Prof. M. Lise, Prof. C. Rossi

La S.O.C. di Chirurgia Oncologica Generale è deputata al trattamento di un'ampia varietà di tumori solidi. Non vengono trattate presso la divisione solo le patologie tumorali di stretta pertinenza neurochirurgica, cardiocirurgica, ORL, urologica ed ortopedica. Si occupa quindi dei tumori dell'addome, del torace, nonché dei tumori della tiroide, della cute e dei tessuti molli.

Tutte le attività cliniche sono sviluppate con un approccio multimodale e multidisciplinare, favorito dalla costante, stretta, collaborazione con gli oncologi medici, radioterapisti, radiologi e gastroenterologi-endoscopisti. A questo fine la divisione ha in corso protocolli di trattamento, locali o di collaborazione con altre strutture simili in Italia e all'estero, per la maggior parte dei tumori trattati.

Le neoplasie del tratto gastro-enterico hanno costituito negli anni scorsi il maggior campo di interesse della divisione, grazie anche alla presenza in Istituto del "gruppo neoplasie gastrointestinali". Nel corso degli ultimi anni tale attività si è arricchita delle metodiche chirurgiche eseguibili in laparoscopia, toracosopia e microchirurgia endoscopica endorettale (TEM).

In particolare per quanto riguarda il **cancre dello stomaco** si sono conclusi positivamente i protocolli di studio sulla fattibilità e l'efficacia delle terapie neoadiuvanti (radio-chemioterapia) nei casi localmente avanzati. Si sono poste le basi per un protocollo di studio multicentrico che prevede terapia neoadiuvante con RT-CT seguita da chirurgia radicale \pm IORT e alla fine dell'anno sono stati trattati i primi casi. Nell'ambito di un altro progetto di studio sono stati trattati alcuni casi selezionati di carcinosi peritoneale da carcinoma gastrico recidivo, e di carcinoma gastrico primitivo con alto rischio di carcinosi (tumori con estesa malattia linfonodale o ampia zona di affioramento alla sierosa), per la valutazione di efficacia di una Chemioperfusione Ipertermica Antitumorale.

Il **cancre del retto** prevede, a seconda della sede nel retto e dello stadio di malattia (definito generalmente mediante eco-endoscopia endorettale, RMN dell'addome e TC-PET), un approccio terapeutico diverso. La neoplasia del 1/3 superiore o di tutte le sedi se $\leq T2$, viene avviata direttamente all'intervento chirurgico, che è di resezione radicale, solitamente per via laparoscopica. Nel caso di localizzazione bassa (fino a 6-7 centimetri dal margine anale) può essere eseguita un'escissione per via transanale, generalmente con TEM. Nel caso di lesioni più profonde il paziente esegue un trattamento radio-chemioterapico neoadiuvante e successivamente viene sottoposto a chirurgia radicale. In casi selezionati di risposta

completa strumentale al trattamento preoperatorio, nell'ambito di un protocollo di studio, al paziente è proposta anche un'opzione di chirurgia conservativa di escissione locale (TEM), che può risultare trattamento definitivo in caso di risposta patologica completa (pT₀). Per il trattamento del cancro del retto recidivo o in caso di tumori primitivi localmente molto avanzati il protocollo prevede anche la radioterapia intraoperatoria (IORT). L'intervento chirurgico di resezione radicale può essere eseguito con tecnica laparoscopia, salvo presenza di controindicazioni.

La stretta collaborazione con la Gastroenterologia dell'Istituto, punto di riferimento tra l'altro per la Regione Friuli Venezia Giulia per le **poliposi intestinali** a trasmissione genetica e per i tumori neuroendocrini, ha consentito di trattare pazienti affetti da FAP, che vengono sottoposti generalmente ad intervento chirurgico di (procto)-colectomia totale con ileo-retto o ileo-ano-anastomosi con reservoir ileale in laparoscopia, e pazienti affetti da poliposi del piccolo intestino (Peutz-Jeger, ad esempio).

Altra patologia in ambito gastrointestinale trattata con frequenza, pur nella loro rarità, sono i **GIST** (Gastro Intestinal Stromal Tumor), grazie alla collaborazione con l'oncologia medica B, che è punto di riferimento per queste patologie rare. Attualmente la malattia primitiva viene trattata con immediata chirurgia, a meno che non si tratti di lesione molto grandi o in sedi "difficili". In caso di malattia recidiva la chirurgia viene invece utilizzata in seconda battuta, dopo un trattamento medico con inibitori della Tirosin chinasi. A seconda del tipo di risposta alla terapia medica il paziente viene sottoposto ad intervento chirurgico radicale o palliativo di riduzione della massa tumorale. In caso di progressione della malattia in corso di trattamento la chirurgia non viene eseguita.

Sempre nell'ambito dei tumori dell'addome, ampio spazio è stato dato allo studio ed al trattamento delle neoplasie del fegato, sia primitive che secondarie, con particolare attenzione al **fegato metastatico da cancro del grosso intestino**. La recente introduzione di farmaci particolarmente efficaci verso questo tipo di tumore (anticorpi monoclonali e antiangiogenetici) ha radicalmente cambiato la prognosi di questi pazienti. La malattia metastatica epatica viene quindi generalmente sottoposta a chemioterapia sistemica, e poi valutata per un trattamento chirurgico radicale, se resecabile, o un trattamento combinato chirurgia-termoablazione se non ancora resecabile. La chirurgia immediata è riservata a casi di metastasi singole metacrone con lungo intervallo libero, particolarmente nel caso in cui il fegato "sano" sia affetto da malattia cronica (es: steatosi importante).

Grazie all'utilizzo dell'ecografia intraoperatoria, che consente di eseguire asportazioni multiple delle metastasi, mirate al solo tessuto neoplastico conservando il più possibile il parenchima epatico sano, un maggior numero di pazienti rispetto agli anni precedenti è stato sottoposto a resezione o ri-resezione chirurgica della malattia.

Come trattamenti complementari hanno mantenuto il loro ruolo importante la Termoablazione con radiofrequenza, la chemioembolizzazione e, in casi selezionati, la radioterapia.

Già da tempo i pazienti che si presentano con tumore primitivo colo-rettale e metastasi epatiche multiple, se il tumore primitivo non è sintomatico (sanguinamento, ostruzione), vengono trattati con chemioterapia sistemica, e la chirurgia viene eseguita o meno a seconda della risposta al trattamento.

Il **cancro del pancreas** viene trattato, se resecabile, con chirurgia radicale associata in genere a chemio- e/o radioterapia postoperatoria. In caso di tumore localmente avanzato (malattia linfonodale iniziale e/o stretta vicinanza del tumore ai vasi mesenterici) il trattamento prevede una chemio-radioterapia neo-adiuvante, successiva chirurgia resettiva in caso di significativa risposta, radioterapia intraoperatoria (IORT).

Nel campo della chirurgia toracica è ormai routinario l'impiego della video-toracosopia, sia a scopo diagnostico, che terapeutico, che si è affiancata alla chirurgia resettiva polmonare tradizionale.

Si prevede di introdurre l'utilizzo dell'eco-video-broncoscopio con lo scopo di migliorare, mediante FNAB transbronchiale, l'accuratezza diagnostica delle metastasi ai linfonodi mediastinici, attualmente eseguita con RMN del torace e TC-PET.

Grande attenzione è stata dedicata anche nel corso del 2008 al trattamento chirurgico dei **sarcomi delle parti molli**, sia delle estremità e del tronco, che del retroperitoneo. Si è ulteriormente consolidata la già grande esperienza acquisita nell'ambito del "gruppo sarcomi", in collaborazione con l'Oncologia Radioterapica e medica nel trattamento multidisciplinare di queste lesioni, che prevede in caso di lesioni primitive scarsamente differenziate, o di recidiva, un trattamento preoperatorio "di induzione" chemio-radioterapico, seguito dall'intervento chirurgico di asportazione radicale associato a radioterapia intraoperatoria. In tal modo complessivamente nel corso dell'anno sono stati trattati con chirurgia + **IORT** 44 pazienti: 28 pazienti affetti da sarcoma degli arti-tronco, 9 da sarcoma retroperitoneale, 6 da cancro del retto primitivo/recidivo, 1 da cancro della testa del pancreas.

Per quanto riguarda la chirurgia della tiroide, in collaborazione con la Medicina Nucleare, procede lo studio per verificare l'utilità della ricerca del linfonodo sentinella in caso di **cancro della tiroide**.

Sempre con la Medicina Nucleare è in corso uno studio per la validazione dell'utilità della TC-PET nella diagnostica delle metastasi ai linfonodi mediastinici in caso di cancro del polmone o e dell'esofago-cardias.

Per quanto riguarda il **melanoma cutaneo**, è continuata nel 2008 l'attività ambulatoriale di prevenzione e diagnosi precoce delle lesioni pigmentate sospette. Degno di nota il riscontro di un ulteriore incremento nella diagnosi di lesioni pre-melanomatose e melanomatose sottili (melanomi in situ e micro-invasivi).

È iniziato l'arruolamento di pazienti sottoposti a linfadenectomia regionale per metastasi linfonodali da melanoma cutaneo per uno studio randomizzato in fase 3 di immunoterapia adiuvante con anticorpo monoclonale anti-CTLA-4 (Ipilimumab) vs placebo (doppio ceco dell'EORTC Melanoma Group) in collaborazione con il Dr. Massarut della S.O.C. di Chirurgia Senologica e l'Oncologia Medica di Siena (Dr. Maio), e partirà tra poco un altro progetto in collaborazione con l'Oncologia medica C che prevede l'utilizzo di un altro nuovo farmaco in questi stessi pazienti ad alto rischio.

Sul versante diagnostico l'introduzione della CT-PET nel follow-up dei pazienti con lesione primitiva a prognosi sfavorevole o già trattati per metastasi linfonodali ha reso possibile la diagnosi precoce delle metastasi viscerali (polmonari e non polmonari).

In casi selezionati, in accordo con le più recenti linee di ricerca, è stato proposto il solo trattamento chirurgico per le metastasi polmonari con intervallo libero da malattia di almeno 12 mesi e per le metastasi epatiche con intervallo libero di almeno 36 mesi.

Complessivamente nel 2008 la S.O.C. ha effettuato **759 ricoveri ordinari** e 108 ricoveri in regime di day hospital.

Sono stati eseguiti globalmente **626 interventi chirurgici in ricovero ordinario**, e **83 in day-hospital**, per un totale di **2833 Punti USA**.

I dettagli degli interventi eseguiti sono riportati nella tabella sottostante.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

Intervento chirurgico	
Resezione di colon	90
Resezione di retto	53
Res polmonare per neoplasia	27
Chirurgia resettiva per tumore gastrico/cardias/esofago	29
Resezione epatica per tumore primitivo/secondario	16
Chirurgia resettiva del pancreas	7

Chemioipertermia intraperitoneale (cip)	5
Chirurgia tiroide – parotide - surrene	13
Linfoadenectomia regionale per metastasi	27
Asportazione sarcoma tess molli/gist ± iort	68
Asp massa addome senza resezione	6
Resezione duodeno/piccolo intestino	17
Splenectomia/colecistectomia	11/14
Chirurgia di rene/uretere/vescica	8
Chirurgia dell'utero/annessi	30
Asportazione melanoma cutaneo + biopsia lfn sentinella	44
Radicalizzazione tumori della cute ± plastica/innesto cutaneo	20
Toracosopia diagnostica/talcaggio	8
Interventi resettivi eseguiti in laparo/toracosopia	36
Interventi associati a radioterapia intra-operatoria (iort)	44

Nell'ambito della collaborazione con la S.O.C. di Chirurgia Oncologica Ginecologica sono stati effettuati in combinata altri 40 interventi chirurgici per **neoplasia maligna degli organi genitali femminili** in caso di sconfinamento extrapelvico o di coinvolgimento di strutture/organi di pertinenza chirurgica generale. Altri 34 interventi sono stati eseguiti con la Chirurgia Senologica (di pertinenza mammaria).

Per quanto riguarda l'**attività di ricerca** nel corso del 2008 sono stati avviati e/o proseguiti studi clinici multidisciplinari e progetti di ricerca traslazionale finalizzati all'identificazione di fattori utili per la diagnosi precoce e lo sviluppo di forme di terapia personalizzata. Questi progetti di ricerca sono svolti in collaborazione con altre unità operative all'interno dell'Istituto e con centri di ricerca nazionali ed internazionali e si avvalgono dell'utilizzo di una apposita banca biologica.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- De Marchi F, Belluco C, Olivieri M, Sigon R “Surgical approach to adenocarcinoma of cardia”. Tumori 7 (3):S32-S35, 2008.
- Canzonieri V, Belluco C, De Paoli A, Belardinelli V, Perin T, Sigon R, Cannizzaro R, Lise M, De Marchi F. “Intraoperative tumor regression grade (TRG) assesment after neoadjuvant chemora diation therapy for locally advanced rectal cancer.” Presentato al Congresso annuale dell'SSO (Society of Surgical Oncology). Chicago (USA), 13 marzo 2008.
- Mammano E, Belluco C, Bonafé M, Olivieri F, Mugianesi E, Barbi C, Mishto M, Cosci M, Franceschi C, Lise M, Nitti D. Association of p53 polymorphisms and colorectal cancer: modulation of risk and progression. Eur J Surg Oncol. 2009 Apr;35(4):415-9.
- Wulfschuhle JD, Speer R, Pierobon M, Laird J, Espina V, Deng J, Mammano E, Yang SX, Swain SM, Nitti D, Esserman LJ, Belluco C, Liotta LA, Petricoin EF 3rd. Multiplexed cell signaling analysis of human breast cancer applications for personalized therapy. J Proteome Res. 2008 Apr;7(4):1508-17.
- Liotta LA, Belluco C, Petricoin EF. “Genomics and Proteomics”. In: Cancer: Principles and Practice of Oncology 8th Edition. DeVita, Hellman, and Rosenberg. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008. (Capitolo di volume).

Chirurgia Oncologica Ginecologica

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. E. Campagnutta

Dirigenti Medici:

Dr. G. De Piero, Dr. L. Del Pup,
Dr. G. Giorda, Dr. F. Sopracordevole,
Dr.ssa G. Zanin

Contrattisti:

Dr. M. Chizzolini, Dr. F. Calcagnile.

La Struttura Operativa Complessa di Chirurgia Oncologica Ginecologica, privilegia la ricerca chirurgica integrata per la cura delle neoplasie ginecologiche non precedentemente trattate e delle forme di tumore recidivato, coinvolgendo in modo organico le S.O.C. di Oncologia Medica C e di Oncologia Radioterapica per l'utilizzo di associazioni chemioterapiche e/o radioterapiche anche innovative (radioterapia intraoperatoria, chemioterapia intraperitoneale ipertermica).

Notevole importanza viene data alla diagnosi e al trattamento delle lesioni precancerose o inizialmente invasive del basso tratto genitale all'interno del Programma Regionale di Screening e nel controllo della patologia endometriale, nelle pazienti affette da carcinoma mammario in trattamento con Tamoxifene.

Attività clinico-scientifica per il 2008

L'attività ambulatoriale, si svolge mediante diagnosi precoce dei tumori ginecologici e indagini strumentali combinate (visita ginecologica, pap test, biopsie endometriali, isteroscopia, ecografie transvaginali etc.). In particolare viene attuato il programma di Screening Regionale per il tumore della cervice uterina che comprende la diagnosi precoce e il trattamento ambulatoriale (programma di I e II livello) o in regime di day-hospital, day-surgery, mediante trattamenti di chirurgia laser (conizzazione, vaporizzazione, escissione di forme preinvasive e invasive iniziali della vulva e della vagina). In tale contesto un importante gruppo è rappresentato dalle pazienti HIV positive che vengono periodicamente controllate mediante colposcopia, prelievi citologici, biotici e visite di follow-up ripetute. Risulta di particolare rilievo l'utilizzo dell'indagine isteroscopica associata all'ecografia transvaginale e alla biopsia endometriale mirata per i casi di patologia endometriale associata o no a pazienti affette da cancro della mammella in trattamento con Tamoxifene.

Viene svolta consulenza per le pazienti con familiarità per tumori della mammella o dell'ovaio in ambulatorio dedicato. Notevole impulso è stato dato alla laparoscopia operativa nel trattamento mirato mininvasivo, sia di lesioni preneoplastiche o "borderline" ovariche, che nella stadiazione chirurgica di tumori endometriali e cervicali con buoni fattori prognostici. In tale ambito si è dato impulso all'attività chirurgica laparoscopica nell'esecuzione di isterectomie semplici e radicali con linfadenectomia pelvica e lomboaortica. Costante è la particolare attenzione per il trattamento chirurgico radicale dei tumori ovarici in fase avanzata e delle recidive. In collaborazione con l'Oncologia medica

C, nei casi particolarmente ad alto rischio e in fase avanzata, si esegue chemioterapia neoadiuvante seguita da una chirurgia di intervallo: tale approccio chirurgico non ancora completamente validato sembra dare buone risposte in termine di fattibilità chirurgica, diminuzione di complicanze intra e post operatorie e sopravvivenza. Continua la ricerca sul trattamento delle metastasi epatiche con segmentectomie, metastasectomie associate o meno all'utilizzo della termoablazione mediante radiofrequenza per le lesioni piccole, non altrimenti trattabili. È entrato ormai nella normale pratica clinica il trattamento endoperitoneale mediante chemioipertermia delle pazienti con recidiva di cancro ovarico, nelle quali l'intervento chirurgico abbia raggiunto la radicalità. Tale tecnica è resa possibile dopo l'acquisizione di una macchina specifica (Performer LRT), che permette l'infusione in addome, a cielo coperto, di sostanze chemioterapiche, che per 90 minuti restano a contatto con gli organi endoperitoneali, garantendo un migliore assorbimento e al contempo un controllo preciso dei vari parametri vitali sottoposti allo stress ipertermico (43°).

In collaborazione con la radioterapia, nell'ambito delle forme localmente avanzate e delle recidive del carcinoma della cervice uterina, continua ad essere eseguito il trattamento integrato radioterapico intraoperatorio (I.O.R.T.). Tali pazienti vengono inizialmente sottoposte a trattamento radiochemioterapico; alla fine di tale ciclo terapeutico, nel caso si sia ottenuta una risposta clinica, la paziente viene trattata con chirurgia radicale. Al termine dell'intervento operatorio, prima della chiusura della parete addominale, viene attuata la radioterapia mirata su aree pelviche ritenute a rischio di recidiva. Tutte queste procedure, fino a poco tempo fa eseguite in strutture allocate presso la Divisione di Radioterapia e specificatamente dedicate a tale tipo di trattamento integrato, vengono attualmente eseguite nel blocco operatorio centrale, grazie alla recente acquisizione di Mobetron, apparecchio dedicato alla IORT che resterà fisso in sala operatoria, permettendo così di eseguire la radioterapia senza dover spostare la paziente operata in sale diverse.

Con la S.O.C. di Gastroenterologia continua lo studio sull'uso della gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), nel trattamento palliativo della sub-occlusione e occlusione intestinale da carcinosi peritoneale da tumore ginecologico.

Progettualità interna e contributo progettuale che si prevede di dare all'interno delle varie linee di ricerca dell'Istituto

L'attività di ricerca della S.O.C. di Oncologia Chirurgica Ginecologica è strettamente connessa con l'attività clinico-chirurgica.

Nell'ambito della linea 1

Continua la collaborazione con le Strutture Operative Complesse di Anatomia Patologica e di Farmacologia Sperimentale e Clinica mediante l'invio di materiale istologico e biologico per lo studio delle neoplasie ovariche e dei sarcomi.

Nell'ambito delle linea 2

Continua la collaborazione con la S.O.C. di Epidemiologia nel rilevamento dei dati del cancro ovarico e dello screening regionale del cervico carcinoma.

Nell'ambito della linea 4

Continua la collaborazione con le S.O.C. di Medicina Nucleare e Radiologia nella definizione preoperatoria delle neoplasie ginecologiche e nell'evidenziazione precoce delle recidive (TAC, CT-PET, RMN). Continua lo studio di chemioipertermia intraperitoneale nelle forme recidivate di tumore ovarico, in collaborazione con le S.O.C. di Oncologia Medica C e di Rianimazione e Terapia Intensiva. Prosegue, in collaborazione con la S.O.C. Oncologia Radioterapica, il protocollo di ricerca riguardante la radioterapia intraoperatoria (I.O.R.T.) nelle forme di cancro della cervice uterina localmente avanzato.

È attivo un gruppo multidisciplinare di consulenza genetica oncologica e di diagnosi preventiva per le famiglie a predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori della mammella e dell'ovaio.

È attivo il servizio di ecografia ginecologica con tecnica transvaginale per lo studio della

patologia pelvica, benigna e maligna e per il follow-up delle neoplasie ginecologiche operate.

È stato istituito un ambulatorio endocrino oncologico ginecologico per lo studio e la prevenzione dei tumori femminili ormono sensibili, il ruolo della contraccezione e delle terapie dell'infertilità sui tumori femminili e le problematiche della menopausa nelle pazienti oncologiche.

Nell'ambito della linea 5

Prosegue lo studio delle pazienti HIV positive con infezioni genitali da HPV e il trattamento chirurgico di tali pazienti all'insorgenza di un tumore invasivo. La S.O.C. di Chirurgia Oncologica Ginecologica resta leader come centro di II e III livello per il Progetto Regionale di Screening per il cervicocarcinoma e riferimento regionale e extraregionale per le lesioni preinvasive rare quali quelle vaginali, quelle vulvari e l'adenocarcinoma in situ endocervicale, per le forme microinvasive, con particolare attenzione alle donne in gravidanza e a quelle HIV positive.

RIEPILOGO QUANTITATIVI DELLE ATTIVITÀ

Prestazioni assistenziali	2007	2008
Day Hospital	*950	824
Ricoveri ordinari	*553	672
Visita di controllo ginecologico/consulti	1857	1766
Colposcopia/vulvosopia/anoscopia	827	854
Prelievo citologico per pap-test	1388	1561
Biopsie apparato genitale	321	178
Interventi di laserterapia e radiofrequenza	178	209
Isteroscopia	*502	*389
Ecografia transvaginale	494	768
Procedure diagnostiche terapeutiche relative alla partecipazione al Programma Regionale di Screening di 2° livello. Regione Friuli Venezia Giulia	702	720

* I Day Hospital del 2007/2008 comprendono tutta la chirurgia

*I ricoveri ordinari del 2007/2008 sono relativi alla sola S.O.C. di Oncologia Chirurgica Ginecologica

*Gli interventi di isteroscopia comprendono sia quelli eseguiti in regime di DH che di prestazione ambulatoriale.

Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Giorda G. Chirurgia radicale e ultraradicale nel trattamento del cancro ovarico in fase avanzata: fattibilità e complicanze. Rivista di Ostetricia e Ginecologia Pratica e Medicina Perinatale Vol.XXIII n.°3/4 2008 :17.
- Del Pup L. Improving quality of life of menopausal cancer patients. Gynecological Endocrinology 2008; 24(suppl. 1): 26
- Campagnutta E. Quando la linfadenectomia e con quale estensione? Esperienze istituzionali a confronto. Atti su CD del Congresso Nazionale SIGO, Torino 2008.
- Sopracordevole F, Franzo A, Zanier. Protocollo diagnostico terapeutico per il secondo livello dello screening dei tumori della cervice uterina. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia Agenzia Regionale della Sanità 2008 (III edizione).
- Campagnutta E. Vulvectomy radicale – aspetti attuali della modulazione della radicalità. Atti del Congresso AOGOI 16-18 aprile 2008.

Gastroenterologia

Personale clinico-scientifico



Direttore:	Dr. R. Cannizzaro
Dirigenti medici:	Dr.ssa M. Fornasarig, Dr.ssa T. Lacchin
Contrattista:	Dr.ssa S. Maiero

Articolazione della Struttura Operativa Complessa e le sue funzioni clinico-scientifiche

La Struttura Operativa Complessa di Gastroenterologia svolge un'attività focalizzata sulla Gastroenterologia Oncologica e si articola in una componente clinica con attività di consulenze gastroenterologiche ed epatologiche e di Day Hospital e una componente endoscopica con l'attività di endoscopia diagnostica e operativa. Vengono, inoltre, effettuate indagini di fisiopatologia digestiva in ambito oncologico e in particolare il breath test all'idrogeno, il test alla secretina, test di funzionalità epatica quantitativa, e test di permeabilità gastro-intestinale svolti nell'ambito delle linee di ricerca dell'Istituto e strettamente correlati all'attività scientifica.

Tecnologie/apparecchiature significative possedute

La S.O.C. di Gastroenterologia ha in dotazione esofagogastroduodenoscopi con NBI e HD, colonscopi con NBI e HD, endoscopi laterali, un colonscopio con magnificazione, un ecoendoscopio radiale e uno lineare, l'enteroscopia con videocapsula, l'enteroscopia con singolo pallone e il pHmetro con Bravo System.

Attività clinico-scientifica per il 2008

L'attività ambulatoriale è svolta prevalentemente in senso oncologico negli ambulatori dedicati a: prevenzione e counselling del cancro del colon, precancerosi esofago-gastriche, problematiche gastroenterologiche in pazienti oncologici e ambulatori multidisciplinari di tumori neuroendocrini e neoplasie dell'apparato digerente. L'attività di prevenzione e valutazione genetica del cancro colo-rettale è stata focalizzata per lo studio delle forme di predisposizione ereditaria e delle forme familiari. Nelle forme di predisposizione ereditaria al cancro colo-rettale: poliposiche (FAP, AFAP, MAP) e non poliposiche (HNPCC), l'attività dell'ambulatorio dedicato è svolta nell'ambito della consulenza genetica, registrazione e sorveglianza clinica ed endoscopica dei soggetti affetti e dei soggetti a rischio. Nel corso del 2008 in seguito alla pubblicazione sul rischio di adenomi del tenue e l'acquisizione di nuove tecnologie, si è iniziata la valutazione dell'utilizzo dell'enteroscopia a singolo pallone e degli endoscopi NBI in pazienti affetti da poliposi FAP, MAP e Peutz-Jeghers per

il trattamento degli adenomi del duodeno e del tenue. Abbiamo continuato l'arruolamento di pazienti con polipi multipli in uno studio clinico che consenta una definizione delle caratteristiche cliniche-endoscopiche (età, storia familiare, numero, sede, istologia dei polipi e follow-up) per una accurata selezione all'indirizzo diagnostico delle poliposi adenomatose attenuate determinate dai geni APC e MutYH. È terminato ed in corso di valutazione per la pubblicazione lo studio sull'identificazione nel DNA circolante di mutazioni in K-ras e BARF con l'identificazione come marcatori per la diagnosi precoce e la prognosi del cancro colo-rettale.

La S.O.C. ha partecipato come Componente del Comitato Scientifico alla Campagna Nazionale di Sensibilizzazione per la Prevenzione del Cancro Colo-Rettale nell'ambito dell'attività divulgativa sulla prevenzione del cancro colo-rettale e abbiamo partecipato all'organizzazione dello screening regionale collaborando attivamente con l'Agenzia Regionale della Sanità, alla stesura degli indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori colo-rettali e alla formazione degli endoscopisti inseriti nel programma di screening del cancro del colon-retto. Nel 2008 è stato avviato lo screening regionale. Alcuni componenti della S.O.C. di Gastroenterologia hanno partecipato nell'ambito del GISCOR a delineare le caratteristiche dei programmi di screening.

È iniziato il progetto della Lega Italiana per la Lotta contro i tumori "Sindrome metabolica (SM), precancerosi e cancro colo-rettale: aspetti preventivi, genetici, di chemioprevenzione alimentare e sociali". Gli obiettivi del progetto sono di quantificare l'impatto della SM e delle sue componenti sul rischio di adenomi e tumori del colonretto nella nostra popolazione, non solo in termini di rischi relativi, ma anche di rischi attribuibili, e di definire inoltre un modello di intervento basato su strategie dietetico-comportamentali per la terapia della SM. Un ulteriore obiettivo è l'identificazione di marker genetici di suscettibilità.

Per la patologia esofagea si è concluso lo studio su esofago di Barrett: storia familiare, caratteristiche epidemiologiche e studio genomico allo scopo di identificare soggetti con Esofago di Barrett a maggiore rischio di sviluppare l'Adenocarcinoma. Il nostro centro ha arruolato il secondo maggior numero di soggetti, sono stati accettati tre abstracts alla DDW. Prosegue l'arruolamento dei controlli di pazienti con esofagiti.

Per la patologia gastrica è proseguito lo studio in collaborazione con la S.O.C. di Microbiologia e con la S.O.C. di Anatomia Patologica su "Interazioni tra fattori batterici e genetici nella prevenzione primaria e secondaria del cancro gastrico" su soggetti con cancro gastrico, loro familiari di I grado e pazienti con precancerosi gastriche

È continuato l'arruolamento nel progetto "Caratterizzazione clinico-patologica, immunologica, genetica e proteomica del cancro gastrico e delle precancerosi gastriche" nell'ambito del Programma Integrato - Tema 2 "Caratterizzazione multidimensionale dei tumori" del Progetto "Classificazione multidimensionale dei tumori solidi", afferente al Progetto Integrato coordinato dall'Istituto Nazionale Tumori di Milano. È un progetto che si propone di effettuare una caratterizzazione clinico-patologica, immunologica, genetica e proteomica dei pazienti con carcinoma gastrico

È proseguito il progetto interdisciplinare su prevenzione e diagnosi precoce di linfoma Non-Hodgkin in pazienti con malattia celiaca. In quest'ambito la S.O.C. con delibera Regionale è centro di riferimento dei tumori in celiachia

Per la valutazione e terapia dell'interessamento gastroenterico ed epatico in corso di trattamenti chemio e/o radioterapici è stata preparata una review su diagnosi e terapia della diarrea da chemioterapia

È proseguito lo studio multicentrico in collaborazione con la S.O.C. Oncologia Medica B sulla valutazione della Cromogranina A come marker per la diagnosi ed il follow-up dei pazienti con tumori neuroendocrini.

Infine la S.O.C. ha collaborato attivamente alla realizzazione di Corsi di formazione ECM sia per Medici di Medicina Generale che per specialisti in Gastroenterologia e in Oncologia.

L'attività endoscopica è stata mirata particolarmente all'esecuzione di indagini e terapie

strettamente correlate all'attività scientifica in particolare l'ecoendoscopia diagnostica e operativa per la stadiazione delle neoplasie, l'enteroscopia con videocapsula e l'enteroscopia con singolo pallone in particolare per i tumori del piccolo intestino quali i tumori neuroendocrini e i linfomi intestinali, le procedure di endoscopia operativa e terapeutica dell'esofago, del colon e delle vie biliari, la gastrostomia e digiunostomia - PEG/PEJ- sia a scopo decompressivo che nutrizionale, la brachiterapia e i trattamenti con laser e con APC.

Progettualità interna alla Struttura Operativa e contributo progettuale all'interno delle varie linee di ricerca dell'Istituto

L'attività di ricerca della S.O.C. di Gastroenterologia è strettamente connessa con l'attività clinica.

Nell'ambito della linea 1

Continuerà la collaborazione con l'Oncologia Sperimentale 1 per l'applicazione clinica dei test genetici per il cancro colo-rettale sia nelle HNPCC che nelle poliposi familiari che nella MEN I.

Nell'ambito della linea 2

La storia naturale delle neoplasie coliche è basata sulla sequenza adenoma carcinoma, ma la stessa sequenza viene determinata da varie vie molecolari, quelle maggiormente studiate sono quelle che determinano la formazione dei cancri nelle forme di predisposizione ereditaria (FAP, HNPCC). Oltre a continuare lo studio di queste forme valuteremo la frequenza e le caratteristiche endoscopiche degli adenomi che presentano caratteristiche serrate. Caratteristiche che sembrano accumularsi nelle forme familiari in cui non vengono identificate le cause genetiche attualmente conosciute.

Inizierà l'arruolamento nel progetto della Lega Italiana per la Lotta contro i tumori "Sindrome metabolica, precancerosi e cancro colo-rettale: aspetti preventivi, genetici, di chemioprevenzione alimentare e sociali".

Continuerà l'arruolamento nello studio multicentrico su esofago di Barrett per quanto riguarda i controlli con esofagiti e l'arruolamento nel Registro Nazionale dell'esofago di Barrett.

È continuato l'arruolamento dei pazienti nello studio nazionale sulla prevalenza delle lesioni non-polipoidi del colon durante colonscopia.

Nell'ambito della Linea 3

Continuerà il progetto sulla valutazione della funzione epatica quantitativa e sulla valutazione del danno gastrointestinale con test di permeabilità nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo e sulla stadiazione con ecoendoscopia dei linfomi gastrici. Continuerà il progetto interdisciplinare prevenzione e diagnosi precoce di linfoma Non-Hodgkin in pazienti con malattia celiaca.

Nell'ambito della Linea 4

Continuerà l'arruolamento di pazienti con possibile neoplasia dell'intestino tenue valutati con enteroscopia con videocapsula e con enteroscopia singolo pallone, proseguirà l'arruolamento nel progetto sull'impatto dell'ecoendoscopia con FNA nella stadiazione dei tumori neuroendocrini e delle neoplasie dell'esofago, stomaco e retto anche con l'utilizzo dell'ecoendoscopia lineare per gli studi di diagnosi e terapia locoregionale. Continuerà il follow-up dei pazienti inseriti nello studio multicentrico sulla valutazione della Cromogranina A nei pazienti con tumori neuroendocrini. La tecnologia endoscopica NBI verrà applicata allo studio delle precancerosi del tratto gastroenterico.

Nell'ambito della Linea 5

Proseguirà lo studio in collaborazione con la S.O.C. di Microbiologia e con la S.O.C. di Anatomia Patologica su "Interazioni tra fattori batterici e genetici nella prevenzione primaria e secondaria del cancro gastrico". Proseguirà il progetto di ricerca sull'utilizzo

dei test di funzione epatica quantitativa nei pazienti con epatocarcinoma e nei pazienti con linfoma non-Hodgkin HCV positivo e il progetto di ricerca su HCV e mucosa gastrica.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

L'unità operativa nel corso del 2008 ha incrementato i livelli di prestazioni rispetto all'anno precedente di circa il 5%. L'incremento delle prestazioni di endoscopia terapeutica e di ecoendoscopia è indice di una miglior caratterizzazione dei pazienti con neoplasie dell'apparato digerente. La casistica selezionata ha apportato un importante tributo anche alle casistiche e ai progetti di ricerca delle altre unità clinico-sperimentali dell'Istituto.

Buona parte dell'attività è stata eseguita in regime ambulatoriale, tranne per quelle tecniche sia diagnostiche che soprattutto terapeutiche che richiedono l'ospedalizzazione.

L'attività del 2007 e del 2008 è sintetizzata nella seguente tabella:

	2007	2008
Visite-consulenze	920	1228
Endoscopie diagnostiche tratto digestivo superiore	1527	1458
Enteroscopia		4
Endoscopie diagnostiche tratto digestivo inferiore	1621	1684
Enteroscopia con videocapsula		116
Endoscopie terapeutiche	730	428
Ecoendoscopia +/-FNA		194
Indagini di fisiopatologia digestiva	67	357

Pubblicazioni scientifiche caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Iaquinto G., Fornasarig M., Quaia M., Giardullo N., D'Onofrio V., Iaquinto S., Di Bella S., Cannizzaro R. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2008, 67 (1): 61-67
- Rondonotti E., Pennazio M., Toth E., Menchen P., Riccioni M. E., De Palma G. D., Scotto F., De Looze D., Pachofsky T., Tacheci I., Havelund T., Couto G., Trifan A., Kofokotsios A., Cannizzaro R., Perez-Quadrado E., De Franchis R. Small-bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multicenter European study. *Endoscopy* 2008, 40 (6): 488-495
- Corleto V.D., Falconi M., Panzuto F., Milione M., De Luca O., Perri P., Cannizzaro R., Bordi C., Pederzoli P., Scarpa A., Delle F. G. Somatostatin Receptor Subtypes 2 and 5 Are Associated with Better Survival in Well-Differentiated Endocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2008, Epub (ahead): of print-
- Cannizzaro R., Maiero S., Fornasarig M., Lacchin T., Canzonieri V. New trends in endoscopic staging of gastric tumors. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S18-S20
- Radaelli F., Meucci G., Sgroi G., Minoli G., [as member of Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO)], Cannizzaro R. Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol* 2008, 103 (5): 1122-1130

Attività del Dipartimento
di Oncologia
Radioterapica e di
Diagnostica per Immagini



Foto 1: PET-CT
- S.O.C. Medicina
Nucleare

Foto 2: La nuova TAC
Spirale multistrato
(2006) - S.O.C.
Radiologia



Foto 3: Acceleratore
Lineare 2100CD
- S.O.C. Oncologia
Radioterapica

Foto 4: Sala
attesa pazienti
- S.O.C. Oncologia
Radioterapica



FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

Compiti istituzionali del Dipartimento, costituito dalle S.O.C. di Oncologia Radioterapica, Radiologia, Medicina Nucleare, Fisica Sanitaria e dalla S.O.S. di Radioterapia Pediatrica e Degenze, sono la conduzione di ricerche cliniche e l'erogazione di prestazioni assistenziali destinate a migliorare le conoscenze e ottimizzare le applicazioni cliniche nell'ambito della diagnostica e della terapia dei tumori, nel rispetto della sicurezza per i pazienti e per gli operatori.

Le strategie adottate per perseguire questa mission sono:

- *la continua innovazione tecnologica* che consente, da un lato, di ottenere quadri diagnostici di alta affidabilità ed elevata capacità predittiva, dall'altro, di eseguire trattamenti terapeutici curativi in cui la selettiva e circoscritta erogazione di alte dosi ai volumi bersaglio permette di ottimizzare i benefici e minimizzare le tossicità;
- *il miglioramento continuo della qualità del servizio erogato*, tramite la realizzazione di processi che ottimizzano tempi e risorse, le costanti verifiche sulle apparecchiature che garantiscono la qualità e la sicurezza delle prestazioni, la cura del paziente nella sua globalità, dalla diagnosi iniziale al follow-up post-trattamento;
- *la centralità del paziente* perseguita con la personalizzazione delle cure, il dialogo, l'impegno a comprendere e analizzare le singole esigenze cliniche e psicologiche, l'umanizzazione degli ambienti.

Le risorse umane del Dipartimento afferiscono a figure professionali diverse che operano con approccio multidisciplinare e in cui le singole competenze non restano isolate, ma si integrano e si completano nel perseguimento dei comuni obiettivi di ricerca e cura.



Oncologia Radioterapica

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. G.M. Trovò

Co-Direttori:

Dr. A. De Paoli, Dr. G. Franchin, Dr. M. Roncadin

Dirigenti Medici:

Dr. I. Abu Rumeileh, Dr. M. Arcicasa, Dr. R. Bortolus, Dr. G. Boz, Dr. M. Gigante, Dr. C. Gobitti, Dr. R. Innocente, Dr. E. Minatel

Medico contrattista

Dr. M. Trovò

Psicologo borsista:

Dr.ssa L. Giovannini, Dr.ssa P. Trevisanut

Fisico borsista:

Dr.ssa A. Roggio

Articolazione della Struttura Operativa

La Struttura Operativa Complessa di Oncologia Radioterapica è articolata in diverse aree funzionali (degenze, degenze protette, day-hospital, sezione alte energie, curieterapia HDR, radioterapia metabolica, laboratorio tecnico) e opera in due strutture diverse: CRO di Aviano e Azienda Ospedaliera di Pordenone.

Presso l'Azienda Ospedaliera di Pordenone sono funzionanti 2 Acceleratori Lineari (uno da 6 MV e uno da 15 MeV), un apparecchio di Plesioroentgenterapia, un simulatore universale, un planning system, un laboratorio tecnico ed ambulatori per visite e terapie mediche integrate.

Nella sede istituzionale vi sono: reparto degenze, day-hospital, degenze protette, ambulatori, sezione alte energie (1 Acceleratore Lineare di 6 MV e 2 Acceleratori Lineari da 18 MeV - di cui uno dedicato alla IMRT, 1 apparecchio di Tomoterapia, 1 apparecchio per radioterapia intraoperatoria da 12 MeV – Mobetron e 1 da 40 KeV – IntraBeam System), sezione per lo studio e la pianificazione dei trattamenti (un Simulatore universale, un TAC-Simulatore, due Planning System, laboratorio tecnico), sezione di brachiterapia con un HDR-microselectron, sala operatoria dedicata alla brachiterapia e alla radioterapia intraoperatoria, sezione di radioterapia metabolica.

Attività clinico-scientifica

L'attività clinica della S.O.C. di Oncologia Radioterapica è incrementata nell'anno 2008 sia nel numero di nuovi pazienti che nella quantità e qualità delle prestazioni (vedi tabella).

Nelle due sedi sono stati trattati con acceleratore lineare 2483 pazienti di cui 1191 nella sede di Pordenone e 1292 al CRO. L'elevato numero dei campi di trattamento con acceleratore lineare (oltre 137.000) è indicatore della complessità della cura erogata.

Nel corso del 2008 si è triplicata l'attività di radioterapia con intensità modulata di dose (IMRT) (1282 trattamenti erogati) ed implementata del 40% l'attività di Tomoterapia (2722 trattamenti erogati). È da rilevare che a fronte di una miglior distribuzione di dose

sul bersaglio, e quindi ad un migliorato rapporto costo/beneficio, è necessario un impegno superiore di tempo e di energie per il fisico, medico e personale tecnico sanitario. Per questi trattamenti sofisticati sono necessari più controlli di qualità e un più lungo tempo di esecuzione.

Ricoveri ordinari e ricoveri giornalieri

Nel corso dell'anno 2008 sono stati effettuati complessivamente 1207 ricoveri di cui 317 ricoveri ordinari e 890 ricoveri giornalieri, 45% regionali, 55% extraregionali, di cui 7% stranieri.

I ricoveri erano motivati prevalentemente da trattamenti combinati radio-chemioterapici, o da trattamenti radioterapici non convenzionali: ipofrazionamenti o frazionamenti con sovradosi focalizzata concomitante. Sono stati inoltre ricoverati pazienti con tossicità severe secondarie alle terapie oncologiche.

Brachiterapia - HDR

Nel corso del 2008, l'attività di Brachiterapia è stata ridotta alle sole neoplasie ginecologiche (corpo dell'utero); sono state trattate 12 pazienti per un totale di 12 simulazioni e 60 trattamenti.

Tomoterapia

Nei primi diciotto mesi di attività con la Tomoterapia, sono stati trattati 128 pazienti, alcuni con sede di patologia particolare tipo mesotelioma o angiosarcoma del cuoio capelluto, pazienti con neoplasia polmonare iniziale non operabili, o neoplasia prostatica dove è stata applicata la "dose escalation" e infine pazienti pediatriche.

Radioterapia IMRT – Neoplasie del distretto ORL

È continuata l'attività multidisciplinare che prevede un giorno alla settimana di clinica/follow-up e consulto su nuovi pazienti. Nell'ambito dell'attività di patologia sono state riviste e riscritte le linee guida per diagnosi/stadiazione/trattamento divise per sede e sottosede.

Sono stati pubblicati i risultati ottenuti dal Gruppo ORL nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma della laringe – ipofaringe – orofaringe con finalità di preservazione d'organo (Eur. Arch. H&N) e dalla terapia adiuvante radio/chemioterapia nei pazienti con fattori prognostici sfavorevoli operati presso la Divisione ORL dell'A.O. di Pordenone (Cancer).

In base al confronto con i Colleghi radioterapisti del Princess Margaret Hospital di Toronto – Canada (Dr. J. Waldron e Dr.ssa M. Gospodarowicz) si sta estendendo l'indicazione alla IMRT – Tomoterapia a tutti i pazienti potenzialmente avvantaggiati da un trattamento radioterapico ad alta complessità.

Radioterapia stereotassica

Proseguono i trattamenti delle metastasi cerebrali non voluminose ≤ 3 con Radioterapia Stereotassica o Radiochirurgia. Tale tecnica particolarmente sofisticata dal punto di vista tecnologico e dosimetrico permette una irradiazione più accurata delle lesioni neoplastiche intra-craniche con maggior risparmio del tessuto sano circostante. Viene inoltre ridotto il tempo di utilizzo dell'acceleratore lineare, che passa dalle classiche 5-10 sedute a 1-3 sedute con tale metodica.

Radioterapia Metabolica

Nel corso del 2008 è continuato il trattamento dei pazienti affetti da tumore della tiroide (44 pazienti trattati con ^{131}I) in un ambito multidisciplinare che vede coinvolte, assieme alla Radioterapia, altre S.O.C. del CRO e dell'Azienda Ospedaliera di Pordenone. È proseguito inoltre il trattamento dei tumori cerebrali con il sistema "GliSite" in collaborazione con l'U.O. di Neurochirurgia di Udine ed il trattamento dei linfomi CD20 positivi recidivati con Ibritumomab-tiuxetan Y-90 in collaborazione con l'Oncologia medica A.

Radioterapia Intraoperatoria (IORT)

L'attività clinica della IORT del 2008 è continuata con lo sviluppo dei Protocolli di Studio

in corso, orientati su trattamenti innovativi che prevedono l'integrazione della IORT con altre modalità terapeutiche avanzate (3D-CRT/IMRT/Tomoterapia, nuovi farmaci, chirurgia demolitiva e ricostruttiva ad alta complessità) principalmente nelle neoplasie del retto, sarcomi delle parti molli degli arti e retroperitoneo, e neoplasie della cervice uterina. Per le neoplasie della mammella è attivo lo studio internazionale denominato TARGIT-A che paragona, dopo chirurgia conservativa, la sola PBI *versus* trattamento radiante convenzionale (60 Gy/30 frazioni/6 settimane). I risultati preliminari, in termini di controllo locale della neoplasia e di tossicità, sono stati molto soddisfacenti.

Dal 1° gennaio 2008 al 31 dicembre 2008, sono stati eseguiti complessivamente 89 interventi IORT, di cui 53 interventi IORT e 36 procedure IORT-PBI (Partial Breast Irradiation).

HIFU - Neoplasie della prostata

- Continua l'attività multidisciplinare con l'Azienda Ospedaliera di Pordenone con il riconoscimento dell'accreditamento formativo del comitato uro-oncologico. È attivo l'ambulatorio uro-oncologico presso la Divisione di Urologia del Policlinico di Pordenone.
- Continua il trattamento con HIFU nelle recidive locali dopo radioterapia. Sono stati eseguiti 50 trattamenti.

Trattamento delle neoplasie bronco-polmonari

Continua l'attività del Comitato di patologia per le neoplasie polmonari presso l'Azienda Ospedaliera di Pordenone, la partecipazione al Gruppo ATOM (Alpe Adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group) e la collaborazione con l'Oncologia del Policlinico universitario di Udine.

Neoplasie del polmone

Studio di fase II per il trattamento sequenziale con CAV seguito da PET concomitante a radioterapia toracica in pazienti affetti da tumore polmonare a piccole cellule, malattia limitata (Gruppo ATOM).

- Tomoterapia nei primi stadi (inoperabili per problemi collaterali) con dose escalation.
- Tomoterapia in pazienti con Mesotelioma pleurico operati e non.
- NSCLC in stadio localmente avanzato inoperabile IIIA e IIIB: chemioterapia seguita da tomoterapia e chemioterapia concomitante (TAXO-TOMO). Protocollo CRO-2008-12. Sono stati trattati 10 pazienti.

Neoplasie distretto ORL

- Radioterapia definitiva con IMRT/Tomoterapia nelle neoplasie UCNT (indifferenziate del rinofaringe).
- Radioterapia radicale conformazionale concomitant-boost, IMRT o Tomoterapia, successiva a chemioterapia di induzione con finalità di preservazione della laringe nei casi in cui la chirurgia preveda una laringectomia.
- Radioterapia adiuvante post-operatoria associata a chemioterapia nei casi con fattori di rischio elevati.
- Radioterapia associata a target-therapy in pazienti con malattia localmente avanzata non suscettibili per co-morbidità di trattamento chemioterapico.

Linfomi-Mielomi

I Linfomi di Hodgkin e non Hodgkin rientrano nei protocolli multidisciplinari.

Studio EORTC/GELA rivolto a pazienti con Hodgkin a localizzazione sopradiaframmatica con trattamento radiante "involved nodal".

*Neoplasie genito-urinarie*Prostata:

- Studio collaborativi con la S.O.C. di Farmacologia Sperimentale e Clinica del CRO per la valutazione della tossicità radio-indotta.
- Studio Fase II, CoCHIRA (Chemio Ormono Chirurgia Radioterapia) nei pazienti giovani high-risk e PSA basso (chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia con successiva radioterapia adiuvante).
- Studio di Fase II: chemioterapia concomitante alla radioterapia nei very high risk sec. NCCN.
- Radioterapia radicale con incremento di dose al focolaio.

*Neoplasie gastro-intestinali*Carcinoma dell'esofago:

- radioterapia definitiva, per via esterna con LINAC+ boost con tomoterapia nello stadio iniziale T1-T2 N0, con controindicazioni all'intervento chirurgico;
- trattamento con Tomoterapia e chemioterapia concomitante in pazienti affetti da carcinoma dell'esofago cervicale ed eventuale chirurgia di salvataggio;
- trattamento chemio-radiochemioterapico preoperatorio, con farmaci a bersaglio molecolare, e chirurgia nel carcinoma dell'esofago localmente avanzato (T3 N0-1, T4). Studio collaborativo inter-istituzionale.

Carcinoma gastrico:

- studio di fase II multicentrico con chemioterapia e chemioradioterapia pre-operatoria ± IORT in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato, operabile (stadio T3 e/o N1). Studio NEOX-RT

Carcinoma del pancreas:

- studio di fase II con CT di induzione con Gemcitabina seguita da radioterapia + Gemcitabina nelle neoplasie localmente avanzate non resecabili;
- partecipazione a Gruppi di lavoro dell'Associazione Italiana Studio del Pancreas (AISP).

Epatocarcinoma:

- radioterapia conformazionale con Tomoterapia nei pazienti non eleggibili a chirurgia. Sarà valutato, con uno studio di fase I, l'utilizzo della IORT nell'epatocarcinoma resecabile e nei tumori delle vie biliari.

Carcinoma del retto:

- Studio collaborativo di fase III che confronta radiochemioterapia standard con 5-FU ad una combinazione con 5-FU ed Oxaliplatino nel carcinoma del retto stadio T4 (studio STAR).
- Studio di fase III, collaborativo, nazionale, che confronta 2 programmi di radiochemioterapia preoperatoria intensificata (studio INTERACT) e che include una opzione di fase II con chirurgia di preservazione d'organo nei pazienti con risposta maggiore al trattamento negli stadi T3 (studio LEADER).
- Studi di fase II con RT short-course e chirurgia ritardata in pazienti con carcinoma del retto T3-T4, "unfit" per chemioradioterapia. Studio multicentrico.

Sarcomi

- Sarcomi delle parti molli degli arti: studio di fase III, multicentrico, con chemioterapia adiuvante (3 cicli vs 5) nell'ambito di un trattamento integrato con chirurgia, radioterapia e IORT.
- Sarcomi retroperitoneali: studio di fase II, multicentrico, con radiochemioterapia preoperatoria, chirurgia e IORT.

Neoplasie ginecologiche

Carcinoma della cervice, stadio IIb-III: studio di fase II con 5-FU/DDP e RT pre-operatoria, chirurgia e IORT.

Neoplasie della mammella

Studio internazionale randomizzato, denominato TARGIT-A, che paragona, dopo chirurgia conservativa, la sola Partial Breast Irradiation (PBI) versus la radioterapia convenzionale (60 Gy/30 frazioni/6 settimane) negli stadi iniziali.

- In collaborazione con le Unità di Oncologia Sperimentale, studi di:
 - Radiogenetica, volta ad evidenziare suscettibilità genetiche a tossicità/risposta, per trattamenti radioterapici nei tumori della mammella
 - Proteomica sui liquidi di drenaggio della cavità chirurgica di pazienti operate per carcinoma mammario, con o senza radioterapia intra-operatoria associata.

Studio internazionale randomizzato, denominato TARGIT-B, che paragona, dopo chirurgia conservativa, il boost con Partial Breast Irradiation (PBI) versus il boost convenzionale per via esterna con elettroni, in pazienti con età <45 anni.

Neoplasie Cerebrali

- Radioterapia definitiva per via esterna (60 Gy in 30 frazioni) associata a Temozolomide concomitante ed adiuvante nei glioblastomi;
- Re-irradiazione (34,5 Gy in 23 frazioni) e nitrosourea adiuvante nelle recidive;
- Radioterapia ipofrazionata per via esterna (40,5 Gy in 15 frazioni) associata o meno a Temozolomide in pazienti affetti da glioma ad alto grado di malignità con età ≥65 anni.

Sistema Qualità e Certificazione ISO 9000:2000

Il progetto di un “Sistema Qualità”, all’interno del nostro Dipartimento ha proseguito con i suoi obiettivi, riottenendo la certificazione secondo le norme ISO 9000:2000. La Visita Ispettiva dell’Ente di certificazione ha avuto luogo nel luglio 2008 con esito positivo.

Attività assistenziale

L’attività clinico assistenziale della S.O.C. di Oncologia Radioterapica ha visto, nel 2008, un notevole incremento del numero di prestazioni legate all’alta tecnologia, con particolare riguardo ai trattamenti di Tomoterapia, che sono aumentati di circa il 39% rispetto al 2007.

Si è assistito anche ad un importante aumento (circa +56%) dei trattamenti di radioterapia intraoperatoria grazie all’entrata in uso clinico dell’acceleratore dedicato Mobetron.

L’acquisizione del Mobetron, installato in una sala operatoria della chirurgia, ha avuto ricadute positive anche sugli aspetti organizzativi/operativi della IORT che, nei precedenti anni di attività, veniva eseguita utilizzando un linac non dedicato con trasporto del paziente dalla sala operatoria dell’Oncologia Radioterapica al bunker di trattamento. Preliminarmente all’impiego dell’apparecchiatura è stato organizzato un corso ECM che, nell’arco di tre giornate, ha fornito allo staff coinvolto le conoscenze e le competenze necessarie a gestire la procedura IORT con la nuova macchina sia in condizioni normali che in condizioni di emergenza.

Per quanto riguarda la ricerca clinica, è continuata l’adesione al protocollo TARGIT A, all’interno del quale l’Istituto occupa il secondo posto per quanto attiene al reclutamento di pazienti; è iniziata l’attività relativa al progetto “Tomotherapy Technology Assessment in Radiation Oncology”, afferente al Programma Integrato di Oncologia n.5 del Ministero della Salute, che vede il nostro centro coinvolto nella valutazione di tecnologia dell’Adaptive, un software fornito con l’apparecchio di Tomoterapia e finalizzato a realizzare la terapia adattativa.

È inoltre iniziato un progetto di “Irradiazione parziale accelerata della mammella in pazienti over 70”: si tratta di uno studio prospettico di fase II che intende valutare l’efficacia e la tossicità acuta e tardiva legata al trattamento in pazienti sottoposte a irradiazione parziale accelerata della mammella (PBI) con fasci esterni.

Il contributo progettuale per il 2009 sarà all’interno della linea di Ricerca Corrente n.4 (Diagnostica e terapia dei tumori solidi).

In particolare verrà dato impulso ai trattamenti IMRT e alla radioterapia guidata dall’immagine grazie alla sostituzione dell’acceleratore Varian 2100C con un linac di ultima generazione in grado di eseguire tecniche di irradiazione IMRT e IGRT tramite Cone Beam CT. Lo stesso linac sarà equipaggiato con un sistema per il gating respiratorio: questa dotazione, insieme con l’upgrade dell’esistente TAC a TAC 4D, permetterà di introdurre la gestione del moto d’organo dovuto alla respirazione nel trattamento delle neoplasie polmonari.

Presso la radioterapia di Pordenone verrà infine installato il Clarity Restitu System, sistema a ultrasuoni generosamente donato dagli imprenditori locali, con il quale sarà possibile eseguire IGRT su trattamenti prostatici, elevando il livello tecnologico anche per quella sede e realizzando un trattamento di più elevata qualità per una patologia così frequente.

RIEPILOGO DELL’ATTIVITÀ QUANTITATIVA

	2007			2008		
	PN	Aviano	TOT	PN	Aviano	TOT
N° paz. trattati/anno (con Acc. Lin.)	1187	1238	2425	1191	1292	2483
N° nuove cartelle intestate			1369			1332
N° simulazioni	1268	3805	5073	1369	4881	6250
N° campi di tratt. con Acceleratore Lineare	45321	84325	129646	45437	92489	137926
N° trattamenti IMRT		525	525		1282	1282
N° trattamenti con Tomoterapia		1972	1972		2722	2722
N° campi di trattamento con RTG	805	-	805	395		395

N° trattamenti - HDR		53	53		60	60
N° pazienti trattati / anno con curioterapia metabolica		39	39		48	48
N° trattamenti RT intraoperatoria		34	34		53	53
N° trattamenti IORT mammella		30	30		33	33
N° trattamenti stereotassi			N.R.		17	17
N° trattamenti pediatrici			N.R.		1064	1064

N° sedute chemioterapia, terapia supporto, medicazioni e irrigazioni	1044	3446	4490	981	4175	5156
N° prelievi ematici	925	2104	3029	762	1791	2553
N° totale ricoveri - sez. degenze		309	309		317	317
N° totale ricoveri in day-hospital		813	813		890	890

Publicazioni scientifiche caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- De Paoli A., Boz G., Buonadonna A., Innocente R., Sigon R., De Marchi F., Frustaci S. Multidisciplinary approach to gastric cancer: ongoing trials and new perspectives. Tumori 2008, 7 (supp 3): S80-S84
- De Paoli A., Sigon R., Pucciarelli S., Coco C., Boz G., Friso M. L., Gambacorta M., Innocente R., Canzonieri V., Nitti D., Rossi C., De Marchi F., Valentini V. Preoperative chemoradiation and local excision for selected T2-T3 rectal cancer patients: long term results of a pooled analysis. ESTRO 2008, Goteborg, Swden, 14-18 September, 2008. Radiother Oncol 2008, (supp2): Poster Session: Clinical/Disease sites: Gastrointestinal Tumors - s231-2.
- Gobitti C., Borsatti E., Drigo A., Arcicasa M., Roncadin M., Franchain G., Minatel E., Trovò M., Tuniz F., Zanotti B., Skrap M., Capra E. Gliosite brachytherapy for recurrent high grade gliomas. XVIII Congresso Nazionale AIRO, Milano, 15-18 Novembre, 2008. Tumori 2008, (supp 2): S131 –
- Mascarin M., Trovò M. G., Drigo A., Dassie A, Gigante M., De Zan L., Mazza C., Balter R., Skrap M., Nocerino D., Zanazzo G., Migliorati R., Peratoner D. Irradiazione craniospinale (CSI) con tomoterapia: una nuova modalità di irradiazione nei pazienti pediatrici. XXXV Congresso Nazionale Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, Ancona, 26-28 Ottobre, 2008. Haematol-Hematol J 2008, (S4): Session: Tumori solidi - s12.
- Trovò M. G. New predictive factors of radiation lung injury. XVIII Congresso Nazionale AIRO, Milano, 15-18 Novembre, 2008. Tumori 2008, (supp 2): S96 - S98.

STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE RADIOTERAPIA PEDIATRICA E DEGENZE

Dirigente Medico Responsabile:

Dr. M. Mascarin

L'U.O. Semplice di Radioterapia Pediatrica si pone l'obiettivo di trattare con tecniche moderne di radioterapia, i bambini e gli adolescenti affetti da neoplasia. L'U.O. è impegnata attivamente in particolare per i protocolli per il trattamento dei pazienti affetti da tumori solidi dell'età pediatrica e dell'adolescenza.

Vi è una collaborazione continuativa ed operativa con il Centro di Emato-Oncologia Pediatrica dell'Az. Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone. L'U.O. semplice di Radioterapia Pediatrica, si pone come riferimento per la nostra Regione e per alcuni Centri extraregionali con i quali è in atto una consolidata collaborazione.

Le principali linee di ricerca collaborative con altri Istituti italiani ed europei hanno riguardato i sarcomi delle parti molli localizzati e metastatici, i linfomi, i tumori cerebrali (medulloblastoma/PNET, ependimomi, gliomi). Abbiamo proseguito nel corso dell'anno l'applicazione di tecniche quali la radioterapia "3D-conformal", l'IMRT e la Tomoterapia.

Per quanto riguarda quest'ultima metodica il CRO è stato il primo centro italiano ad utilizzare la tomoterapia in età pediatrica ed un fra i primi al mondo. Vengono generalmente trattati giornalmente presso il CRO, con radioterapia, dai 2 agli 8 pazienti di età pediatrica.

Nel corso del 2008, oltre a quelli trattati con tecniche conformazionali, sono stati trattati con tecniche speciali 13 pazienti pediatrici o adolescenti con IMRT e 36 con tomoterapia.

I due terzi dei giovani pazienti trattati provengono da fuori regione.

L'Area Giovani

L'Area Giovani, attiva presso il CRO dal gennaio 2007, è un'attività di ricovero e cura dedicata agli adolescenti e ai giovani adulti (età 14-24 anni) affetti da malattia oncologica. Il termine Area sta a significare l'idea di "laboratorio", di "crocevia multidisciplinare", di sperimentazione di modelli gestionali innovativi che sta alla base di questo progetto. Nasce dalla convergenza e dalla collaborazione del Dip. di Terapia Radiante e Metabolica, del Dip. di Oncologia Medica, della Terapia del dolore, del Servizio di Psicologia, della Biblioteca per i Pazienti e di alcune Associazioni Genitori o di Volontariato

I presupposti del progetto che si ispirano alla filosofia della "patient centered care" sono i seguenti:

- come si evince dalla letteratura scientifica, gli adolescenti ammalati di tumore non hanno ottenuto gli stessi miglioramenti terapeutici riscontrati in altre età;
- pochi progetti collaborativi nazionali sono stati realizzati aventi come target questa fascia di età e, il più delle volte, sono stati creati traslando l'esperienza fatta in età pediatrica o nell'adulto, non sforzandosi di produrre dei progetti ad hoc;
- negli ultimi anni l'interesse per l'adolescente affetto da tumore è però andato crescendo, tanto che organismi internazionali quali l'International Society of Pediatric Oncology (SIOP) e il Children's Oncology Group (COG), hanno intrapreso proprie iniziative e protocolli di studio specifici;
- l'impatto psico-sociale e la perturbazione dell'immagine corporea che una neoplasia nell'adolescente o nel giovane adulto può comportare. Spesso vengono meno il senso di autonomia che l'adolescente faticosamente si sta costruendo, la possibilità di frequentare adeguatamente la scuola e gli amici, la possibilità di avere un lavoro, di maturare sessualmente, di formare una famiglia e di avere dei figli: questa è stata forse la "molla" più importante che ci ha spinto a progettare l'Area Giovani al CRO;
- non meno importante è l'aspetto che riguarda l'informazione sanitaria nei confronti dell'adolescente che va curata e personalizzata perché sia efficace.

L'Area Giovani ha sviluppato fin dall'inizio una collaborazione stretta con altre realtà dell'Istituto. Fra queste in primis la Biblioteca per Pazienti del CRO ed il Servizio di Psicologia che sono state interessate sia per l'informazione sulla malattia, sia per il supporto psicologico e di svago.

Alcune attività specifiche collaborative già in essere hanno riguardato l'organizzazione e la gestione della biblioteca per i ragazzi, proprio all'interno del salone dell'Area Giovani, la gestione dei pc presenti in ciascuna delle 4 stanze di degenza, la realizzazione di iniziative di tipo informativo - educativo rivolte al mondo degli studenti e alla cittadinanza e la realizzazione del libro dei giovani pazienti "*Non chiedermi come sto ma dimmi cosa succede fuori*" (Ed Mondadori) pubblicato nel settembre 2008.

Nel corso del 2008 sono state poste le basi per l'avvio della scuola in Ospedale attraverso un progetto condiviso con l'Istituto Scolastico Regionale e L'Associazione Soroptimist. È continuata l'attività di supporto alle famiglie da parte della Associazione Genitori "Luca".

Nel corso dell'anno 2008 sono stati complessivamente accolti 64 nuovi casi pediatrici o adolescenti. Di questi 32 erano di età compresa fra i 14 ed i 24 anni e sono stati seguiti presso l'Area Giovani .

Protocolli di cura multicentrici, attivi presso il CRO, per i pazienti di età pediatrica, con particolare riferimento alla radioterapia:

- II° protocollo italiano di diagnosi e cura degli ependimomi in età pediatrica (prospettico).
- Protocollo terapeutico AIEOP-LH-2004 per la terapia del linfoma di Hodgkin in età pediatrica (prospettico).
- SIOP PNET4, protocollo di studio per la cura dei medulloblastomi a rischio standard

- dell'età pediatrica (prospettico randomizzato).
- Studio cooperativo SIOP multicentrico sui gliomi a basso grado dell'età pediatrica LLG 2004 (prospettico)
 - Protocollo Europeo per i tumori delle parti molli dell'età pediatrica EpSSG RMS 2005 (prospettico randomizzato).

Radiologia

Personale clinico-scientifico



Direttore:	Dr. S. Morassut
Dirigenti Medici:	Dr. L. Balestreri, Dr.ssa M.R. Cataldo, Dr. M. Comoretto, Dr.ssa M. La Grassa, Dr.ssa M. Urbani, Dr.ssa S. Venturini
Medici consulenti:	Dr. F. Coran, Dr. L. Tommasi

La Struttura Operativa Complessa di Radiologia è suddivisa in aree funzionali, ciascuna con specifiche apparecchiature, personale dedicato e propria organizzazione.

Area funzionale di Radiologia Convenzionale e Contrastografica

La radiologia convenzionale rappresenta il supporto fondamentale all'attività clinico-assistenziale ed è la tecnica diagnostica di base nel follow-up della malattia neoplastica a sede toracica e scheletrica. In tale settore l'attività riguarda pazienti ambulatoriali e in regime di day-hospital ed è utilizzata a supporto dell'attività terapeutica del Curante che, attraverso un costante e immediato rapporto con il Radiologo, è in grado di prendere decisioni terapeutiche tempestive. Il Servizio assicura inoltre l'esecuzione di esami di diagnostica convenzionale e contrastografica richiesti dalla popolazione del territorio, gestiti tramite il CUP interaziendale (Centro Unico di Prenotazione). La diagnostica convenzionale si avvale di un sistema di computed radiography con piastre ai fosfori con il quale ogni immagine prodotta elettronicamente può essere rielaborata al computer e archiviata su supporto informatico. Il sistema informatico della Radiologia è collegato in rete con i reparti di degenza e con gli ambulatori per cui ogni referto può essere consultato in tempo reale dal Medico curante.

Area funzionale di Risonanza Magnetica

L'attività principale di RM riguarda la diagnosi, la stadiazione e il follow-up delle neoplasie, in particolare quelle cerebrali, epatiche e pelviche, nonché i sarcomi delle parti molli. Tra le richieste di prestazioni provenienti dalla popolazione del territorio negli anni trascorsi il settore preponderante era rappresentato dalla patologia osteo-articolare e della colonna vertebrale, tuttavia nel corso del tempo si è consolidato il riferimento a questa struttura per i casi più complessi di tipo internistico che richiedono programmi software dedicati come l'angiografia RM, la colangiografia RM e la Mammografia RM, in questo venendo a soddisfare nuove esigenze diagnostiche e a colmare deficienze di altre strutture sanitarie non dotate di apparecchiature altrettanto sofisticate. Nel corso del 2008 pertanto anche la RM ha espletato attività diagnostica prevalentemente di tipo oncologico. In associazione con le S.O.C. di Oncologia Chirurgica, Oncologia Radioterapica e Medicina Nucleare, nel corso del 2008, è continuato lo studio riguardante l'efficacia diagnostica della RM nella stadiazione

del carcinoma del retto dopo radio-chemioterapia neo-adiuvante confrontandola con quella della PET-CT in rapporto al gold-standard rappresentato dall'Anatomia Patologica. Analoga ricerca è stata condotta circa i tumori del rinofaringe, in collaborazione con la S.O.C. di Radioterapia e di Medicina Nucleare atta a valutare l'accuratezza diagnostica di RM e PET-CT nella diagnosi di ripresa di malattia post radio-chemioterapia. È continuato lo screening mediante RM dei tumori della mammella in soggetti a rischio genetico, nell'ambito di un trial di ricerca coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Area funzionale di Tomografia Computerizzata

Con la TC Spirale multistrato la rielaborazione dei dati relativi a un volume anziché ad una superficie, permette di produrre immagini tridimensionali di grande impatto diagnostico e di creare mappe vascolari di grande utilità per la programmazione chirurgica. La TC spirale è abbinata a 2 consolle di elaborazione delle immagini tra le quali il navigator per Endoscopia Virtuale, il Lung Analysis Program per la misurazione del volume di un nodulo polmonare e la TC Perfusion per monitorare l'irrorazione di una massa tumorale prima e dopo terapia. È impiegata nella routinaria attività di diagnostica in campo oncologico, consistente nella stadiazione e follow-up delle neoplasie e come guida per procedure interventive tipo agobiopsie, vertebroplastiche e posizionamento di drenaggi.

Attività di Colonscopia Virtuale (Medico di riferimento: Dr.ssa S. Venturini)

La TC Spirale è impiegata nella diagnosi precoce del cancro del colon mediante colonscopia virtuale. Un dedicato programma di rielaborazione elettronica permette infatti di ottenere la visione endoscopica del viscere e di riconoscere neoformazioni superiori al centimetro con la stessa sensibilità dell'endoscopia convenzionale. In tale settore è continuato lo studio riguardante l'efficacia diagnostica della colonscopia virtuale in soggetti con aumentato rischio per familiarità in collaborazione con la S.O.C. di Gastroenterologia. Lo studio fa parte di un trial italiano, patrocinato dalla SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica) avente lo scopo di convalidare la metodica virtuale per poi proporla come pratica di routine nella ricerca della poliposi intestinale. Lo studio è stato oggetto di comunicazioni a convegni internazionali sia di Radiologia che di Gastroenterologia e nel corso dell'anno è proseguito con le stesse modalità cliniche, ma con l'utilizzo di un sistema CAD (Computed Aided Diagnosis) al fine di verificare la validità di un programma software di diagnosi assistita.

Area funzionale di Radiologia Interventiva

Nel settore interventivo si è dato notevole impulso all'esecuzione di agobiopsie sotto guida ecografica e/o TC a completamento dell'iter di diagnosi e stadiazione di competenza radiologica delle malattie neoplastiche. Per quanto riguarda la patologia neoplastica del fegato, in collaborazione con le S.O.C di Oncologia medica C, Oncologia Chirurgica, Oncologia Ginecologica, il DH oncologico e Anatomia Patologica è stato effettuato lo screening dei pazienti a rischio di sviluppare neoplasia epatica tramite accertamenti ematochimici, ecografia tradizionale e con mezzo di contrasto, del fegato e biopsia epatica ecoguidata. Nel corso del 2008 si è continuato il trattamento delle neoplasie epatiche non operabili mediante embolizzazione arteriosa con microsferine a rilascio ritardato di farmaco in 13 pazienti. Il trattamento di termoablazione con radiofrequenza delle lesioni neoplastiche, eseguito presso la S.O.C di Radiologia, è stato programmato di concerto con le S.O.C di Anestesia e di Oncologia Chirurgica. Una parte dei trattamenti è stata eseguita in sede intraoperatoria su richiesta dei Colleghi di Oncologia Chirurgica. Nel corso del 2008 sono state eseguite 43 procedure di termoablazione con sonde a radiofrequenza sotto guida ecografica. La termoablazione con radiofrequenza è il trattamento più utilizzato per efficacia, costo e modalità di impiego. La termoablazione determina la necrosi coagulativa del tessuto tumorale sfruttando l'energia termica delle onde elettromagnetiche di radiofrequenza, ottenendo temperature di 70-90 C° in sfere di tessuto di circa 3 cm di diametro. Tale trattamento si è rilevato comparabile a quello chirurgico nelle curva di

sopravvivenza a 3 anni e decisamente migliore della chemioterapia. Nel corso del 2008 la procedura di termoablazione è stata praticata sotto guida TAC su 4 casi di tumori polmonari, 1 caso di tumore osseo.

È inoltre continuata la sperimentazione dell'utilizzo della termoablazione anche sulle lesioni neoplastiche recidivate in pelvi da neoplasie rettali, nel 2008 sono stati trattati 5 pazienti. Per quanto attiene le procedure terapeutiche guidate dall'imaging sono state eseguite vertebroplastiche e kifoplastiche che consistono nell'introdurre sotto guida TC una resina sintetica all'interno dei corpi vertebrali, in casi di metastasi litiche o di collassi osteoporotici sintomatici, in totale 65 vertebre trattate in 42 pazienti. Lo stesso trattamento è stato applicato anche su localizzazioni osteolitiche di altri segmenti ossei. Il trattamento produce un netto miglioramento della sintomatologia nella maggior parte dei casi e nel caso di lesioni metastatiche può essere associato alla termoablazione con intenti curativi.

Programmi di Ricerca

Nel 2008 la S.O.C. di Radiologia ha partecipato ai seguenti programmi di ricerca:

- a) Prosecuzione del reclutamento di soggetti senza alterazione BRCA accertata, ma con la sola familiarità, nel programma di ricerca denominato "Trial multicentrico italiano sulla valutazione della RM e di altre modalità di imaging nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico". Linea di Ricerca n. 2.
- b) Partecipazione al "Trial Italiano sulla accuratezza diagnostica della colonscopia virtuale in soggetti con accertato rischio del carcinoma del colon-retto" (Studio IMPACT) Linea di ricerca n.2.
- c) Partecipazione al Trial italiano "Performance di uno schema di diagnosi assistita dal computer (Studio CAD IMPACT) in colonografia-TC (CTC): uno studio prospettico multicentrico". Linea di Ricerca n. 2.

Nel corso del 2008 è proseguita la collaborazione con gli Istituti di Radiologia dell'Università di Trieste e dell'Università di Udine nell'ambito della convenzione con la Scuola di Specializzazione in Radiologia.

Progettualità Clinico-Scientifica per il 2009

Per il 2009 proseguirà il reclutamento della casistica nei progetti di ricerca sopra elencati. Inoltre, come negli anni precedenti, la S.O.C. di Radiologia partecipa alla massima parte dei progetti di ricerca delle strutture oncologiche nella valutazione mediante imaging della risposta delle masse tumorali a protocolli terapeutici sperimentali. In particolare per lo studio sull'utilità di mammografia, US, RM nello screening dei tumori della mammella in soggetti a rischio genetico verranno applicati nuovi protocolli di indagine (es. mammografia digitale nella sola proiezione obliqua). Per lo studio IMPACT sull'accuratezza della colonscopia virtuale nella rilevazione dei polipi intestinali verrà testato il CAD (Computer Assisted Diagnosis) come ausilio alla refertazione del Radiologo.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

ESAMI	2007	2008
Risonanza Magnetica	4094	3997
TC	5594	5377
Mammografie*	5922	5217
Ecografie mammarie	3840	4771
Radiologia convenzionale	8845	8790
Biopsie TC/ECO guidate	269	226
Biopsie mammarie	300	414
Ecografie internistiche	1151	717
TERAPIA INTERVENTIVA		
Ablazione tumorale con radiofrequenza	46	52
Vertebroplastica	13	42
Chemoembolizzazioni	54	40

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Viale G., Regan M. M., Maiorano E., Mastropasqua M. G., Golouh R., Perin T., Brown R. W., Kovacs A., Pillay K., Ohlschlegel C., Braye S., Grigolato P., Rusca T., Gelber R. D., Castiglione-Gertsch M., Price K. N., Goldhirsch A., Gusterson B. A., Coates A. S., [as collaborators of International Breast Cancer Study Group], Crivellari D., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Veronesi A., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. Chemoe-endocrine compared with endocrine adjuvant therapies for node-negative breast cancer: predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors-International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008, 26 (9): 1404-1410
- Gruber G., Cole B. F., Castiglione-Gertsch M., Holmberg S. B., Lindtner J., Golouh R., Collins J., Crivellari D., Thurlimann B., Simoncini E., Fey M. F., Gelber R. D., Coates A. S., Price K. N., Goldhirsch A., Viale G., Gusterson B. A., [as collaborators of International Breast Cancer Study Group], Veronesi A., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. Extracapsular tumor spread and the risk of local, axillary and supraclavicular recurrence in node-positive, premenopausal patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2008, 19 (8): 1393-1401
- Rasmussen B.B., Regan M. M., Lykkesfeldt A. E., Dell'Orto P., Del Curto B., Henriksen K. L., Mastropasqua M. G., Price K. N., Mery E., Lacroix-Triki M., Braye S., Altermatt H. J., Gelber R. D., Castiglione-Gertsch M., Goldhirsch A., Gusterson B. A., Thurlimann B., Coates A. S., Viale G., [as member of Breast International Group 1-98], Veronesi A., Crivellari D., Magri M. D., Buonadonna A., Coran F., Borsatti E., Candiani E., Massarut S., Roncadin M., Arcicasa M., Carbone A., Perin T., Gloghini A. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol* 2008, 9 (1): 23-28
- Ravaioli A., Monti F., Regan M. M., Maffini F., Mastropasqua M. G., Spataro V., Castiglione-Gertsch M., Panzini I., Gianni L., Goldhirsch A., Coates A., Price K. N., Gusterson B. A., Viale G., [as collaborators of International Breast Cancer Group], Crivellari D., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Veronesi A., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Perin T., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. p27 and Skp2 immunoreactivity and its clinical significance with endocrine and chemo-endocrine treatments in node-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2008, 19 (4): 660-668

- Comoretto M., Balestreri L., Borsatti E., Cimitan M., Franchin G., Lise M. Detection and Restaging of Residual and/or Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma after Chemotherapy and Radiation Therapy: Comparison of MR Imaging and FDG PET/CT. *Radiology* 2008, 249 (1): 203-211

STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE DIAGNOSTICA STRUMENTALE SENOLOGICA E PROCEDURE INTERVENTIVE CORRELATE

Dirigente Medico Responsabile:

Dr.ssa M. La Grassa

Nel corso del 2008 è proseguita l'attività di diagnosi precoce della patologia neoplastica mammaria nonché il follow-up con indagini mammografiche ed ecografiche delle pazienti operate al seno. La RM è stata inserita sempre più frequentemente nei protocolli diagnostici per una più corretta stadiazione della neoplasia con particolare riguardo per lo studio della multifocalità e della multicentricità e per il follow-up delle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante; si è inoltre continuato lo studio RM per i soggetti a rischio genetico di carcinoma mammario. Si sono perfezionate le procedure interventive finalizzate alla diagnosi istologica delle lesioni sospette con prelievi tissutali sotto guida ecografica; particolare attenzione è stata rivolta allo studio delle lesioni avanzate partecipando ad un protocollo di ricerca che coinvolge l'intero Dipartimento senologico che implica il controllo RM pre e post-chemioterapia, l'esecuzione di un'agobiopsia e il posizionamento di un repere metallico che agevoli il follow-up strumentale della lesione nel corso della terapia. La Struttura Operativa ha inoltre partecipato ad attività di screening regionale sia partecipando al I livello diagnostico sia coinvolgendo l'Istituto nel II livello diagnostico nell'ambito del quale sono stati eseguiti 234 richiami con approfondimento diagnostico mediante ingrandimenti, agobiopsie eco-guidate e stereotassiche con Mammotome ed esami RM che hanno portato ad eseguire 27 interventi chirurgici anche su lesioni non palpabili, queste precedute da posizionamento di repere metallico sotto guida mammografica od ecografica. È stata messa a punto l'operatività del mammografo digitale e del tavolo per biopsie stereotassiche con Mammotome, quest'ultimo diventato operativo negli ultimi mesi. Le biopsie stereotassiche con Mammotome porteranno un ulteriore miglioramento dei prelievi agobiopsici evitando, nei casi di benignità, una più ampia ed antiestetica biopsia chirurgica e permettendo di programmare preventivamente l'intervento nei casi di malignità accertata eliminando il tempo della diagnosi al congelatore con una più accurata programmazione dei casi trattati con radioterapia intraoperatoria e/o chirurgia del linfonodo sentinella. Il tavolo per biopsia permetterà inoltre una maggiore integrazione dell'Istituto con i programmi di screening regionale essendo l'unica apparecchiatura presente nella Provincia alla quale pertanto potranno fare riferimento anche le strutture periferiche.

Medicina Nucleare

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. M. Cimitan

Dirigenti medici:

Dr. E. Borsatti, Dr. R. Ruffo, Dr.ssa T. Baresic,

Articolazione della Struttura Operativa

La Medicina Nucleare del CRO Aviano è una struttura organizzativa complessa regolamentata per l'uso dei radionuclidi in forma non sigillata (radionuclidi e radiofarmaci) finalizzato alla ricerca nell'ambito della diagnostica e terapia di patologie oncologiche. È strutturata in quattro settori principali:

- diagnostica con radionuclidi positroni emittenti che si avvale di un tomografo PET/CT Discovery LS, GE;
- diagnostica con radionuclidi gamma emittenti che utilizza una Gamma Camera SPECT/CT Infinia, G;
- terapia con radionuclidi: Iodio 131 (Ioduro), Ittrio 90 (Zevalin), Iodio 125 (Iotrex) in regime di ricovero (degenze protette) e Iodio 131 (Ioduro), Samario 153 (Quadramet);
- diagnostica ad ultrasuoni con un ecografo Acuson Sequoia 512.

La Medicina Nucleare fa parte del dipartimento di Oncologia Radioterapica e di Diagnostica per Immagini.

Progettualità della Struttura Operativa

- **Contributo dell'imaging molecolare PET/CT con FDG nel management e terapia di:** linfomi HD e NHL, tumori HIV correlati, carcinoma mammario, carcinoma polmonare, carcinoma colon-retto, tumori testa e collo, carcinoma tiroide, tumori ginecologici, tumori genito-urinari, melanoma, sarcomi, tumori neuroendocrini, mieloma.
- **Ruolo dell'imaging molecolare PET/CT con Fluorocolina nel management del carcinoma prostatico.**
- **Potenzialità dell'imaging molecolare PET/CT con Fluorotirosina** nella stadiazione (low grade vs high grade) e ristadiazione dei gliomi.
- **Imaging recettoriale SPECT/CT con analogo della somatostatina** dei tumori neuroendocrini ben differenziati.

- Imaging linfonodo sentinella.
- Sviluppo della radioterapia con radionuclidi
 1. carcinoma differenziato della tiroide;
 2. linfoma;
 3. metastasi ossee;
 4. tumori cerebrali;
 5. tumori solidi.

Risultati di tipo conoscitivo e/o clinico-applicativo

Volume attività clinica Medicina Nucleare CRO [anno 2008]

Totali prestazioni diagnostiche 10.682 (Esterni n=8.571; Interni n=2.111).

Gamma-camera: prestazioni n=1.084 (Esterni n=657; Interni n=427)

PET/CT: prestazioni n= 3.200 (Esterni n=3.052; Interni n=148)

Ecografi: prestazioni n=6.308 (Esterni n=4.775; Interni n=1.533)

Terapia con radionuclidi (radioterapia metabolica, radioimmunoterapia, radioterapia endocavitaria)

totale pazienti n= 48

Altro prestazioni: n= 90

DIAGNOSTICA MEDICO NUCLEARE (tabella 1)

- 1084 scintigrafie
- 3200 PET/CT

Diagnostica scintigrafica dei tumori (n esami =1060)

- diagnostica di secondarismo scheletrico;
- diagnostica del linfonodo sentinella;
- stadiazione e follow-up del carcinoma tiroideo,
- stadiazione e follow-up tumori neuroendocrini

- *Studio con Indium-111 octreotide (OCTREOSCAN) dei tumori neuroendocrini.*

Nel 2008 sono stati sottoposti a studi whole body e SPECT con analogo della somatostatina 111In-octreotide (Octreoscan) 31 pazienti affetti da tumori neuroendocrini ben differenziati, in correlazione al marcatore sierico cromogranina A.

- *Scintigrafia del linfonodo sentinella*

Nel nostro centro la mappatura scintigrafica del linfonodo sentinella nei pazienti con melanoma cutaneo ad alto rischio e nelle pazienti con carcinoma mammario viene eseguita con radiocolloidi (Nanocoll).

Nel 2008 sono state eseguite 378 infoscintigrafie del linfonodo sentinella. Complessivamente la nostra casistica comprende oltre 2000 pazienti.

- Scintigrafia con radiodioiodio

Per ricerca di lesioni iodocaptanti, nel 2008 sono state eseguite complessivamente 70 scintigrafie globali corporee con iodio I-131 (34 per stadiazione o follow-up del carcinoma differenziato delle tiroide e 46 dopo radioiodioterapia).

Tomografia PET/CT dei tumori

Nel 2008 sono stati eseguiti 2903 esami PET/CT con FDG per stadiazione-ristadiazione e valutazione della risposta al trattamento dei principali tumori solidi e del linfoma.

In particolare sono state eseguite 372 PET/CT per pazienti con NHL, 204 per pazienti con HL, 446 per pazienti con carcinoma della mammella, 206 per carcinoma colon e 172 per carcinoma retto, 275 per pazienti con NSCLC, 241 per tumori ORL, 120 per pazienti con tumori ginecologici, 120 per tumori gastro-esofagei, 23 per pazienti con GIST e 92 per valutazione dei pazienti HIV+.

Inoltre nel 2008 sono stati effettuati studi PET/CT con 18F-Fluorocolina essenzialmente per ristadiazione di pazienti con recidiva biochimica di carcinoma prostatico, e con 18F-Fluorotirosina per diagnosi di recidiva dei tumori cerebrali.

TERAPIA MEDICO NUCLEARE

Nel 2008 sono stati trattati con radionuclidi in regime di ricovero, 46 pazienti affetti da carcinoma della tiroide (*Iodio 131*), due pazienti affetti da glioblastoma (*Iodio-125 IOTREX*), due pazienti con linfoma non-Hodgkin (*Ittrio-90 Ytracis*).

DIAGNOSTICA ECOGRAFICA

Nel 2008 sono state eseguite 6308 ecografie, per:

1. valutazione di malattia addominale n=2554 (40.5%);
2. diagnosi differenziale benigno maligno delle patologie "small parts" (mammarie, tiroide-paratieoidee, tessuti molli, linfonodi superficiali, testicoli) n=2906 (46%);
3. ecografie speciali (colour-doppler, endorettali, endovaginali) n=120;
4. ecografie per guida di agoaspirati n=201 di nodi tiroidei (n=124), linfonodi superficiali (n=46), tessuti molli (n=31).

Tab. 1: TOTALE PRESTAZIONI 2008

PRINCIPALI SCINTIGRAFIE	2007	2008
Scheletro		
<i>Scintigrafia ossea/midollare (total body + SPECT+segmentaria + trifasica)</i>	N=573: WB n=403 SPECT n=36 segmentaria n= 126 trifasica n=8	N=561 WB n=428 SPECT n=55 segmentaria n=67 trifasica n=11
Indicatori di neoplasia		
<i>Gallio-67(total body + SPET) + Octreoscan-In-111 (total body + SPET) + Tallio-201/ Tc-99m-MIBI / Tc99m-tetrafosmina/ DMSA(V)</i>	85	51
PET/CT		
<i>PET/CT – FDG</i>	2361	2903
<i>PET/CT – Fcolina</i>	243	215
<i>PET/CT - Ftirosina</i>	57	82
Tiroide		
<i>Scintigrafia tiroidea</i>	35	21
<i>Ricerca focolai neoplastici tiroidei</i>	110	70
Linfonodi		

<i>Linfoscintigrafia linfonodo sentinella</i>	310	378
<i>Altri esami medico nucleari</i>	8	3
ECOGRAFIE	6296	6308
ALTRE PRESTAZIONI	47	90
TOTALE	10102	10682

Progetti che caratterizzano l'attività della S.O.C.

"PET/CT e tumori solidi". Potenzialità della PET/CT con Fluorodesossiglucosio (FDG) nel monitoraggio dell'efficacia della terapia e sorveglianza dei pazienti oncologici ad alto rischio di recidiva, nei principali tumori solidi. In particolare nel 2009 proseguiranno gli studi sull'uso della PET/CT con FDG nella valutazione della risposta al trattamento chemio e/o radioterapico in pazienti affetti da carcinoma mammario, tumori gastroenterici, carcinoma del colon-retto.

"PET/CT e tumori-HIV". Nel 2009 è in programma uno studio sul possibile ruolo della PET/CT con FDG nella valutazione della risposta alla terapia dei tumori HIV correlati, in sostituzione alla TAC ed alle altre metodiche di diagnostica per immagine (scintigrafia, ecografia).

"PET/CT e linfomi". Uso della PET/CT con FDG nella valutazione precoce della risposta al trattamento chemioterapico nei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin (Studio H10 EORTC/GELA).

"PET/CT e traccianti non FDG". Ruolo della PET/CT con Fluorocolina (FCH) nella sorveglianza dei pazienti con carcinoma della prostata ad alto rischio di recidiva dopo prostatectomia radicale.

Contributo della PET/CT con fluoroetiltirosina (FET) nella ristadiatione dei tumori cerebrali low-grade vs high-grade.

Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa (2008)

- Borsatti E, Balestreri L, Canzonieri V, De Paoli A, Baresic T, Bagatin E, De Marchi F, Cimitan M. 18FDG- PET/CT and Nuclear Magnetic Magnetic Resonance in pre-operative restaging of chemo-radiotrated rectal cancer: are they both essential for surgical planning. Eur J Nucl Med Mol Imaging Volume 35, Supplement 2, October 2008: S206
- Cimitan M, Bagatin E, Bortolus R, Canzonieri V, Morassut S, Borsatti E, Trovò M. 18F-choline PET/CT for distant metastases at early stage of prostate cancer recurrence (PSA < 2 ng/ml), when local salvage radiotherapy is intended. Eur J Nucl Med Mol Imaging Volume 35, Supplement 2, October 2008: S157

Fisica Sanitaria

Personale clinico-scientifico



Responsabile:

Dr.ssa E. Capra

Dirigenti Fisici:

Dr. M. Avanzo, Dr.ssa C. Cappelletto,
Dr. A. Dassie, Dr.ssa A. Drigo, Dr.ssa
G. Sartor

Borsista:

Dr. S. Ren Kaiser

Articolazione della struttura e sue funzioni clinico scientifiche

L'attività della S.O.C. di Fisica Sanitaria si svolge negli specifici settori di competenza di Radiologia, Radioterapia e Medicina Nucleare e riguarda tutta la problematica connessa con l'impiego, in qualità e sicurezza, delle radiazioni ionizzanti: collaborazione e supporto alle attività diagnostiche e terapeutiche, radioprotezione dei pazienti, dei lavoratori e della popolazione, controllo di qualità delle apparecchiature radiogene, didattica e ricerca applicata alla clinica.

Principali attrezzature in dotazione

Sono presenti 6 Treatment Planning Systems, alcuni dei quali dedicati a tecniche speciali quali IMRT, tomoterapia, brachiterapia, stereotassi.

Varie sono le attrezzature specifiche per la dosimetria assoluta e relativa dei fasci di radiazioni (dosimetri, fantocci ad acqua, fantocci solidi), per la verifica dei piani di trattamento radioterapici e per i controlli di qualità sulle apparecchiature.

Attività clinico scientifica 2008 e principali risultati

Il primo importante impegno del 2008 è stato l'attivazione clinica del Mobetron, acceleratore lineare dedicato alla radioterapia intraoperatoria, donato all'Istituto alla fine del 2007 e destinato a sostituire, relativamente ai trattamenti IORT, l'acceleratore Varian 2100C fino ad allora utilizzato anche per questa metodica clinica, con notevole impatto organizzativo sui trattamenti ambulatoriali dell'Oncologia Radioterapica.

Alla fase di accettazione, condotta in collaborazione con la Ditta fornitrice e destinata a verificare le specifiche dell'apparecchiatura, è seguita la caratterizzazione dosimetrica dei fasci di elettroni generati dalla macchina. Tale caratterizzazione, portata a termine nell'arco di due soli mesi senza rallentare la normale attività di erogazione delle prestazioni ambulatoriali, è stata seguita da due eventi formativi.

Il primo evento (29 febbraio 2008) ha riunito al CRO vari colleghi fisici del Triveneto con lo scopo di condividere le esperienze dosimetriche legate all'apparecchiatura; il secondo evento è stato un vero e proprio corso di formazione destinato al gruppo multidisciplinare operativo IORT-CRO. La Fisica Sanitaria ha dato vari contributi affrontando gli aspetti

radiobiologici, fisici, dosimetrici e radioprotezionistici.

I dati dosimetrici elaborati hanno anche costituito argomento per una tesi di specializzazione in Fisica Sanitaria presso l'Università degli Studi di Bologna.

L'apparecchiatura, definitivamente installata in una sala operatoria, destinata a chirurgia IORT, ha dovuto attendere il nulla osta regionale all'impiego per eseguire il primo trattamento in data 1 luglio 2008: da quella data è attivo il protocollo di controlli di qualità e la campagna radioprotezionistica di misura delle dosi ambientali a verifica della sicurezza lavorativa degli operatori.

In tema di radioterapia intraoperatoria va citata la partecipazione al Targit Physics Group, gruppo di lavoro legato al protocollo TARGIT di interconfronto tra la radioterapia intraoperatoria con il sistema Intrabeam e la radioterapia esterna convenzionale. Si è costituito ufficialmente il gruppo di lavoro (centri afferenti: Londra, Dundee, Mannheim, Copenhagen, Aviano) e sono seguite 6 teleconferenze. Allo stato attuale è in fase di completamento un prototipo di fantoccio ad acqua dedicato alla dosimetria della sorgente Intrabeam: il fantoccio verrà inviato, a partire da aprile 2009, ai vari centri per essere testato al fine di procedere alla stesura di un protocollo unico e condiviso di dosimetria ed assicurazione della qualità.

È stato dato seguito al progetto di ricerca corrente "impiego di pellicole radiocromiche nei controlli di Delivery Quality Assurance per IMRT e Tomoterapia".

L'attività è stata orientata alla validazione dosimetrica dei piani di trattamento radioterapico con tecnica IMRT tradizionale ed elicoidale indagando patologie con lesioni oncologiche dislocate in diverse sedi anatomiche quali prostata, polmone, capo-collo, encefalo, cerebro-spinali. I risultati conseguiti indicano che l'impiego delle pellicole radiocromiche è da prediligere rispetto a quello delle pellicole tradizionali soprattutto nei trattamenti caratterizzati da piccole dimensioni dei volumi tumorali o da rapidi gradienti spaziali di dose. È stata inoltre messa a punto una nuova procedura di calibrazione che ha permesso di ottimizzare i tempi per l'esecuzione dell'intero processo.

Restando in tema di pellicole radiocromiche al fine di soddisfare l'esigenza clinica manifestata dai medici della S.O.C. di Oncologia Radioterapica, sono state realizzate anche misure dosimetriche in vivo per testare la dose cutanea. Sui risultati preliminari è stato presentato un poster al 50° convegno AAPM tenutosi a Houston nel luglio 2008.

Sul fronte della ricerca finalizzata è diventata operativa la collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Radioterapica per il progetto "Technology assessment of Tomotherapy in Radiation Oncology" afferente al Programma Integrato di Oncologia n. 5 promosso dal Ministero della Salute.

Il progetto si propone la valutazione di tecnologia del software Adaptive, fornito da Tomotherapy, per realizzare la terapia adattativa.

L'attività è iniziata con una ricerca bibliografica sul tema specifico, sono state acquisite le competenze necessarie all'uso appropriato del software e, a fronte di un protocollo di arruolamento pazienti deciso dai medici dell'Oncologia Radioterapica, sono stati elaborati, per una decina di pazienti, i piani adattativi da cui è stato possibile ricavare le prime informazioni sull'efficacia clinica derivante dall'impiego del software in questione.

È stata svolta una valutazione, mediante indici radiobiologici, del beneficio che si ottiene riadattando il piano di trattamento in tomo terapia elicoidale nel trattamento del tumore del polmone.

Per gli aspetti di sicurezza nell'ambiente lavorativo, meritano di essere citati due corsi residenziali di formazione. Il primo, tenutosi a gennaio, era destinato al personale infermieristico che presta assistenza a pazienti somministrati con sostanze radioattive a scopo diagnostico e si proponeva lo scopo di fornire agli operatori le norme comportamentali per lavorare in sicurezza.

Il secondo, svoltosi a novembre, affrontava gli aspetti tecnici, clinici e le norme di sicurezza per le radiazioni non ionizzanti presenti presso il sito di risonanza Magnetica.

Progettualità interna e contributi progettuali alle linee di ricerca di Istituto

Per il 2009, oltre all'attività di routine, la progettualità, che fa sempre capo alla linea di ricerca n. 4, si articolerà sia sul fronte dei progetti già iniziati sia sul fronte di apparecchiature di nuova acquisizione (Oncologia Radioterapica) e di metodiche cliniche innovative (Medicina Nucleare).

Precisamente si prevede:

- la messa a punto di una metodica di dosimetria "in vivo" tramite mosfet e pellicole radiocromiche per la radioterapia intraoperatoria con la finalità di confermare la dose somministrata, date le particolari condizioni di irraggiamento: unica seduta in campo dosimetrico complesso e ben lontano dalle usuali condizioni di riferimento;
- lo sviluppo del progetto di ricerca corrente sull'impiego di pellicole radiocromiche per il controllo della dose cutanea effettivamente somministrata al paziente nel corso di trattamento;
- il proseguimento del progetto ministeriale di ricerca finalizzata sul technology assessment della terapia adattativa: l'impegno dal punto di vista strettamente fisico sarà la valutazione, in fantoccio omogeneo e disomogeneo, delle conseguenze dosimetriche di variazioni anatomiche interfrazione allo scopo di stabilire una soglia ragionevole di impiego del software;
- la collaborazione con le restanti S.O.C. del Dipartimento per l'implementazione clinica di nuove attività legate all'impiego di sostanze radioattive. Si tratta di due distinti progetti:
 - il primo progetto, che coinvolge la Medicina Nucleare e la sezione di radioterapia metabolica dell'Oncologia Radioterapica, riguarda la sperimentazione clinica di due nuovi radiofarmaci PET, marcati con I-124 e Cu-64 (attualmente prodotti dalla Ditta ACOM di Macerata) con i quali è possibile effettuare non solo imaging PET ma anche radioterapia molecolare;
 - il secondo progetto, che coinvolge la Medicina Nucleare, la Radiologia e la Radioterapia Metabolica, riguarda l'impiego innovativo di microsferi contenenti Y-90 per la radio-embolizzazione epatica.

Per entrambi i progetti la Fisica Sanitaria sarà coinvolta sia nella fase propedeutica di stesura delle relazioni tecniche necessarie ad ottenere il nulla osta della competente autorità (Direzione Regionale alla Sanità) sia nella fase di studio dosimetrico e allestimento delle procedure e dei presidi protezionistici per l'implementazione clinica dell'attività.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

	2007	2008
Studio dosimetrico con elaborazione su un punto	2015	1870
Studio dosimetrico con elaborazione su scansioni TC	1152	1300
Ricostruzioni tridimensionali TC	931	1121
Dosimetria in vivo	1489	1668

Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Brusadin G. Communicational models patient/health care professional: The Radiation Therapy Oncologist, I supplementi di Tumori, vol.7,n.2, pagg. 69-70, November 2008
- Brusadin G, Risk management in Oncologia Radioterapica, New Magazine Edizioni, ISBN 9788880410294, 1a edizione ottobre 2008

Attività del Dipartimento dei Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari



Foto 1: Laboratorio di sicurezza tipo BLS III

Foto 2: Visione di preparato istologico mediante microscopio collegato in rete intranet ed interistituzionale per una sessione di telepatologia



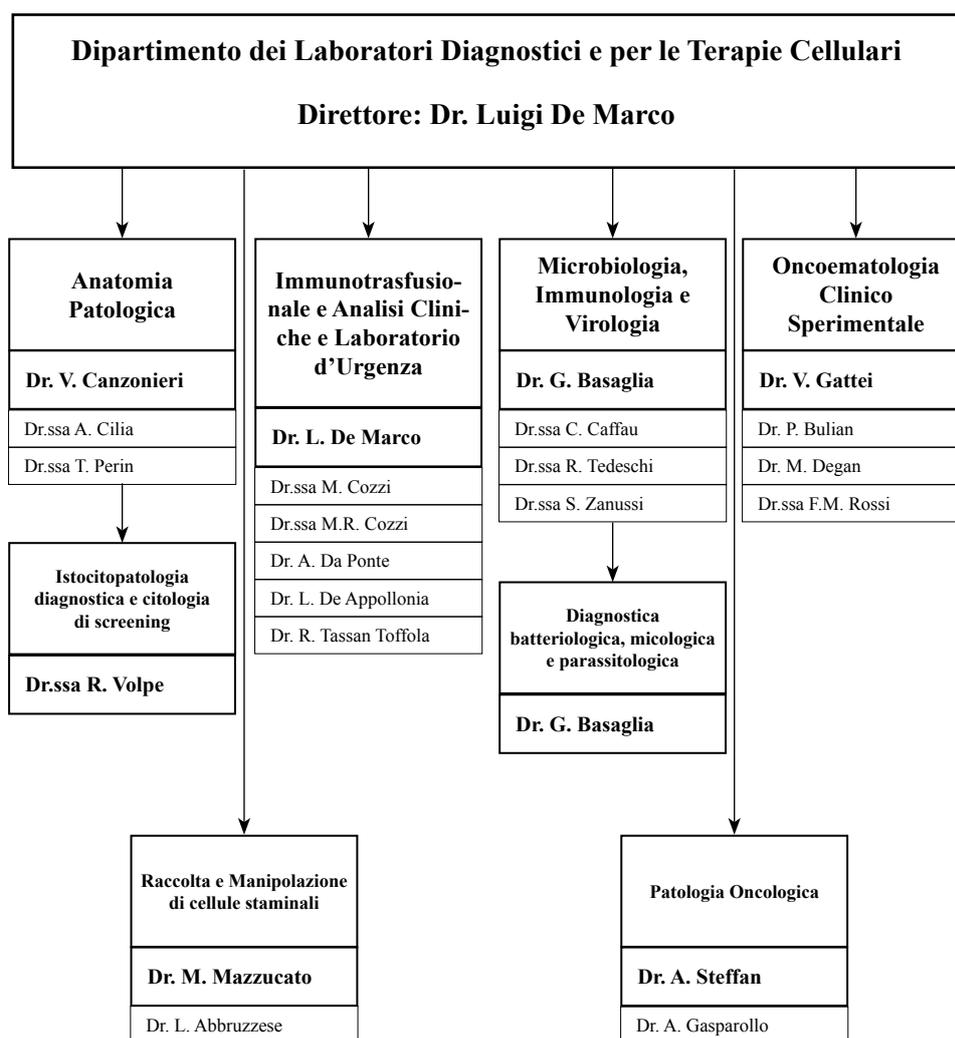
Foto 3: Sala prelievi donatori di sangue

FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

La *mission* del Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio e per Immagini è la diagnostica di routine e di elevata complessità per pazienti oncologici sia ambulatoriali che ricoverati. Il Dipartimento funge inoltre da supporto alle attività clinico-assistenziali e alle terapie innovative e cellulari.

Il Dipartimento si sviluppa su 2600 mq di laboratori equipaggiati con le più moderne e sofisticate apparecchiature diagnostiche e attrezzature quali: microscopia confocale “real time”, “core facility” per studi molecolari avanzati di “gene expression profiling”, camere sterili per manipolazioni cellulari e virali, e su 1400 mq di diagnostica per immagini attrezzata con apparecchiature radiologiche tradizionali, TAC spirale multistrato e RMN.

Le diverse strutture operative che ne fanno parte svolgono attività di ricerca su: nuovi marcatori tumorali, emostasi e biologia vascolare, fisiopatologia di sindromi linfoproliferative croniche e linfomi, espansione in vitro di cellule staminali periferiche, virus e tumori, tecniche di termoablazione in tumori epatici.



Anatomia Patologica

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. V. Canzonieri

Dirigente Medico:

Dr.ssa T. Perin

Dirigente Biologo Resp. SOS immunoistochimica diagnostica e patologia mole

Dr.ssa R. Volpe

Dirigente Biologo:

Dr.ssa A. M. Cilia

Borsista:

Dr. D. Rossi

La Struttura Operativa Complessa di Anatomia Patologica (Direttore: Dr.V. Canzonieri) si articola in diversi settori operativi, i principali dei quali sono: 1) Citopatologia diagnostica e di screening (Struttura Operativa Semplice, Responsabile: Dr.ssa R. Volpe); 2) Immunoistochimica diagnostica e patologia molecolare 3) Surgical Pathology (Responsabile: Dr.ssa T. Perin), Bio-banking (responsabili Dr.ssa T. Perin e Dr. V. Canzonieri) e diagnostica intraoperatoria (Responsabile: il Team); 4) Citogenetica classica e molecolare e colture cellulari (Responsabile: Dr.ssa A.M. Cilia); 5) Repository di tessuti; 6) Telepatologia (Responsabile: il Team); 7) Settore autoptico 8) Settore didattico-formativo (responsabile: il Team). I dirigenti Medici e Biologi dell'Anatomia Patologica supportano l'attività di ricerca clinica attraverso la caratterizzazione delle neoplasie di maggiore interesse istituzionale (linfoma, carcinoma della mammella, melanoma, sarcoma delle parti molli, e carcinoma del colon-retto). I progetti di ricerca intradivisionali sono orientati ai disordini linfoproliferativi, al carcinoma della mammella e ai sarcomi delle parti molli, alle neoplasie rare, ai tumori testa-collo, ai carcinomi dello stomaco *i*) integrando l'approccio immunoistochimico con quello delle tecniche di PCR, RT-PCR, Real-time RT-PCR e di single cell PCR e *ii*) potenziando gli studi correlativi clinico-molecolari.

La Struttura Operativa Complessa di Anatomia Patologica del CRO di Aviano è collegata, per motivi di ricerca, alla rete europea "Tubafrost" riguardante un progetto di banca di tessuti tumorali con certificazione diagnostica, che coinvolge anche mediante telepatologia le Anatomie Patologiche di Centri Oncologici e Università Europee. Partecipa inoltre con la sua collezione di tessuti tumorali a progetti Nazionali e Internazionali di Banche Tessuti tra cui il "**Network virtuale per una BioBanca Oncologia Nazionale**", progetto di ricerca finanziato dal Ministero della Salute nel 2004 e rifinanziato per gli anni 2007-2009 da Alleanza Contro il Cancro (ACC).

Inoltre fa parte della "**Rete Nazionale di Telepatologia**" come membro fondatore, per cui è collegata, tramite un sistema di rete informatica (piattaforma CBIM e portale *e-oncology*), con le Anatomie Patologiche degli altri Istituti Oncologici Nazionali, con le quali gestisce un progetto di ricerca supportato da Alleanza Contro il Cancro (ACC)

La Struttura Operativa Complessa di Anatomia Patologica opera con finalità monotematiche in Oncologia per quanto riguarda le prestazioni di disciplina, ma ha anche una **funzione cruciale nei collegamenti fra la ricerca clinica e la ricerca sperimentale di laboratorio**, rendendo così praticabile la ricerca "translational". Ha inoltre la funzione specifica di

sperimentare nella pratica diagnostica assistenziale le tecnologie proprie della ricerca di base. Per tali funzioni si avvale di collaborazioni con i laboratori sperimentali dell'Istituto e di collegamenti esterni con Istituti Universitari Nazionali ed esteri.

I dirigenti della Struttura Operativa svolgono attività didattica e formativa sia interna al CRO che in relazione ad incarichi di docenza presso l'Università di Udine.

Le apparecchiature per la caratterizzazione biomolecolare delle neoplasie di cui si avvale la Divisione sono:

strumenti per immunocistochemica automatizzata (Benchmark XT Ventana 2 moduli, Nexes - 3 moduli, Labvision -1); due strumenti per ibridizzazione in situ automatizzata (Benchmark XT Ventana e Discovery) per Chromogenic in situ Hybridization (CISH) e Silver in Situ Hybridization (SISH); Coloratore automatico autostainer (1); Microwriter per vetrini (1); Thermomixer (1); Stufe termostate (4); Piastra riscaldante (1); Frigoriferi: +4 (4); -20°(3); -80 (8) (-80°C sono controllati, in termini di funzionamento e da un sistema di allarme con chiamata remota; Spettrofotometro per DNA (1); Spettrofotometro per proteine (1); Thermal cyclers (1 per PCR in situ, 2 per PCR in fase liquida); Sumentazione per elettroforesi: camere sia orizzontali (8) che verticali (2), power supply (2); Transilluminatore e sistema per documentazione fotografica Polaroid MP4; Bioanalizzatore Agilent. Sistema per la cariotipizzazione in citogenetica classica.

Sono attive "core facilities" quali: Tissue Microarrays (TMA); Laser Microdissection; Analizzatore di immagine per patologia quantitativa; sistema per Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) multicolor; sistema di digitalizzazione dei vetrini e di telepatologia mediante Dot.Slide; sistema informatizzato di bio-banking per tessuti, sospensioni cellulari e DNA; sistema di monitoraggio della "qualità" per le procedure biopatologiche.

In sintesi, le funzioni della Struttura Operativa di Anatomia Patologica sono:

- Diagnostica in oncologia con impatto sulla programmazione terapeutica
- Caratterizzazione morfobiopatologica dei tumori e ricerca biomedica in Anatomia Patologica
- Interfaccia con la ricerca clinica
- Interfaccia con la ricerca sperimentale
- Telepatologia e Patologia Quantitativa
- Settore autoptico
- Biobanking
- Attività didattica

Gli ambiti di interesse, le tipologie di prestazione erogate e le tecnologie impiegate sono i seguenti:

1. Istopatologia e Citopatologia delle neoplasie benigne e maligne umane. Citoassistenza per prelievi guidati strumentalmente (EUS-FNA);
2. Riferimento interistituzionale per la diagnostica anatomo-patologica complessa;
3. Riferimento intra- ed interistituzionale per la diagnosi e caratterizzazione biomolecolare dei tumori associati ad agenti infettivi;
4. Tecniche di immunocistochemica dedicate alla caratterizzazione e diagnosi di: a) Linfomi; b) Sarcomi; c) Melanomi, d) Neoplasie Rare, e) Carcinomi della Mammella, f) dello stomaco e g) del colon-retto, h) Tumori testa collo, g) Diagnostica differenziale immunocistochemica complessa;
5. 5a) Tecniche di immunocistochemica correlate alla determinazione di marcatori molecolari indicatori di prognosi e discriminanti di strategie terapeutiche (es. ER, PgR, Her2/c-erbB-2, CD20, CD52, CD117/C-KIT, PDGFR α e β),

- 5b) Tecniche di immunistochemica per la validazione / nuova identificazione di marcatori diagnostici, prognostici terapeutici;
6. Tecniche di immunistochemica per il supporto alla tecnologia della microdissezione, a ricerche post-genomiche di “gene profiling” e di biologia molecolare (tissue microarrays);
7. Tecniche di ibridizzazione in situ finalizzata alla identificazione di agenti infettivi su tessuto tumorale (EBV, HHV8, HPV, HCV, CMV);
8. 8a) Citogenetica molecolare/ibridizzazione in situ in fluorescenza (FISH) e cromogenica (CISH) / argentea (SISH) per lo studio delle amplificazioni geniche di HER2, EGFR, cMYC, topoisomerasi II alpha, FGFR, 8b) Studio di clonalità linfoide kappa/lambda;
9. Colture Cellulari;
10. Estrazione di acidi nucleici (DNA e RNA) da tessuti congelati o fissati;
11. Tecniche di PCR per clonalità linfoide B (VDJ: FR1a, FR2c e FR3c) e T (TCR: TCR $\gamma\gamma$ 1, TCR $\gamma\gamma$ 2 e TCR beta), secondo protocollo BIOMED 2, per lo studio di traslocazioni: BCL2: t(14;18) sia MBR che mcr, e BCL1: t(11;14) e per l'identificazione delle sequenze virali come EBV: regioni EBNA1 e EBNA3c, HHV8 (regioni: ORF26, ORF72 e ORF9-3), HPV regione L1; per analisi mutazionale K-RAS.

La S.O.C. di Anatomia Patologica ha aderito ai sistemi di Controllo di Qualità Esterno per i Laboratori di Biologia Molecolare “Leonardo”, e “UK- National External Quality Assessment Scheme for Immunocytochemistry (UK NEQAS-ICC) per i recettori ormonali e HER2 in immunistochemica.

La S.O.C. di Anatomia Patologica contribuisce alle linee di ricerca numero 3, 4 e 5 d'Istituto relative ai tumori solidi nell'ambito di un sottoprogetto inerente ad innovazione diagnostica, con particolare riferimento alla diagnostica molecolare avanzata e alle “targeted therapies”, alle neoplasie ematologiche mediante studi di caratterizzazione biopatologica dei linfomi non Hodgkin a grandi cellule, delle neoplasie associate ad agenti infettivi mediante la caratterizzazione di tumori HHV-8 associati e dei linfomi di Hodgkin in HIV e nei pazienti immunocompetenti.

Sono infine operative collaborazioni nell'ambito del network di Alleanza Contro il Cancro (telepatologia), del Consorzio per il Centro di BioMedicina Molecolare (CBM) e nell'ambito del Progetto Sanità di Euroregione.

La S.O.C. di Anatomia Patologica è partner di riferimento per la rete di Telepatologia Oncologica della Regione Sardegna

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

	2007	2008
N. TOTALE ESAMI ISTOCITOPATOLOGICI	16623	16607
N. Esami Istopatologici	9578	9610
N. Esami Intraoperatori	554	385
N. Totale Ricerca Helicobacter Pylori	1875	1724
N. Esami di Citopatologia Extravaginale	1470	1567
N. Esami di Citopatologia Vaginale	2716	2998
N. Consulenze	430	323
N. TOTALE INCLUSIONI	50798	59293
N. Inclusioni Istologiche in Paraffina	50647	58908
N. Inclusioni Istologiche (cell block)	151	385
N. TOTALE DETERMINAZIONI ANTIGENICHE (IMMUNOISTOCHEMICA)	11233	10676
Su Tessuto Incluso in Paraffina	10616	10622

Su Tessuto Criostatato	617	54
DETERMINAZIONE ANTIGENICHE PER TERAPIE PERSONALIZZATE	2184	2247
Recettori Ormonali	1426	1307
C-erbB2	778	811
EGFR	77	50
CKit, PDGFR		79
N. TOTALE FRAMMENTI STOCCATI A -80° C	1295	1590
N. TOTALE DETERMINAZIONI DI CITOGENETICA	16	10
DETERMINAZIONE BIOLOGIA MOLECOLARE	1740	1902
CISH per HER2, Topoisomerasi II alfa,	832	482
ISH per ricerca virus e clonalità	373	382
N.reazioni PCR(VDJ, TCR),traslocazioni (BCL-1, BCL-2)	535	1038

Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Canzonieri V., Memeo L., Perin T., Rossi D., Cannizzaro R. Exocrine-endocrine modulation in gastric cancer Tumori 7, 3, S14-S17, 2008
- Pavan A, Spina M, Canzonieri V, Sansonno S, Toffoli G, De Re V. Recent prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma indicate NF-kappaB pathway as a target for new therapeutic strategies. Leuk Lymphoma. 2008 Nov;49(11):2048-58. Review.
- Viale G., Giobbie-Hurder A., Regan M. M., Coates A. S., Mastropasqua M. G., Dell'Orto P., Maiorano E., MacGrogan G., Braye S. G., Ohlschlegel C., Neven P., Orosz Z., Olaszewski W. P., Knox F., Thurlimann B., Price K. N., Castiglione-Gertsch M., Gelber R. D., Gusterson B. A., Goldhirsch A., [as member of Breast International Group (BIG)], Veronesi A., Crivellari D., Magri M. D., Buonadonna A., Coran F., Borsatti E., Candiani E., Massarut S., Roncadin M., Arcicasa M., Carbone A., Perin T., Gloghini A. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. J Clin Oncol 2008, 26 (34): 5569-5575.
- Scapolan M, Perin T, Wassermann B, Canzonieri V, Colombatti A, Italia F, Spessotto. P. Expression profiles in malignant fibrous histiocytomas: clues for differentiating 'spindle cell' and 'pleomorphic' subtypes. Eur J Cancer. 2008 Jan;44(2):298-309. Epub 2007 Dec 4.
- Carbone A, Botti G, Gloghini A, Simone G, Truini M, Curcio MP, Gasparini P, Mangia A, Perin T, Salvi S, Testi A, Verderio P. Delineation of HER2 gene status in breast carcinoma by silver in situ hybridization is reproducible among laboratories and pathologists. J Mol Diagn. 2008 Nov;10(6):527-36.

STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE ISTOCITOPATOLOGIA DIAGNOSTICA E CITOLOGIA DI SCREENING

Dirigente Medico responsabile: Dr.ssa R. Volpe

Si espletano le attività di citopatologia vaginale ed extravaginale.

Per quanto riguarda la citopatologia vaginale l'attività svolta è così schematizzabile:

Tipo esame	Provenienza				
	AO	DH	ES	ID	LP
Pap	2084	24	93	13	785

Pap Test	Anno 2005	Anno 2006	Anno 2007	Anno 2008
Totale	3396	3196	2716	2999

in cui le provenienze risultano: AO = Ambulatorio Ospedaliero

DH = Day Hospital

ES = Esterni

ID = Interni Degenti

LP = Libera Professione

Per quanto riguarda le prestazioni può essere così riassunta:

Tipo Esame	Provenienza				
Pap	AO	DH	ES	ID	LP
A91385	2214	25	95	16	830

Pap Test	Anno 2005	Anno 2006	Anno 2007	Anno 2008
Totale	3531	3092	2923	3180

Un'ulteriore specificazione dell'attività svolta riguarda la suddivisione dei campioni in Pap Test di screening di I e di II livello e non di screening.

Tipo esame Pap	Di Screening	Non di Screening
Anno 2005	661	2791
Anno 2006	544	2443
Anno 2007	626	2221
Anno 2008	680	2431

Per quanto riguarda il II settore, sono considerati tutti i materiali ottenuti dai diversi apparati e organi mediante le diverse metodiche disponibili sia come prima diagnosi, sia nel follow-up del paziente oncologico con stretta correlazione fra la clinica e la diagnostica per immagini, intendendo per quest'ultima sia la radiologia che la medicina nucleare.

L'attività di citopatologia extravaginale può così essere riassunta per numero di esami e provenienza:

Tipo Esame	Provenienza			
	AO	DH	ES	ID
Citologia	372	47	984	164

Citologia	Anno 2005	Anno 2006	Anno 2007	Anno 2008
Totale	1518	1654	1470	1567

in cui le provenienze risultano: AO = Ambulatorio Ospedaliero
DH =Day Hospital
ES = Esterni
ID= Interni Degenti

Per quanto riguarda le prestazioni può essere così riassunta:

Descrizione esame	ProvAO	ProvDH	ProvES	Prov ID	Totale
Esame del midollo osseo per apposizione e/o striscio	3				3
Esame microscopico del Sangue Periferico	3				3
Esame microscopico di striscio di citoaspirato linfoghiandolare	18				18
Cariotipo da metafasi spontanee di Midollo Osseo	3				3
Conservazione di campioni di DNA o RNA				1	1
Estrazione di Dna o Rna				1	1
Ibridazione con sonda molecolare				2	2
Agoaspirazione, Nas	398	24	15	85	522
Versamenti	5	7	2	46	60
Urine per ricerca cellule neoplastiche	9	29	965	35	1038
Marcatori Immunoistochimici		2		3	5
Esame su agoaspirato d'organo	69	3		18	90
Cell-block	3	7		16	26

Immunotrasfusionale e Analisi Cliniche e Laboratorio d'Urgenza

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. L. De Marco

Dirigenti:

Dr.ssa M. Cozzi, Dr.ssa. M.R. Cozzi, Dr. A. Da Ponte, Dr. L. De Appollonia, Dr. R. Tassan Toffola

Biologo borsista:

Dr.ssa M. Battiston

AREE FUNZIONALI DELLA STRUTTURA OPERATIVA COMPLESSA

Servizio Immunotrasfusionale (Dr. A. Da Ponte)

Lo scorso anno ha fatto registrare un ulteriore incremento dell'attività di raccolta sangue intero ed emocomponenti garantendo l'autosufficienza di emocomponenti per i pazienti dell'Istituto e contribuendo all'autosufficienza regionale e nazionale di sangue e plasma. La leucodeplezione totale è stata garantita attraverso la filtrazione in linea di tutte le unità di sangue intero raccolte e l'utilizzo di sole piastrine da aferesi filtrate alla raccolta. Sono state implementate nuove tecnologie di raccolta con l'introduzione delle piastrine da aferesi risospese in plasma artificiale con l'obiettivo di ridurre le reazioni trasfusionali plasma-correlate e di incrementare la quantità di plasma inviato al frazionamento. La collaborazione con varie linee di ricerca dell'Istituto ha portato anche alla produzione di un considerevole numero di buffy coats (concentrato di leucociti e piastrine). La sicurezza trasfusionale per il donatore è stata migliorata con l'adozione di nuova modulistica informativa, l'esecuzione dell'elettrocardiogramma prima della donazione e la registrazione degli eventi avversi alla donazione direttamente nel sistema gestionale Emonet (segnalazione che viene ripresentata alle successive presentazioni del donatore permettendo azioni preventive). Si è provveduto ad ampliare le informazioni in rete disponibili per i donatori sul sito del CRO aggiornando l'opuscolo informativo ed aggiungendo un link per verificare l'idoneità o meno alla donazione dopo aver effettuato viaggi all'estero.

Il laboratorio di Immunoematologia ha consolidato l'utilizzo delle nuove apparecchiature automatiche e semiautomatiche che hanno permesso una migliore standardizzazione e qualità delle indagini immunoematologiche effettuate. Sono stati applicati criteri differenziati per la tipizzazione di donatori e riceventi ed analogamente tutte le indagini vengono effettuate secondo le più moderne raccomandazioni e linee guida internazionali nonché secondo gli Standard della Società Italiana di Medicina trasfusionale (SIMTI). Il laboratorio di Immunoematologia ha inoltre testato tutte le unità di piastrine di gruppo sanguigno 0 per emolisine, isoanticorpi ad alto titolo che rendono le unità potenzialmente pericolose per i riceventi non omogruppo. Sul versante sicurezza è proseguito il trattamento con gamma irradiazione di tutte la piastrine da aferesi per ridurre il rischio di TA-GVHD (transfusion associated graft versus host disease) come è stata implementata nei reparti e servizi dell'Istituto la diffusione delle indicazioni per l'irradiazione degli emocomponenti.

La partecipazione a programmi di verifica esterna di qualità ha certificato l'elevata professionalità raggiunta dal laboratorio che ha risposto sempre ottimamente a tutte le verifiche cui è stato sottoposto.

Nel corso dell'anno si è completata la formazione del personale sull'utilizzo dell'apparecchiatura semiautomatica per la lettura delle indagini immunoematologiche in urgenza, cosa che permetterà una riorganizzazione della gestione dell'urgenza-emergenza a vantaggio di una più rapida erogazione degli emocomponenti durante gli orari di sola reperibilità.

Nell'ambito del Dipartimento Provinciale di Medicina Trasfusionale si è provveduto a centralizzare il banking inviando settimanalmente le eccedenze di emazie concentrate presso il SIT di S. Vito al Tagliamento, a tutto vantaggio dell'ottimizzazione delle risorse grazie alla riduzione delle unità che venivano a scadenza. In ambito dipartimentale inoltre il SIT ha provveduto a garantire la disponibilità di piastrine leucodeplete da singolo donatore (aferesi) ed irradiate.

Sistema gestione qualità: tutta la documentazione viene gestita attraverso il gestionale Qualibus che analogamente permette il controllo di tutte le apparecchiature in dotazione garantendo la tracciabilità dei processi ed il controllo e monitoraggio del sistema qualità. È proseguito il lavoro per la riorganizzazione del SIT secondo le specifiche richieste dalla normativa ISO 9001-2000 in vista del prossimo accreditamento istituzionale e certificazione.

Sul versante della sicurezza trasfusionale è stata implementata l'attività di emovigilanza con la valutazione della correttezza ed appropriatezza delle richieste trasfusionali, la registrazione delle reazioni trasfusionali e l'Audit sull'utilizzo delle unità richieste: report periodici sono stati inviati alla Direzione Sanitaria ed ai vari servizi e reparti dell'Istituto per un completo coinvolgimento di tutto il personale coinvolto nel processo emotrasfusionale. Specificatamente è stato istituito un gruppo di lavoro sul rischio trasfusionale, coordinato dal Dr. A. Da Ponte e che ha coinvolto tutti i dipartimenti di area clinica, che ha prodotto una procedura condivisa per l'emotrasfusione di tutti i pazienti afferenti all'Istituto e che si occuperà della prossima revisione delle linee guida per il buon uso del sangue.

Due reparti inoltre sono passati integralmente alla richiesta elettronica di emocomponenti mentre resta ancora da implementare il sistema identificativo dei riceventi mediante braccialetto, testato ma non ancora adottato.

È continuato il reclutamento di donatori di midollo osseo (e/o cellule staminali emopoietiche da sangue periferico) da iscrivere nel registro italiano donatori di midollo osseo (IBMDR) nell'attesa del prossimo allestimento del laboratorio di tipizzazione tissutale per l'Area Vasta Pordenonese.

Presso il servizio è operativo il laboratorio di coagulazione di II livello nell'ambito del Dipartimento Trasfusionale Provinciale, laboratorio che si occupa della diagnostica delle malattie tromboemboliche ed emorragiche effettuando indagini specialistiche quali l'aggregazione piastrinica ed il dosaggio dei multimeri del fattore Von Willebrand.

L'ambulatorio di Ematologia si è occupato di pazienti affetti da malattie emorragiche e tromboemboliche, mieloproliferative croniche, disordini del metabolismo del ferro e anemia in generale, svolgendo attività di consulenza per i degenti, i pazienti esterni e per eventuali problematiche rilevate nei donatori di sangue in occasione della loro presentazione al SIT.

Sempre sul versante clinico l'attività di aferesi terapeutica (plasma exchange fra tutti), opzione terapeutica vitale seppur selettivamente indicata solo per specifiche rare condizioni, ha permesso il trattamento di pazienti afferenti anche da fuori Istituto (Area Vasta Pordenonese).

Il Servizio ha inoltre partecipato a numerose linee di ricerca dell'Istituto tramite la fornitura di campioni di sangue, buffy coats, plasma e piastrine.

Analisi Cliniche e Laboratorio di urgenza: Chimica Clinica (Dr. L. De Appollonia)

Al settore di Chimica Clinica competono i dosaggi di biochimica clinica generale finalizzati alla refertazione a scopo diagnostico e alla validazione degli emocomponenti, elettroforesi delle proteine sieriche, analisi chimico-fisica e microscopica delle urine e delle indagini diagnostiche immunometriche sotto la responsabilità diretta del Dirigente Referente (Dr. L. De Appollonia).

Nel corso dell'anno 2008 il settore ha consolidato l'attività storica e il pannello dei dosaggi offerti con i marcatori tumorali.

Particolare impegno viene dedicato alla standardizzazione ed al controllo della qualità per mantenere e migliorare la correttezza e plausibilità dei risultati anche per mezzo di:

- controllo di Qualità Interno e sistema regionale di Verifica Esterna della Qualità;
- monitoraggio continuo delle prestazioni;
- implementazione delle griglie di valutazione/decisione.

Particolarmente importante è stato l'impegno per la parametrizzazione del nuovo sistema gestionale di laboratorio. Particolare impegno si è posto anche dal punto di vista organizzativo per aumentare la **sicurezza** sui campioni in ingresso, aumentare la **verifica sulla idoneità** all'analisi dei campioni, **contenere i tempi** per smistamento e suddivisione per settori analitici, contenere il **numero di provette primarie** e **ridurre il rischio** biologico degli operatori legato alla manipolazione dei campioni biologici.

Si è proseguito e implementato il percorso per la certificazione.

Analisi Cliniche e Laboratorio di urgenza: Ematologia (Dr.ssa M. Cozzi)

Al Settore di Ematologia compete l'attività storica relativa a: analisi e valutazione degli emocromi, VES, ammoniemie, equilibrio acido-base, analisi qualitativa morfologica del liquido cefalorachidiano, valutazioni emocromocitometriche volte alla raccolta delle cellule staminali, sotto la diretta responsabilità del Dirigente Referente (Dr.ssa M. Cozzi). Particolare attenzione è stata posta ai percorsi diagnostici sia in relazione agli aggiornamenti strumentali, sia con approccio collaborativo, esterno al settore, per indagini di secondo livello (immunofenotipo citofluorimetrico, biologia molecolare e sierologia virologica), che per una ottimizzazione nei percorsi di interazione e supporto ai medici curanti per i pazienti esterni.

Nel 2008 il numero degli esami di competenza del settore ricalca approssimativamente l'andamento degli anni precedenti così come le collaborazioni e l'attività di supporto alle aree funzionali interne (Laboratorio Trasfusionale di Immunoematologia, Patologia Oncologica, Ambulatorio Trasfusionale ed Emostasi, Attività immunotrasfusionale relativa alle alte dosi di chemioterapia) ed esterne .

Si è proseguito nell'impegno dedicato alla standardizzazione e al controllo della qualità interna, per mantenere e migliorare accuratezza e precisione nelle fasi di pre-analitica, analitica e post-analitica, con un monitoraggio continuo delle prestazioni e una implementazione dei percorsi di valutazione/decisione, in accordo con linee guida e raccomandazioni internazionali. Si prosegue inoltre nella partecipazione al sistema regionale di Verifica Esterna di Qualità per quanto concerne i programmi di ematologia, morfologia ematologica e analisi dei reticolociti in qualità di referente del settore.

In ambito qualitativo si è implementato il percorso per certificativo che proseguirà nel 2009. Continua è stata l'attenzione nella verifica di tutto il sistema sicurezza (soprattutto rischio biologico per gli operatori). Il Settore ha inoltre partecipato a numerose linee di ricerca dell'Istituto tramite la fornitura di campioni di sangue da donatori di sangue e pazienti ai vari gruppi di ricerca dell'Istituto.

Nel 2008 molto rilevante è stato l'impegno per la parametrizzazione del nuovo sistema

gestionale di laboratorio che ha visto implementati i valori di riferimento per la varie età pediatriche, prima non presenti.

Risultati rilevanti ottenuti nel 2008

- Ruolo dei recettori piastrinici dell'ADP nel meccanismo di attivazione piastrinica von Willebrand dipendente.
- Individuazione della funzione "trombogenica" dei proteoglicani vascolari di tipo Versicano, sovraespressi nella placca aterosclerotica.
- Consolidamento del programma di Accreditamento e Certificazione.
- Miglioramento della sicurezza trasfusionale attraverso la valutazione della correttezza ed appropriatezza delle richieste trasfusionali con produzione di report in aggiunta alla già standardizzata procedura di emovigilanza.

AREE FUNZIONALI DI RICERCA DELLA STRUTTURA OPERATIVA COMPLESSA

Laboratorio di Biologia Vascolare (Dr.ssa M.R. Cozzi)

Nell'ambito della S.O.C. il Laboratorio di Biologia Vascolare sviluppa la progettualità relativa ai meccanismi di adesione-attivazione piastrinica in condizioni di flusso controllato. Utilizza una tecnologia di video-imaging in microscopia a fluorescenza e confocale, in cui la videocamera in linea con il sistema permette la visualizzazione e registrazione in tempo reale (25 frames al secondo) delle immagini trasmesse.

Nel corso dell'anno 2008 sono state studiate l'adesione e attivazione piastrinica su collagene di diversa natura (tipo I acido solubile, tipo I fibrillare, tipo VI). Inoltre è stato valutato il ruolo dei singoli recettori piastrinici nel meccanismo di adesione-attivazione piastrinica su una superficie mista costituita da collagene e domini ricombinanti del Fattore di von Willebrand. Abbiamo così dimostrato il ruolo chiave del recettore $\alpha 2\beta 1$ nell'adesione piastrinica stabile, successiva all'adesione transitoria mediata dall'interazione del dominio A1 con il recettore GPIb-IX-V. Inoltre abbiamo dimostrato che l'amplificazione dei segnali intracellulari di calcio viene raggiunta in seguito ad un'azione concertata di questi due recettori in associazione all'intervento di GPVI. Abbiamo continuato gli studi sul ruolo del recettore $P2X_1$ nell'attivazione piastrinica al VWF, dimostrando che l'influsso di calcio dall'ambiente extracellulare attraverso $P2X_1$ contribuisce all'aumento intracellulare di tale ione innescato dall'asse GPIb-VWF. Esperimenti preliminari relativi al progetto di ricerca sul ruolo della serotonina nel meccanismo di adesione-attivazione piastrinica hanno dimostrato come quest'ultima provochi un aumento del calcio intracellulare piastrinico e di conseguenza intervenga nel meccanismo di attivazione piastrinica.

In collaborazione con l'International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (Padriciano, Trieste) è tuttora in corso lo studio relativo al progetto "Creazione di un Centro di Mouse Phenotyping per lo studio delle malattie umane nel FVG". Precedentemente è stato pubblicato il ruolo protrombotico di isoforme della fibronectina contenenti l'extra domain EDA, isoforme normalmente assenti nel plasma, ma elevate in diverse condizioni patologiche. Nel corso dell'ultimo anno, mediante l'utilizzo di topi $EDA^{+/+}$ ed $EDA^{wt/wt}$ abbiamo studiato il diverso meccanismo di attivazione piastrinica nei due ceppi valutando la variazione intracellulare dello ione calcio in seguito all'interazione con una superficie collagenica.

In collaborazione con il Dipartimento di Medicina Interna e Cardiovascolare (Università degli Studi di Perugia) è in corso uno studio relativo all'aumento intracellulare di ossido nitrico (NO) nelle piastrine sottoposte ad elevate condizioni di flusso. Nel 2008 è stata messa a punto la metodologia che ha permesso di visualizzare l'aumento di NO nelle

piastrine perfuse mediante l'utilizzo della sonda fluorescente DAF-FM diacetato e di correlare tale aumento alla formazione di aggregati piastrinici. Inoltre è stato dimostrato, utilizzando piastrine di topi NOS3 KO, come l'NO di derivazione piastrinica influenzi la trombo-formazione e la stabilizzazione dell'aggregato in condizioni di alto shear rate.

In collaborazione con il Prof. N. Tirelli (Manchester Interdisciplinary Biocentre) è stato valutato il ruolo trombogenico di diversi polimeri allo studio (PEGMA, GMA, HEMA, MACROINITIATOR). È stata confermata la trombogenicità del preparato caricato positivamente (MACROINITIATOR) e privo del rivestimento presente negli altri polimeri, rendendoli così potenzialmente idonei ad un futuro utilizzo biomedico.

Il Laboratorio di Biologia Vascolare ha inoltre continuato a svolgere attività clinico-diagnostica nell'ambito delle patologie dell'emostasi: test di 1° e 2° livello con particolare riferimento alla diagnosi di laboratorio della Malattia di von Willebrand (dosaggio RiCof, VWF:Ag, analisi della sequenza multimerica) e alla diagnosi delle piastrinopatie (aggregazione piastrinica).

Il Laboratorio continua a svolgere attività di supporto alla S.O.C Epidemiologia e Biostatistica nella gestione campioni biologici per studi epidemiologici ed indagini diagnostiche innovative.

Progettualità Clinico-Scientifica per l'anno 2008

- Consolidare e possibilmente incrementare la raccolta di sangue intero;
- Incrementare le donazioni multicomponent;
- Allestimento del laboratorio per la tipizzazione tissutale HLA;
- Partecipazione allo sviluppo del nuovo sistema "Smart Clot" per la diagnosi delle patologie emorragiche e trombotiche.

Progettualità per l'anno 2008 all'interno delle varie linee di ricerca.

LINEA 1: *"Eventi predisponenti e meccanismi di crescita e proliferazione tumorale: dalla storia naturale alla identificazione di nuovi bersagli diagnostici e terapeutici"*

I progetti di ricerca dell'U.O.C. che afferiscono alla linea 1 saranno indirizzati principalmente allo studio dell'adesione cellulare in condizioni di flusso con particolare riguardo allo studio dei meccanismi che regolano:

1. l'omeostasi coagulativa e riparazione del danno vascolare.
2. la neoangiogenesi ed aterosclerosi (in collaborazione con L'U.O.C. di Oncologia Sperimentale 2).

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

Totale complessivo Attività di Laboratorio: 473801

Attività di Laboratorio	Esami esterni	Esami Interni
Chimica Clinica	161950	311851
Ematologia		
Centro Trasfusionale		

Attività Trasfusionale

	Sangue intero	Emazie concentrate prefiltrate	Piastrine da aferesi	Plasma fresco congelato
Unità raccolte	4050	4074	757	4050
Unità trasfuse		1779	484	139
Unità cedute		2102	103	0
Frazionamento industriale				4888
Salassi terapeutici	17			

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività dell'Unità Operativa

- Chauhan AK, Kisucka J, Cozzi MR., Walsch MT, Moretti FA, Battiston M, Mazzucato M, De Marco L, Baralle FE, Wagner DD, Muro AF: "Phrotrombotic effects of fibronec-tlv isoforms containing the EDA domain. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol*, 2008;28:296-301.
- M.R. Cozzi, M. Mazzucato, M. Battiston, M. Jandrot Perrus, Z.M. Ruggeri, L. De Marco. "Glycoproteins (GP)Ib-IX-V, GPVI and integrin alpha2beta1 dependent calcium signals cooperatevely regulate platelet adhesion to collagen under flow". XX Congresso nazionale Siset, 2008
- Guglielmini G, Cozzi MR, Battiston M, Mazzucato M, Gresele P, De Marco L. "Characterization of platelet nitric oxide production triggered by platelet adhesion under flow using microscopic image sequence analysis"; XX Congresso nazionale Siset, 2008
- Martorelli D, Houali K, Caggiari L, Da Ponte A et al.: "Spontaneous T cell responses to Epstein-Barr virus-encoded BArF1 protein and derived peptides in patients with nasopharyngeal carcinoma: Bases for improved immunotherapy". *Int. J. Cancer*: 123, 1100-1107 (2008).

Microbiologia, Immunologia e Virologia

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. G. Basaglia (Sostituto del Direttore)

Dirigenti Medici:

Dr.ssa C. Caffau

Dirigenti Biologi:

Dr.ssa R. Tedeschi, Dr.ssa S. Zanussi

Borsisti:

Dr.ssa M.T. Bortolin, Dr.ssa C. Pratesi,

Dr.ssa A. Marus

La Struttura Operativa Complessa di Microbiologia, Immunologia e Virologia svolge attività di diagnosi di laboratorio e di ricerca in ambito microbiologico, immunologico e virologico, in particolare per le patologie correlate all'ospite oncologico e immunocompromesso. Svolge inoltre funzione di supporto istituzionale per la valutazione delle infezioni ospedaliere e, in ambito istituzionale e regionale, per il Registro delle Resistenze Batteriche agli Antibiotici. La S.O.C. è suddivisa in una S.O.S. di S.O.C. "Diagnostica batteriologica, micologica e parassitologica", e nelle aree funzionali di sierologia, virologia e biotecnologie, e immunologia. Nel corso del 2008 i vari Settori della S.O.C. hanno continuato la collaborazione, per quanto di competenza, per l'implementazione dei programmi di informatizzazione che coinvolgono l'Istituto: in particolare hanno collaborato al fine di rendere possibile la richiesta delle prestazioni sulla piattaforma G3 sia per pazienti ricoverati che per pazienti ambulatoriali dell'Istituto connettendo Accettazione, Sale prelievi e Reparti con il Laboratorio; i vari Settori della S.O.C. hanno inoltre collaborato alla parametrizzazione e all'avvio del nuovo Sistema Gestionale di Laboratorio Regionale DNLab. Nel corso del 2008 la S.O.C. ha collaborato, per quanto di competenza, al processo di certificazione del Dipartimento.

Aree funzionali di Sierologia, Virologia e Biotecnologie

L'attività diagnostica dei Settori è rivolta alle indagini sierologiche, virologiche e molecolari su patologie infettive da Retrovirus, virus epatotropi ed Herpesvirus, con particolare riferimento al paziente immunocompromesso. La valutazione della risposta anticorpale, il dosaggio quali e/o quantitativo dei genomi virali e di alcuni microrganismi di interesse clinico nell'immunocompromesso (*Pneumocystis carinii*), la ricerca diretta di antigeni virali (CMV) o microbici (Aspergillo, *Cryptococcus neoformans*) di particolare interesse nel paziente oncologico e/o immunocompromesso, vengono effettuate mediante metodiche e strumentazioni soggette a periodica valutazione, implementate ed aggiornate in relazione alle innovazioni tecnologiche e di strumentazione, alle richieste dei clinici e ai nuovi protocolli, all'organizzazione del laboratorio stesso. Inoltre, l'identificazione delle resistenze ai farmaci antiretrovirali mediante l'analisi del genotipo e del fenotipo virtuale consente un valido supporto alla gestione farmacologica dei pazienti con infezione da HIV. I principali parametri sierologici, virologici e molecolari vengono regolarmente monitorati tramite Programmi di Valutazione della Qualità Interno ed Esterno (NEQAS,

Programmi Regionali, QCMD). Da quest'anno, è attiva la nostra partecipazione ad un progetto per il controllo delle infezioni nei pazienti immunocompromessi, coordinato da un gruppo esperto nelle infezioni virali nel paziente sottoposto a trapianto. I principali obiettivi sono: la standardizzazione delle metodologie di laboratorio da utilizzare per il monitoraggio virologico dei pazienti nella fase post-trapianto, con particolare riferimento alle determinazioni quantitative; la definizione del materiale biologico più idoneo (sangue intero e/o cellule mononucleate e/o plasma/siero); la definizione del valore soglia clinico di alcuni dosaggi virologici (es. EBV, CMV, HHV8).

Tra gli strumenti impiegati nella nostra attività, la strumentazione per Real Time PCR continua ad essere ampiamente utilizzata nella diagnostica e nell'attività di ricerca, in condivisione anche con altri gruppi di ricerca in Istituto. Continua con grande impegno la nostra attività di raccolta, classificazione e conservazione dei campioni biologici, importante fonte di risorse sia per l'attività diagnostica di routine che per quella di ricerca. L'esperienza da noi maturata in quest'ambito e la disponibilità di materiale ha consentito la programmazione di diversi studi ed è stata anche oggetto di una pubblicazione (Tedeschi and De Paoli) nel contesto di un più ampio progetto dove diversi laboratori europei hanno fornito il proprio contributo per una corretta metodologia nel Biobanking. Nell'ambito del Progetto Europeo FP6, Cancer Control using Population-based Registries and Biobanks (CCPRB), si è concluso lo studio caso controllo che ha analizzato la possibile associazione tra riattivazione dell'infezione da EBV nelle madri e insorgenza di leucemia linfatica acuta nei bambini, utilizzando un'ampia casistica di campioni biologici raccolti (sieri screening pre-maternità) in Finlandia e Islanda. Sono stati identificati circa 1000 casi di leucemia e linfoma nei bambini e selezionati i sieri delle madri. Per ogni madre-caso sono state selezionate tre madri-controlli. È stata valutata in cieco la reattività anticorpale per diversi marcatori di EBV (infezione in atto, pregressa e/o riattivata) in circa 3000 sieri. Sono al momento in fase di valutazione i dati in collaborazione con il Finnish Cancer Registry (Helsinki) per la stesura del manoscritto.

Per quanto riguarda lo studio del ruolo di agenti infettivi nello sviluppo di tumori, abbiamo mantenuto una collaborazione interattiva con gli altri gruppi di laboratorio (Martorelli et al.) e con l'attività clinica, in particolare per quanto riguarda l'infezione da EBV e UCNT e l'infezione da HHV8 e le patologie relate (sarcoma di Kaposi in HIV+ e HIV-; patologie linfoproliferative in particolare in HIV+). La rilevazione di viremia HHV8 nelle cellule del sangue periferico di pazienti HIV+ è associato ad un aumento del rischio di sviluppare KS e, nei pazienti che hanno già sviluppato tale tumore, allo stadio clinico del tumore. Mentre ancora poco definito è il ruolo della viremia HHV8 come marker predittivo di sviluppo e progressione di malattia e di monitoraggio della risposta alla terapia per alcune malattie linfoproliferative HHV8-relate (Malattia di Castleman, MCD, Primary Effusion Lymphoma, PEL e, i linfomi solidi HHV8-relati studiati nel nostro Istituto). Dal punto di vista clinico, un aspetto importante è anche l'identificazione del materiale biologico (plasma, siero o PBMCs) più adatto e/o informativo per la valutazione della carica virale al momento della diagnosi e durante il follow-up. Un nostro studio della casistica di Istituto ha rilevato una buona concordanza dei livelli di viremia HHV8 plasmatica e cellulare, sui campioni raccolti al momento della diagnosi e del follow-up, suggerendo l'adeguatezza di entrambi i materiali per la quantificazione virale; l'analisi dei dati ha inoltre rivelato una sensibilità del metodo PCR real time utilizzato confrontabile sia su plasma che su PBMCs (Tedeschi et al., J Clin Virol).

Nell'ambito del progetto finanziato dall'Istituto Superiore di Sanità, "Marcatori Virologici e Immunologici di risposta a terapie innovative, anche con citochine, in pazienti HIV+", dopo lo studio sulla capacità timica rigenerativa delle cellule T naive nei soggetti HIV+ con NHL sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali (Pratesi C, et al., Clin Exp Immunol, 2008) è proseguita la caratterizzazione molecolare e fenotipica del recupero immunologico post trapianto nei pazienti HIV negativi con diversi tipi istologici di linfoma. In un subset di questi soggetti, al fine di evidenziare un razionale per lo studio della risposta immunitaria virus-specifica post-trapianto, è stata valutata la relazione tra la riattivazione di CMV nei

primi 100 giorni dalla reinfusione e la qualità e quantità della ricostituzione immunologica dopo ASCT, con particolare attenzione ai linfociti TCD8⁺ memoria centrali (CM), effettori (EM) ed effettori terminalmente differenziati (TEMRA). La coorte dei pazienti analizzati comprendeva 37 pazienti affetti da NHL, di cui 7 con istotipo diffuso a grandi cellule B, 22 follicolari e 8 mantellari. Nell'ambito di tale casistica è emerso che gli NHL con istotipo mantellare dimostrano una maggiore frequenza e un tempo mediano più precoce di riattivazione di CMV post-trapianto, assieme a un minore recupero dei linfociti TCD8⁺ memoria con potenzialità effettrici (EM+TEMRA). Questo potrebbe suggerire di valutare la specificità e funzionalità di tali sottopopolazioni linfocitarie al fine di stabilirne il ruolo effettivo nel controllo della riattivazione di CMV (Pratesi C, et al, Congresso AMCLI 2008).

Com'è noto il DNA di HIV-1 (HIV DNA) permane anche dopo trattamento con HAART ed è predittivo di progressione ad AIDS. Attualmente non ci sono studi sulla cinetica dei livelli di HIV DNA in pazienti HIV-positivi con linfoma sottoposti a chemioterapia ad alte dosi (HDC) e trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). Ci siamo così proposti di analizzare i livelli di HIV DNA in 22 pazienti HIV+ con linfoma (16 NHL e 6 HD) ricaduti o refrattari alla chemioterapia di prima linea, sottoposti alla terapia di salvataggio e ASCT. Al basale il 31.6% dei pts presentava bassi livelli di viremia (mediana, IQ-range: <50, 50-220 cp/ml) ed il 94.7% dei pazienti erano positivi per HIV DNA (mediana, IQ range: 113, 53-165 cp/106PBMCs). La prevalenza di HIV DNA rimaneva elevata per tutto il periodo di osservazione ed i livelli rimanevano sovrapponibili, rispetto al basale, a 3m (113, 38-204 cp/106PBMCs) e a 12m dal trapianto (66, 44-180 cp/106PBMCs). Interessante è stato notare che al basale i livelli di HIV DNA erano significativamente diversi tra pazienti con un diverso outcome clinico, con una ridotta sopravvivenza post-trapianto nei soggetti con HIV DNA sopra la mediana. Le nostre osservazioni suggeriscono che i livelli di HIV DNA potrebbero avere importanti implicazioni cliniche, insieme agli altri parametri clinici e viro-immunologici. (Bortolin MT, et al, Congresso AMCLI 2008).

Area funzionale di Immunologia

Nel corso dell'anno 2008 il Settore Immunologia ha portato avanti l'attività di monitoraggio periodico di pazienti affetti da alcune patologie, riconducibili in modo particolare, alla condizione di immunocompromissione. Si sono effettuate periodiche indagini relative alle sottopopolazioni linfocitarie. In determinati casi, i linfomonociti di pazienti selezionati per patologia, sieropositivi per HIV, sono stati aliquotati, congelati e conservati nella banca biologica ad una temperatura pari a -80°C. Nell'ambito delle patologie tumorali, è stata monitorata l'eventuale presenza di eventuali componenti monoclonali sieriche e la valutazione qualitativa della proteina di Bence-Jones, urinaria e sierica. Si è effettuata la ricerca delle crioglobuline a livello sierico con successiva tipizzazione della componente eventualmente emersa. Nel corso dell'anno si è mantenuta l'attività diagnostica inerente l'autoimmunità relativamente ad autoanticorpi anti-nucleo, autoanticorpi anti-tireoglobulina ed autoanticorpi anti-tireoperossidasi.

Durante l'intero anno, il settore si è impegnato nell'adesione ad adeguati Programmi Esterni di Valutazione della Qualità rivolti alle diverse metodiche.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, si è proseguito l'arruolamento dei pazienti afferenti a differenti protocolli, rispettivamente denominati Immunotrap, CTH e Protocollo Anziani. Nei primi due studi sono stati inclusi pazienti, seguiti dall'equipe medica della Divisione di Oncologia Medica A di questo Istituto, sieropositivi per HIV e affetti da:

- 1) HD, refrattari alla terapia di prima linea; in remissione parziale dopo terapia di prima linea, con persistenza di malattia confermata istologicamente; in prima recidiva, con una durata della remissione completa inferiore ai 12 mesi; in seconda recidiva o refrattari a terapia di seconda linea.
- 2) NHL con istologia aggressiva, refrattari alla terapia di prima linea; in remissione parziale dopo terapia di prima linea, con persistenza di malattia, confermata da esame istologico; in recidiva. Nell'ambito dello studio sono stati valutati anche pazienti sieronegativi per HIV.

Tale studio si prefigge lo scopo di valutare la funzionalità delle popolazioni e dei relativi subsets, di confrontare i dati emersi con quelli che si rinvenivano in letteratura, di valutare se l'infezione da HIV sia in grado di influenzare la ripopolazione midollare, di alterare l'assetto immunitario dopo il trapianto e di modificare lo shift fenotipico delle cellule.

Nel terzo studio, Protocollo anziani, sono state valutate e monitorate nel tempo le sottopopolazioni di linfociti memoria ed è stata ricercata l'eventuale presenza di anticorpi anti-nucleo nel sangue di pazienti anziani (di età superiore ai 70 anni), affetti da neoplasia, seguiti dall'equipe dell'ambulatorio geriatrico.

Durante tutto l'arco dell'anno, la Struttura Operativa ha espletato attività ambulatoriale per la valutazione delle procedure di screening anti-tubercolare, cui sono stati sottoposti dipendenti di nuova assunzione, dipendenti che avevano avuto recenti contatti con pazienti risultati affetti da TBC e dipendenti sottoposti a routinari controlli periodici o controlli post-vaccinazione.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

	2007		2008	
	Interni	Esterni	Interni	Esterni
Esami batteriologici, micobatteriologici, micologici e parassitologici	6771	7224	6234	6598
Esami sierologia-virologia	10024	10405	10260	7156
Procedure molecolari*	6416	1107	2527	1267
Resistenze HIV1	31	66	20	58
Viremie HIV1	303	1000	400	1063
Viremie Herpesvirus	68	11	39	34
Viremie HCV	55	99	63	93
Rilevazione Pneumocystis carinii	21	0	13	0
Tipizzazione linfocitaria	3260	6075	4282	5205
Autoimmunità	157	937	159	991
Valutazione paraproteinemie	170	411	385	412

* si comprendono procedure di estrazione di acidi nucleici, reazioni polimerasiche qualitative e quantitative e reazioni di sequenziamento derivate dall'attività di diagnostica e ricerca clinica.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa Complessa

- Pratesi C, Simonelli C, Zanussi S, Talamini R, Bortolin MT, Tedeschi R, Marus A, Caffau C, Michieli M, Tirelli U, De Paoli P. Clin Exp Immunol. 2008 Jan;151(1):101-9. Epub 2007 Oct 11. Recent thymic emigrants in lymphoma patients with and without human immunodeficiency virus infection candidates for autologous peripheral stem cell transplantation;
- Tedeschi R, Marus A, Bidoli E, Simonelli C, De Paoli P. J Clin Virol. 2008 Nov;43(3):255-9. Human herpesvirus 8 DNA quantification in matched plasma and PBMCs samples of patients with HHV8-related lymphoproliferative diseases;
- Martorelli D, Houali K, Caggiari L, Vaccher E, Barzan L, Franchin G, Gloghini A, Pavan A, Da Ponte A, Tedeschi RM, De Re V, Carbone A, Ooka T, De Paoli P, Dolcetti R. Int J Cancer. 2008 Sep 1;123(5):1100-7. Spontaneous T cell responses to Epstein-Barr virus-encoded BARTF1 protein and derived peptides in patients with nasopharyngeal carcinoma: bases for improved immunotherapy.

STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE DI DIAGNOSTICA BATTERIOLOGICA, MICOLOGICA E PARASSITOLOGICA

Dirigente Medico Responsabile: Dr. G. Basaglia

La S.O.S. di S.O.C. “Diagnostica batteriologica, micologica e parassitologica” ha come compito principale l’attività diagnostica e di ricerca nell’ambito delle infezioni da batteri, micobatteri, miceti e parassiti in generale e in particolare nel paziente oncologico e immunocompromesso (anche HIV positivo).

Oltre alla normale attività ormai strutturata negli anni, si è continuata l’attività di sorveglianza e di diagnostica microbiologica nei pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi, trattamento ormai consolidato in Istituto, e approfondita la diagnostica e la ricerca delle infezioni nel paziente oncologico. L’attività diagnostica e di ricerca viene continuamente verificata e aggiornata, con la sospensione di procedure ormai superate e l’introduzione di nuovi protocolli: nel corso dell’anno 2008, per esempio, sono stati consolidati i controlli microbiologici dell’igiene ambientale della “Camera bianca” per la manipolazione delle cellule staminali e del personale sanitario addetto, avviati l’anno precedente; nel corso del 2008 è stata poi introdotta una nuova strumentazione automatica per l’esecuzione delle identificazioni e dei test di sensibilità agli antibiotici di batteri e lieviti, più standardizzata e veloce rispetto alla precedente.

Sempre nel corso del 2008 la S.O.S. ha continuato, in collaborazione con la S.O.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, l’attività diagnostica e di ricerca relativa alla patologia correlata all’infezione da *Helicobacter pylori*. Con la S.O.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva ha inoltre avviato la collaborazione nell’ambito del Progetto “Efficacia e sicurezza di Budesonide-MMX™ (CB-01-02) per via orale in compresse a rilascio prolungato da 6 mg e 9 mg in pazienti con colite ulcerosa attiva lieve o moderata. Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e double-dummy versus placebo, con braccio di riferimento addizionale per la valutazione di Entocort® EC” (Responsabile del Progetto Dr. Renato Cannizzaro).

Un altro importante campo di lavoro della S.O.S. è lo studio delle infezioni associate al cateterismo vascolare sia come attività diagnostica che come attività di ricerca. Nel corso dell’anno 2008 l’attività su questo argomento, che negli anni scorsi ha portato alla partecipazione ad importanti studi nazionali, è continuata con la raccolta e l’approfondimento di molti dei risultati ottenuti negli anni (con la preparazione di una Tesi di Laurea in Biologia presso l’Università degli Studi di Trieste).

Ancora nell’anno 2008 la S.O.S. ha continuato la partecipazione anche al Registro Regionale delle Resistenze Batteriche agli Antibiotici coordinato dall’Agenzia Regionale della Sanità (soddisfacendo così anche a precise direttive dell’Agenzia stessa): di questo Registro, del quale la S.O.S. ha il Coordinamento Tecnico-Scientifico Regionale, nel mese di settembre sono stati presentati ad un Convegno i dati del triennio 2004-2006. Il lavoro del Registro è inoltre confluito nel Progetto nazionale “Prevenzione e controllo delle infezioni associate all’assistenza sanitaria e socio-sanitaria” del Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute (Progetto CCM “INF-OSS”, Responsabile del Progetto Dr.ssa M.L. Moro di Bologna) con particolare riferimento al Sotto Gruppo di Lavoro “Sorveglianza di Laboratorio”.

Nell’ambito delle infezioni ospedaliere la S.O.S. ha collaborato con la Direzione Sanitaria e con le S.O.C. di Degenza non solo con l’attività diagnostica, ma anche con la segnalazione di casi sospetti di infezione ospedaliera per la loro sorveglianza. La S.O.S. ha collaborato inoltre con la S.O.C. di Farmacia sulle problematiche e sui protocolli per la verifica della sterilità delle preparazioni e dei chemioterapici dell’Unità Farmaci Antitumorali.

Nell’anno 2008 la S.O.S. ha continuato anche l’esecuzione dei Controlli di Qualità Esterni organizzati dalla Regione.

Oncoematologia Clinico Sperimentale

Personale clinico-scientifico



Responsabile:	Dr. V. Gattei
Dir. Med.:	Dr. P. Bulian
Dirigente Biologo:	Dr. M. Degan, Dr. F. M. Rossi
Borsisti e Contrattisti:	Dr. D. Benedetti, Dr. R. Bomben, Dr. M. Dal Bo, Dr.ssa D. Lorenzon, Dr.ssa D. Marconi, Dr.ssa A. Zucchetto

Le attività della Struttura Operativa Complessa di Onco-Ematologia Clinico-Sperimentale (SOECS), afferente al Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio e per le Terapie Cellulari, si sono sviluppate nel 2008 orientandosi in una attività clinico-assistenziale di supporto diagnostico onco-ematologico per pazienti afferenti da reparti clinici dell'Istituto e da altre Istituzioni sia regionali che extra-regionali, ed in una attività di ricerca sperimentale da inquadrarsi nell'ambito della linea di ricerca istituzionale sulle neoplasie onco-ematologiche.

ATTIVITÀ CLINICO-ASSISTENZIALE

a) attività di diagnostica onco-ematologica morfologica ed immuno-fenotipica

Il servizio produce refertazione formale di esami citomorfologici e citochimici, tipizzazioni immunofenotipiche, eccessi clonali, etc. su sangue periferico, aspirati midollari, sospensioni linfonodali per pazienti onco-ematologici di nuova osservazione o in follow-up.

b) diagnostica onco-ematologica molecolare

Il servizio produce refertazione formale per quanto concerne le seguenti traslocazioni cromosomiche effettuabili su prelievi di sangue periferico, midollare, sosp. linfonodali:

BCR/ABL [t(9;22) M-BCR], BCR/ABL [t(9;22) m-BCR], BCR/ABL [t(9;22) μ -BCR], AML1/ETO [t(8;21)], PML/RAR α [t(15;17)], CBF β /MYH11 [inv(16)], MLL/AF4 [t(4;11)], E2A/PBX1 [t(1;19)], TEL/AML1 [t(12;21)] (leucemie), ALK/NPM [t(2;5)], BCL2/IgH [t(14;18) MBR], BCL2/IgH [t(14;18) mcr], BCL1/IgH [t(11;14) MTC], API2/MLT [t(11;18)], Clonalità B (FR1-JH/CDR3-JH) (linfomi), studio delle mutazioni del gene JAK2 in sindromi mieloproliferative croniche, studio delle mutazioni somatiche delle regioni variabili dei geni IGH in Leucemie Linfatiche Croniche a fenotipo B (LLC).

c) diagnostica onco-ematologica molecolare mediante fluorescenza in-situ hybridization (FISH)

Il servizio produce refertazione formale per quanto concerne la ricerca, mediante sonde FISH, di aberrazioni cromosomiche specifiche in LLC (del11q, tris12, del13q, del17p) e in Mieloma Multiplo (del13q). Verrà introdotta la refertazione per del17p, iperplodia 5, 9, 15, rottura cromosoma 14 (regione 14q32), t(11;14) in Mieloma Multiplo e t(11;14) in Linfoma Mantellare.

d) valutazione dei progenitori emopoietici autologhi per reinfusione in pazienti trattati con chemioterapia ad alte dosi

Il servizio produce refertazione formale per la quantizzazione dei progenitori CD34+ associati allo studio dei precursori clonogenici (CFU-GEMM, BFU-E, CFU-GM) per pazienti con neoplasie emopoietiche o tumori solidi trattati con chemioterapia ad alte dosi e fattori di crescita.

Nella tabella n.1 viene presentato il riepilogo dell'attività diagnostica svolta nel 2007/2008.

ATTIVITÀ DI RICERCA SPERIMENTALE**a) progettualità legata alla diagnostica onco-ematologica immuno-fenotipica e molecolare: la leucemia linfatica cronica a cellule B (LLC)**

L'obiettivo delle attività di ricerca portate avanti dal SOECS è quello di indagare vari aspetti della fisiopatologia della LLC che possano avere rilevanza clinica sia migliorando l'inquadramento prognostico della malattia, sia proponendo nuovi approcci terapeutici.

i) Identificazione del GEP differenziale di LLC a prognosi peggiore. Tali studi sono stati effettuati su LLC con stato mutazionale "non mutato" dei geni IGHV ed elevata espressione, del marcatore prognostico CD38, confrontato con quello di LLC a buona prognosi (stato mutazionale "mutato" dei geni IGHV e bassa espressione di CD38). È stato identificato un nuovo modello secondo cui cellule neoplastiche di LLC presentanti un'elevata espressione di due molecole caratterizzanti prognosi negativa, CD49d e CD38, producono elevati livelli di due chemochine, CCL3 e CCL4, in seguito all'ingaggio di CD38 da parte del suo contro-recettore CD31. CCL3 e, in misura minore, CCL4 sono in grado di attirare cellule monocito-macrofagiche, a loro volta esprimono i recettori specifici CCR1 e, in misura minore, CCR5, stimolandole a produrre TNF-alpha e altre citochine, le quali sono in grado di regolare positivamente l'espressione di VCAM su cellule microambientali stromali/endoteliali. L'interazione di VCAM con il suo contro-recettore fisiologico CD49d, usualmente espresso ad elevati livelli da cellule di LLC CD38+, è in grado di trasmettere alle stesse segnali di sopravvivenza o anti-apoptotici. Alcune delle molecole coinvolte rappresentano potenziali marcatori prognostici aggiuntivi e/o putativi bersagli terapeutici (es. CD49d); sono in corso progetti collaborativi con R&D Dept. di Biogen-IDEC/Elan, per valutare, a livello pre-clinico, le attività in-vitro dell'anticorpo monoclonale umanizzato, bloccante le interazioni CD49d/VCAM, Natalizumab (Tysabri, Biogen-IDEC/Elan).

ii) Ruolo clinico-biologico della molecola a funzione integrinica CD49d in LLC. Attraverso questi studi è stato possibile identificare l'espressione elevata di CD49d in LLC come un predittore indipendente sia di "overall survival" che di progressione di malattia. Il valore prognostico indipendente di CD49d era mantenuto anche in un sottogruppo di pazienti affetti da LLC in stadio iniziale. Inoltre è stata identificata un'associazione biochimica latero-laterale tra CD38 e CD49d nell'ambito dei cosiddetti "lipid rafts" di membrana. Il valore funzionale di tale associazione è in via di studio.

iii) Determinazione di una metodica di citofluorimetria multiparametrica avanzata atta a quantizzare il numero di cellule e progenitori endoteliali circolanti. Al fine di quantificare il numero di cellule e progenitori endoteliali circolanti in campioni di sangue periferico di LLC, è stata messa a punto una metodica di citofluorimetria multiparametrica avanzata. Studi preliminari hanno permesso di trovare interessanti correlazioni tra il numero di cellule CD34+ circolanti e/o progenitori endoteliali ed i livelli di espressione di CD38 e CD49d sulle cellule di LLC; tali risultati rappresenterebbero una prova "in vivo" dell'ingaggio di CD38 e CD49d con i rispettivi ligandi potenzialmente propedeutici per un impiego clinico di molecole bloccanti CD38 e CD49d.

iv) Identificazione di sottogruppi di LLC ad espressione di combinazioni stereotipate di Ig di superficie (B cell receptor, BCR). L'obiettivo è di identificare putativi antigeni coinvolti nella definizione delle caratteristiche clinico-biologiche delle LLC e putativi

bersagli per immunoterapia specifica. Gli studi, grazie anche al coinvolgimento di centri italiani, hanno permesso di raccogliere circa 1,500 casi di sequenze di BCR in LLC (circa 650 con dati clinico-prognostici). Sono stati identificati circa 70 sottogruppi ad espressione di BCR stereotipato e un sottogruppo di LLC esprimente il gene IGHV3-23 (con BCR non stereotipato) che, nonostante uno stato mutazionale “mutato” dei geni IGHV, presentava un andamento clinico peggiore delle LLC con stato mutazionale “mutato” dei geni IGHV. Studi di GEP hanno identificato, in LLC esprimenti il gene IGHV3-23, livelli più bassi di alcuni geni che codificano per proteine a funzione pro-apoptotica o anti-proliferativa. Di alcuni (es. TIA-1 e PDCD4) è stata documentata la regolazione negativa dovuta a specifici microRNA (es. miR15 e miR16a); sono in corso studi per caratterizzare i livelli di espressione dei miR15-16a in LLC esprimenti il gene IGHV3-23.

v) *Identificazione del GEP differenziale di sottogruppi di LLC portatori di specifiche lesioni citogenetiche.* L’obiettivo è di identificare il GEP differenziale di sottogruppi di LLC portatori o meno di lesioni citogenetiche caratterizzate da modificazioni della via metabolica di attivazione della proteina apoptotica p53 (es. LLC con delezione 17p e/o mutazioni puntiformi del gene p53), anche in seguito a trattamento in vitro con piccole molecole (es. Nutlin-3) attivatrici non genotossiche della via metabolica di p53. Tali studi hanno evidenziato GEP differenziali se le cellule di LLC trattate con molecole attivatrici della via metabolica di p53 sono o meno portatrici di lesioni della via di p53. È stato inoltre definito un profilo per cellule di LLC con configurazione apparentemente non alterata per il gene p53 ma del tutto resistenti allo stimolo pro-apoptotico indotto da nutlin-3. Tali studi stanno comunque evidenziando vie metaboliche alternative che, in caso di lesioni della via di p53, ne vicariano le attività apoptotiche.

b) progettualità legata alla valutazione dei progenitori emopoietici autologhi per reinfusione in pazienti trattati con chemioterapia ad alte dosi.

Il SOECS partecipa alla progettualità relativa alle terapie ad alte dosi con rescue con cellule staminali autologhe; l’interesse specifico è relativo allo studio dei pazienti tipicamente identificati come scarsi “mobilizzatori” di cellule staminali periferiche, cioè anziani e/o affetti da patologie infettive specifiche associate a tumore. Sono state valutate le caratteristiche immunofenotipiche, funzionali e differenziative di precursori emopoietici CD34+ ricavate da pazienti sottoposti a terapia di mobilizzazione per chemioterapia ad alte dosi. Studi di “clustering immunofenotipico” hanno evidenziato, nell’ambito dei precursori CD34+ derivati da pazienti con capacità di mobilizzazione diverse, almeno due profili fenotipici “discreti”, caratterizzati dall’espressione differenziale di alcuni marcatori di membrana (CD41, CD61, CD90), i quali sono in corso di caratterizzazione più estesa.

c) progettualità legata all’attività della “core facility microarray”

Nell’ambito del SOECS è operativo un Laboratorio deputato a studi di “gene expression profiling” (GEP) mediante “microarrays” su vetrino. Studi di GEP sono in corso per confrontare: LLC esprimenti o meno CD38; LLC ad espressione differente dell’enzima hTERT; LLC a profilo “unmutated” dei geni IGHV in presenza od assenza della alterazione citogenetica del 17p; cellule di LLC in cui la via metabolica di p53 sia attivata o meno da trattamento con nutlin-3; cellule di LLC ad espressione del BCR IGHV3-21 con HCDR3 omologo o meno. Gli studi sono in stretta collaborazione scientifica con numerosi centri nazionali. Il Laboratorio porta avanti progettualità anche in ambito non oncoematologico in collaborazione con vari gruppi dell’Istituto ed è parte della Rete Nazionale di Bioinformatica oncologica (RN-BIO) della quale SOECS.

d) progettualità legata all’attività della “core facility di citofluorimetria multiparametrica avanzata e cell sorting”

È stata avviata la costituzione di una core facility di “Citofluorimetria multiparametrica avanzata e cell sorting” finalizzata ad una ottimizzazione ed implementazione delle attività

di ricerca che ruotano attorno alla citofluorimetria, nonché ad una razionalizzazione delle risorse in campo citofluorimetrico. La “core facility” comprenderà i tre citofluorimetri attualmente in carico al SOECS, mentre è in fase di acquisizione un “Cell sorter” da utilizzare come analizzatore multiparametrico avanzato (colori >6) e sorter ad alta potenzialità. Il SOECS garantirà la manutenzione degli strumenti e il supporto necessario agli operatori.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL' ATTIVITÀ DIAGNOSTICA

Tabella 1. Prestazioni clinico-diagnostiche per pazienti onco-ematologici.

Prestazione	2007	2008
Esami morfologici*	518	718
Tipizzazioni immunofenotipiche e ricerca eccessi clonali **	12975	7048 (1)
Prestazioni di diagnostica molecolare ***	2186	2030
FISH ****	164	193
Saggi clonogenici completi*****	570	416

(1) La diminuzione registrata rispetto all'anno precedente delle Tipizzazioni immunofenotipiche è dovuta ad una ridefinizione, avvenuta nel 2008, delle prestazioni relative alla tipizzazione citofluorimetrica di base per l'introduzione di citofluorimetria multiparametrica.

* comprensivo di esami morfologici effettuati su sangue periferico e midollare, liquor cefalorachidiano, apposizioni linfonodali e versamenti pleurici o peritoneali;

** su midollo, sangue periferico e sospensioni linfonodali, comprensivo conteggio leucociti e di tipizzazioni ZAP-70 su sangue periferico di pazienti affetti da LLC;

*** le prestazioni di diagnostica molecolare comprendono procedure di estrazione di acidi nucleici, crioconservazione, reazioni retroscrittasiche, polimerasiche e sequenziamento di segmenti di DNA;

**** comprensivo di prestazioni eseguite per la ricerca con sonde alfoidi (91.37.3) e sonde cifoidei;

***** eseguiti in triplicato per CFU-GEMM, CFU-GM E BFU-E.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Gattei V, Bulian P, Del Principe MI, Zucchetto A, Maurillo L, Buccisano F, Bomben R, Dal-Bo M, Luciano F, Rossi FM, Degan M, Amadori S, Del Poeta G. Relevance of CD49d protein expression as overall survival and progressive disease prognosticator in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):865-73.
- Benedetti D, Bomben R, Dal-Bo M, Marconi D, Zucchetto A, Degan M, Forconi F, Del-Poeta G, Gaidano G, Gattei V. Are surrogates of IGHV gene mutational status useful in B-cell chronic lymphocytic leukemia? The example of Septin-10. *Leukemia*. 2008 Jan;22(1):224-6.
- Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, Rossi FM, Zucchetto A, De Paoli L, Cresta S, Rasi S, Spina V, Franceschetti S, Lunghi M, Vendramin C, Bomben R, Ramponi A, Monga G, Conconi A, Magnani C, Gattei V, Gaidano G. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol*. 2008 May 19.
- Rossi D, Zucchetto A, Rossi FM, Capello D, Cerri M, Deambrogi C, Cresta S, Rasi S, De Paoli L, Bodoni CL, Bulian P, Del Poeta G, Ladetto M, Gattei V, Gaidano G. CD49d expression is an independent risk factor of progressive disease in early stage chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2008 Oct;93(10):1575-9.
- Forconi F, Rinaldi A, Kwee I, Sozzi E, Raspadori D, Rancoita PM, Scandurra M, Rossi D, Deambrogi C, Capello D, Zucca E, Marconi D, Bomben R, Gattei V, Lauria F, Gaidano G, Bertoni F. Genome-wide DNA analysis identifies recurrent imbalances predicting outcome in chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion. *Br J Haematol*. 2008 Nov;143(4):532-6.

Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale

Raccolta e Manipolazione di Cellule Staminali

Personale clinico-scientifico



Dirigente Medico (Responsabile): Dr. M. Mazzucato

Dirigente Medico:

Dr. L. Abbruzzese

Funzioni caratterizzanti.

L'attività della S.O.S.D. "raccolta e manipolazione delle cellule staminali emopoietiche" riguarda:

- La raccolta, selezione, manipolazione, congelamento, conservazione e scongelamento delle cellule staminali da utilizzare a scopo di trapianto nei pazienti trattati con alte dosi di chemioterapia. Partecipazione a protocolli clinici per la cura dei tumori che prevedono l'utilizzo di alte dosi di chemioterapia con supporto di cellule staminali emopoietiche.
- Criobiologia e studio della fisiopatologia della adesione cellulare in sistemi di flusso, relativo a progetti di ricerca corrente e finalizzata.

Nell'anno 2008 si sono consolidate le procedure relative al trapianto autologo delle cellule staminali al fine di supporto alla chemioterapia ad alte dosi in pazienti afferenti ai protocolli previsti per malattie infettive e tumori con particolare riguardo a pazienti HIV+ ed anziani. Sono state eseguite 57 procedure di raccolta aferetica di cellule staminali dal sangue periferico. Sono state eseguite 45 procedure di reinfusione in pazienti i quali hanno ottenuto un pronto recupero emopoietico post-reinfusione. Si è proseguito nelle procedure di accreditamento secondo quanto indicato dal G.I.T.M.O, CNT, JACIE, EBMT con particolare attenzione alle operazioni di manipolazione con la messa in funzione della "Clean Room", ambiente controllato che rispecchia le normative europee per quanto richiesto circa il "processing" delle CSE. La "**Clean Room**" in uso è un ambiente di classe A-C-D per la purezza dell'aria, misurata come numero di particelle in sospensione da 5 micrometri e 0,5 micrometri per metro cubo, sia in condizioni di riposo che in attività operativa. L'accesso è consentito solo a personale adeguatamente addestrato e aggiornato, indicato nominalmente da apposita lista di identificazione. Ogni operazione all'interno della "Clean Room" viene riportata per tipologia e durata. Vengono registrati gli "eventi avversi" e applicate le azioni correttive. È presente un registro delle procedure comprese le operazioni di sanificazione. Queste ultime sono concordate con il reparto clinico, in modo da utilizzare le stesse sostanze di sanificazione per evitare resistenze microbiche crociate. È attiva la procedura di controllo microbiologico della "Clean Room" mediante campionamenti dell'aria, delle superfici di lavoro, dei pavimenti, delle attrezzature. Il programma di controllo, effettuato in stretta collaborazione con la S.O.C. di Microbiologia, Virologia, Immunologia, prevede

campionamenti giornalieri, settimanali e mensili. Mensilmente è prevista sterilizzazione ambientale mediante fumigazione.

Questa acquisizione tecnologica ci permette di ottemperare ai requisiti previsti dalle normative 2004/23/CE, 2006/17/CE, 2006/86/CE, ai sensi della legge 219/2005, nonché in relazione a quanto previsto dall'accordo di Conferenza Stato-Regioni del 10/7/2003. Infatti tutti i Centri che lavorano, conservano e distribuiscono *tessuti e cellule* per trapianto devono essere autorizzati dalle Regioni, essere sottoposti a verifica e certificati dall'Autorità Competente in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea. Il programma di ispezioni finalizzato alla certificazione dei Centri in Italia è organizzato attraverso una collaborazione tra il Centro Nazionale Trapianti, il Centro Nazionale Sangue e l'organismo internazionale di qualità JACIE, rappresentato a livello nazionale dal GITMO. Abbiamo presentato domanda di ispezione al FACT-JACIE per l'accreditamento.

Nel corso dell'anno 2008 la S.O.S., nell'ambito della biologia vascolare, ha continuato l'attività di ricerca relativa ai meccanismi di interazione delle cellule con vari substrati in condizioni di flusso controllato. In particolare sono stati presi in esame i fenomeni biofisici e biochimici conseguenti all'adesione e all'attivazione piastrinica su componenti della matrice extracellulare, quali fattore di von Willebrand di tipo 2B, proteoglicani e collagene. A tale finalità è iniziato un ampio programma di innovazione e aggiornamento dei supporti informatici in modo da poter affrontare in maniera adeguata i problemi inerenti la FLUIDODINAMICA dell'adesione delle cellule tumorali nell'ambiente vascolare. L'approccio fluidodinamico e le migliorie attuate nell'analisi d'immagine ha permesso di estendere il campo d'interesse allo studio di bio-materiali plastici polimerici per lo sviluppo di nuovi metodi analitici dell'omeostasi coagulativa. Il lavoro, in stretta collaborazione con la S.O.C. Servizio Immunotrasfusionale e Analisi Cliniche è condotto nell'ambito del progetto "SMART CLOT". È nella fase finale lo sviluppo del prototipo "00" dell'apparato per la misurazione della crescita del trombo piastrinico e sua brevettazione (Brevetto Europeo in fase di definizione). La S.O.S. svolge la sua attività in stretta collaborazione con la S.O.C. Servizio Immunotrasfusionale e Analisi Cliniche, la S.O.S. Terapia Cellulare e Chemioterapia ad Alte Dosi, la S.O.C. Onco-ematologia Clinico-Sperimentale. per lo sviluppo dei progetti clinici e di ricerca nell'ambito delle terapie ad alte dosi con supporto di precursori emopoietici. Inoltre la S.O.S. collabora per programmi di ricerca con la S.O.C. Oncologia Sperimentale 2, lo Scripps Research Institute La Jolla (CA, USA), il Dipartimento di Principi e Impianti di Ingegneria Chimica, Università Di Padova e con l'I. R.C.C.S.- Policlinico dell'Università degli Studi di Milano.

Risultati rilevanti:

- Consolidamento ed espansione del progetto di supporto alla terapia ad alte dosi in pazienti affetti da HIV e Linfomi correlati.
- Progettazione di nuove camere a flusso per lo studio dei fenomeni adesivi cellulari.
- Domanda di brevetto europeo per "SMART CLOT".
- Proposta di un nuovo approccio biofisico per la determinazione della Koff e Kon nei processi d'interazione cellula-superficie.

Per il 2009 si prevede di:

- Consolidare la raccolta e la reinfusione di cellule staminali del sangue periferico avendo come obiettivo quello di eseguire circa 50-60 procedure di raccolta aferetica ed almeno 40-50 reinfusioni.
- Sviluppare le procedure per l'Accreditamento della S.O.S.
- Consolidare e sviluppare gli studi di Fluidodinamica e Analisi Cellulare nell'ambito dei progetti di "Alleanza Contro il Cancro".
- Consolidare e sviluppare gli studi di adesione cellulare in condizioni di flusso su sostanze citoadesive derivanti dalla matrice extracellulare.

- Procedere con la brevettazione di SMART CLOT e la validazione dei prototipi operativi.

Progettualità per l'anno 2009 all'interno delle varie linee di ricerca.

LINEA 1: “Eventi predisponenti e meccanismi di crescita e progressione tumorale: dalla storia naturale alla identificazione di nuovi bersagli diagnostici.” I progetti di ricerca della S.O.S. che afferiscono alla linea 2 saranno indirizzati principalmente allo studio dell'adesione cellulare in condizioni di flusso con particolare riguardo allo studio dei meccanismi che regolano:

1. l'omeostasi coagulativa e riparazione del danno vascolare.
2. la neoangiogenesi ed aterosclerosi (in collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2).
3. Homing delle cellule staminali (in collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2).
4. Ottimizzazione dell'uso delle cellule staminali grassose nella ricostruzione mammaria dopo intervento per neoplasia.

Nell'ambito dei progetti di ricerca sperimentale per l'anno 2009 la S.O.S. partecipa attivamente, in stretta collaborazione con la S.O.C. Servizio Immunotrasfusionale e Analisi Cliniche, ai seguenti progetti di ricerca su specifici argomenti scientifici :

- IRCCS-Policlinico Università di Milano, S.O.C. di Ematologia Az. Osp. Vicenza “alterazione dell'adesione-attivazione piastrinica al sottoendotelio e difetti dell'emostasi”
- Scripps Research Institute La Jolla CA, “fisiopatologia dell'emostasi e sistemi di flusso (biologia vascolare)”
- Dipartimento di Principi e Impianti di Ingegneria Chimica, Università Di Padova (biologia vascolare)
- ASI (Agenzia Spaziale Italiana) "A new “in vitro” closed filtration device which detects thrombus formation under different shear forces”.
- Università di Udine, Ingegneria elettrotecnica, studio di sensori tridimensionali per la determinazione della formazione del trombo piastrinico.

LINEA 3: “Neoplasie Ematologiche”.

1. L'ottimizzazione delle procedure di raccolta, selezione, congelamento e conservazione delle cellule staminali del sangue periferico e alla valutazione multiparametrica dei pazienti anziani sottoposti ad alte dosi di chemioterapia, allo scopo della razionalizzazione del supporto trasfusionale (collaborazione con la S.O.S. Terapia cellulare ad alte dosi di chemioterapia).

LINEA 4: “Tumori associati ad agenti infettivi. Dal laboratorio alla diagnosi, prognosi e trattamento

1. Progettualità relativa alle terapie ad alte dosi con rescue con cellule staminali autologhe; l'interesse specifico, in tale ambito, è relativo allo studio dei pazienti tipicamente identificati come scarsi “mobilizzatori” di cellule staminali periferiche, cioè affetti da patologie infettive specifiche (HIV, HCV, tumori associati ad infezioni virali etc.) per i quali sarebbe necessario il ricorso a nuove procedure di mobilizzazione e raccolta delle cellule staminali stesse.

Procedure di raccolta	57
Unità congelate	225
Procedure di reinfusione	45
Unità scongelate	125

Publicazioni che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa

- Chauhan AK, Kisucka J, Cozzi MR, Walsh MT, Moretti FA, Battiston M, Mazzucato M, De Marco L, Baralle FE, Wagner DD, Muro AF. Prothrombotic effects of fibronectin isoforms containing the EDA domain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28(2): 296-301, 2008
- Lorenzon D, Mazzucato M, Abbruzzese L, Cilli M, De Angeli S, Degan M, Mambrini G, Piccardi F, Rupolo M, Michieli M, De Marco L, Gattei V & Astori G. Preclinical ex vivo expansion of peripheral blood CD34+ selected cells from cancer patients mobilized with combination chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor. *Vox Sanguinis* 2008;

Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale

Patologia Oncologica

Personale clinico-scientifico



Dirigente Medico (Responsabile): Dr. A. Steffan

Dirigente Biologo e Responsabile della Qualità: Dr. A. Gasparollo
Medico Contrattista: Dr.ssa C. Durante
Borsista: Dr.ssa S. Cervo

Attività Caratterizzante

La S.O.S.D. di Patologia Oncologica è nata dall'esigenza di coniugare l'attività clinica e di ricerca nel campo dei marcatori tumorali. La diagnostica oncologica riveste un interesse sempre maggiore nello screening e nel follow-up della malattia neoplastica. La S.O.S.D. sfrutta strumentazioni all'avanguardia in una core-facility con il Laboratorio di Chimica Clinica per l'esecuzione e implementazione dei marcatori tumorali. L'importanza strategica di questa Struttura è la realizzazione di un servizio di diagnostica di laboratorio orientata al paziente oncologico, con particolare riferimento alla gestione dei protocolli di ricerca e ai collegamenti con le Strutture precliniche. Inoltre, coordina il Progetto di Biobanca dell'Istituto per la Direzione Scientifica. Durante il 2008 sono stati implementati alcuni esami necessari ai percorsi diagnostici (tireoglobulina e ioduria) per quanto riguarda il trattamento con iodio nel tumore della tiroide.

L'altro importante settore di questa Struttura è il Laboratorio di emostasi che svolge attività sia clinico-assistenziale che di ricerca nel campo della trombofilia associata alla malattia neoplastica. Il laboratorio dell'emostasi fornisce per tutta l'Area Vasta "Pordenonese" la diagnostica molecolare delle trombofilie.

Altro settore di interesse sia clinico che di ricerca è il laboratorio di citometria a flusso, che svolge test diagnostici per lo studio delle Patologie Piastriniche, il controllo di qualità degli emocomponenti per tutto il Dipartimento Trasfusionale dell'Area Vasta Pordenonese. Tale unità inoltre collabora con l'Unità di Raccolta e Manipolazione delle Cellule Staminali (protocollo sui pazienti trapiantati).

La S.O.S.D. di Patologia Oncologica nel 2008, ha eseguito tutta l'attività di accettazione prelievi per la S.O.C. Immunotrasfusionale e il Servizio di Microbiologia, Immunologia e Virologia dei campioni del Centro Prelievi e degli interni.

Ha seguito l'intero processo di informatizzazione del Laboratorio di Chimica e della Patologia Oncologica (DNLAB) e avviato il programma regionale di firma elettronica.

Marcatori Tumorali

Esecuzione dei test di laboratorio in regime di routine di biomarcatori tumorali su tutti i liquidi biologici.

Attualmente si eseguono i seguenti marcatori tumorali:

Cea, Alfabetoproteina, B2 microglobulina, Cromogranina, Ca199, Ca 125, Ca 153, SCC, Cyfra 21, NSE. Eritropoietina.

Altri test che vengono eseguiti sia per pazienti esetrni che interni e che rivestono anche interesse di ricerca con il Servizio di Gastroenterologia:

Ac anti-transglutaminasi, Calprotectina, Pepsinogeno I e II, Gastrina G17.

Test Coagulativi

Vengono eseguiti test di fisiopatologia dell'emostasi relativi alla predisposizione genetica della patologia trombotica in associazione con la malattia tumorale e non:

Proteina C, Proteina S, Plasminogeno, Ricerca Lupus Anticoagulant, APC Resistance.

Test genetici

Variante 20210 Protrombina, Fattore V Leiden, Aplotipo II del Fattore V, MTHFR(C677, 1298), G455 Beta Fibrinogeno, ADAMTS-13 (attività, antigene e presenza di inibitori).

Dipartimento per l'Attività
clinico-specialistica
e di supporto



Foto 1: Laboratorio di Terapia Intensiva

Foto 2: Fase di induzione dell'anestesia

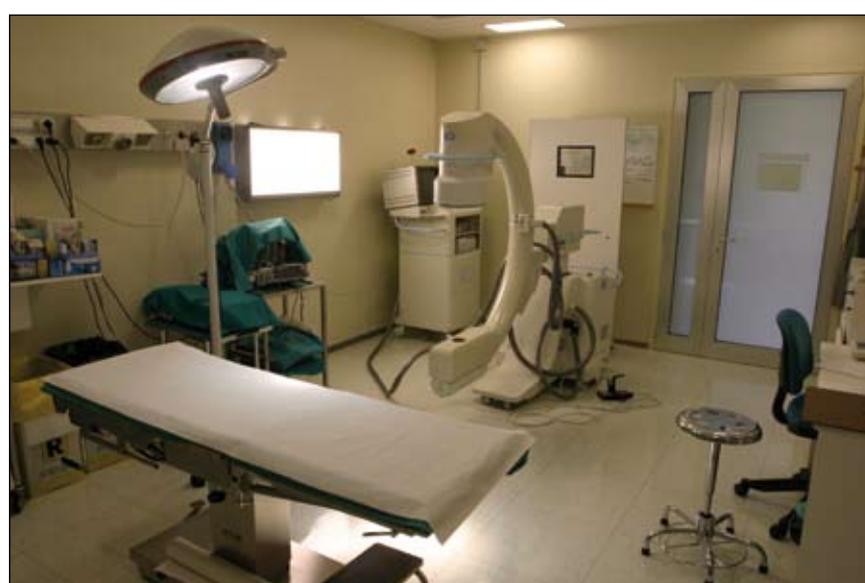


Foto 2: Ambulatorio di terapia del dolore

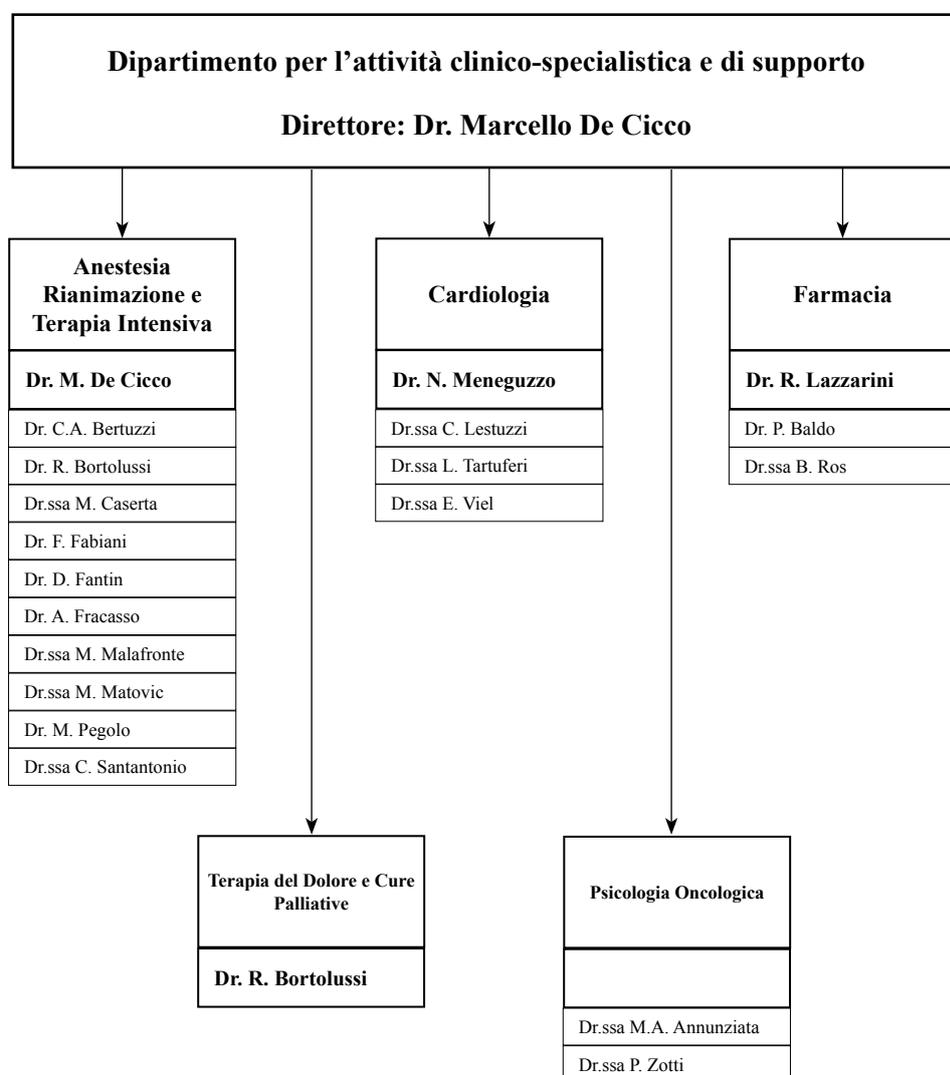
FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

Il Dipartimento per l'Attività Clinico-Specialistica e di Supporto è costituito dalle seguenti Strutture Operative Complesse: Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva; Cardiologia e Farmacia. Inoltre, il Dipartimento include una Struttura Operativa Complessa a Valenza Dipartimentale di Terapia del Dolore e Cure Palliative e una di Psicologia Oncologica.

Le SOC e le SOSD hanno in comune il Reparto e gli Ambulatori, e includono una larga parte di trattamento e ricerca su specifiche aree dell'oncologia medica e chirurgica e delle terapie di supporto.

Il personale del Dipartimento fornisce i trattamenti e le cure attraverso un approccio di squadra e partecipa a progetti di ricerca clinica e traslazionale in maniera integrata. Il principio culturale che caratterizza la base attitudinale condivisa da tutti i componenti del Dipartimento è di offrire al paziente ammalato di tumore e ai colleghi un servizio attento ed il supporto più efficace.

Il Direttore del Dipartimento provvede alla guida, all'ambiente, alle risorse e alle infrastrutture necessarie per i ricercatori medici, il loro staff, e gli studenti in medicina che lavorano al CRO per la ricerca.



Anestesia e Rianimazione e Terapia Intensiva

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. M. De Cicco

Condirettore:
Dirigenti Medici:

Dr. D. Fantin
Dr. C.A Bertuzzi, Dr. R. Bortolussi, Dr.ssa
M. Caserta, Dr. F. Fabiani, Dr. A. Fracasso,
Dr.ssa M. Malafronte, Dr.ssa M. Matovic,
Dr. M. Pegolo, Dr.ssa C. Santantonio

La Struttura Operativa Complessa di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva è articolata in diverse aree funzionali: 1) Anestesia; 2) Rianimazione; 3) Terapia Intensiva; 4) Nutrizione Artificiale; 5) Terapia del dolore (in collaborazione con la U.O. di Terapia del Dolore e Cure Palliative); 6) Applicazione presidi (cateteri venosi centrali parzialmente e totalmente impiantati sottocute, cateteri pleurici a permanenza).

La S.O.C. focalizza le attività cliniche e di ricerca verso i pazienti oncologici chirurgici e medici. Anche quest'anno ha avuto un ruolo centrale nel raggiungimento dei fini istituzionali ed ha contribuito alla realizzazione di impegnativi obiettivi interdisciplinari, tra i quali la radioterapia intraoperatoria, la HIFU, le terapie ad alte dosi/trapianto di midollo, le terapie con vaccini cellulari e/o proteici, ed altri metodi innovativi di trattamento.

Anestesia

Nel 2008 l'attività anestesiológica globale ha registrato un sensibile aumento rispetto al 2007. L'impegno anestesiológico di sala operatoria è stato elevato per la tipologia di molti interventi chirurgici di alta complessità. Nell'ambito dell'anestesia generale, oltre alle tecniche con anestetici volatili, alle anestesi bilanciate e blended, si è dato più spazio alla total intravenous anaesthesia ed alla targeted anaesthesia con l'impiego routinario del monitoraggio EEG o del bispectral index, ed è proseguito il training nell'impiego della videobroncoscopia per le intubazioni difficili e dell'ecocardiografia transesofagea per il monitoraggio emodinamico perioperatorio. È continuato l'impegno volto all'ottimizzazione del controllo del dolore postoperatorio, con la stesura di protocolli antalgici mirati alla tipologia degli interventi chirurgici ed alle condizioni biologiche dei pazienti. Lo staff anestesiológico ha supportato la crescente attività degli specialisti nelle procedure invasive ed interventive endoscopiche (Gastroenterologia-ecoendoscopia) e radiologiche (termoablazioni epatiche, polmonari e renali, vertebroplastiche, chemioembolizzazioni), ed ha assicurato, oltre alle sedazioni nei servizi diagnostici, l'assistenza anestesiológica ai bambini sottoposti a Radioterapia.

Rianimazione e Terapia Intensiva

Nello stesso anno in Terapia Intensiva è stata completata l'innovazione tecnologica dei sistemi di monitoraggio cardiologico ed emodinamico. Sono stati ricoverati 352 pazienti,

con una degenza mediana di 2 giorni (range 1-20). Le indicazioni al ricovero in T.I. sono state: nell'83,8 % dei casi la necessità di monitoraggio e di assistenza intensiva in soggetti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore con ampio shift di fluidi e/o con fattori di rischio maggiori per eventi cardiocircolatori, respiratori e/o metabolici avversi nel postoperatorio; nel 10,6 % l'insufficienza mono o multiorgano (MODS) conseguente a sepsi e/o a trattamenti oncologici di tipo medico (CT e/o RT); nel 5,6 % dei casi il monitoraggio elettrocardiografico ed emodinamico in corso di trattamenti chemioterapici ad elevata cardiotoxicità.

Nutrizione Artificiale

L'attività clinico-assistenziale in quest'ambito (Referente Dr. Dario Fantin) comprende: l'inquadramento eziopatogenetico delle sindromi disnutrizionali e malnutrizionali primitive e secondarie; il trattamento nutrizionale artificiale per via enterale (nasogastrica, PEG o PEJ) e/o parenterale, e con dietoterapia integrativa orale; il trattamento nutrizionale parenterale e/o enterale domiciliare, dopo training al paziente e/o ai congiunti sulla gestione della procedura. Le prestazioni specialistiche nel 2008 sono state complessivamente 140. La nutrizione parenterale totale per più di 7 giorni è stata praticata a 52 pazienti degenti presso le Divisioni Cliniche. È stato possibile deospedalizzare 25 nuovi pazienti in Nutrizione Parenterale Domiciliare (NPD) e 8 in Nutrizione Enterale (NED).

Applicazione presidi

Nel campo dell'applicazione e della gestione dei presidi il servizio si è dotato di ecografo dedicato che, nel settore del cateterismo venoso centrale, ha garantito la migliore selezione del vaso da incannulare e ha consentito di eliminare i fallimenti. Complessivamente sono state eseguite 1.892 prestazioni specialistiche. Si segnalano, tra l'altro, 782 cateterismi venosi centrali, in gran parte con cateteri long-term parzialmente o totalmente impiantati sottocute, e 10 drenaggi pleurici a permanenza.

Tutta l'**attività clinico-scientifica** interdisciplinare, nella quale il supporto della S.O.C. di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva è stato fondamentale, è riportata nel dettaglio all'interno delle relazioni delle singole S.O.C.

Nel corso dello stesso anno sono state concluse alcune attività di ricerca specifiche iniziate negli anni precedenti, altre sono proseguite e si è dato inizio a nuove attività di studio e ricerca.

È stato concluso lo studio, randomizzato in cross-over, volto a comparare gli effetti della normoglicemia rispetto ad una iperglicemia moderata (9.6 ± 0.6 mmol/l) sulla cinetica delle proteine e di alcuni aminoacidi selezionati nel muscolo scheletrico. Il metabolismo muscolare è stato valutato mediante infusione di isotopi stabili di aminoacidi, con la tecnica del bilancio artero-venoso dell'arto inferiore (pletismografo) e l'analisi con spettrometro di massa. La normoglicemia, comparata con l'iperglicemia, ha prodotto: maggiore uptake del glucosio, maggiore sintesi proteica, minore catabolismo della leucina con aumento delle sue concentrazioni plasmatiche, aumento della sintesi de novo di glutamina e della sua concentrazione plasmatica. I risultati di questo studio sono stati pubblicati su *Critical Care Medicine* 2008, 36 (6): 1768-1775.

Considerati il severo squilibrio del sistema redox nella sepsi e nel paziente oncologico, ed il ruolo del glutatione nella difesa cellulare contro lo stress ossidativo (Biolo G., De Cicco M. *Crit Care Med* 2007), abbiamo condotto uno studio, randomizzato in cross-over, per valutare gli effetti del trattamento insulinico intensivo sulla sintesi di glutatione e sullo stress ossidativo nei soggetti oncologici non diabetici che sviluppano iperglicemia dopo chirurgia maggiore. La sintesi di glutatione è stata determinata dosando l'incorporazione eritrocitaria di cisteina marcata infusa durante le due fasi dello studio (normo e iperglicemia), e lo stress ossidativo è stato determinato mediante i marker plasmatici della perossidazione lipidica (come le sostanze reattive all'acido tiobarbiturico -TBARS). L'euglicemia, comparata con

l'iperglicemia, è stata associata ad una più elevata sintesi di glutatione ($p < 0.01$) e ad una minore produzione di TBARS ($p = 0.03$). I risultati di questo studio saranno pubblicati su *Crit Care Med* nel 2009.

È proseguito lo studio volto a valutare nel trattamento fluidico-nutrizionale postoperatorio, alla luce della nota resistenza all'insulina nelle condizioni di stress, l'impatto della supplementazione con leucina sul controllo glicemico e sulla sensibilità muscolare verso l'insulina nei pazienti con cancro sottoposti a chirurgia oncologica maggiore.

È ancora attivo lo studio: "Correlazione tra profilo psicologico e grading del dolore postoperatorio dopo chirurgia elettiva oncologica", svolto in collaborazione con l'Unità di Psiconcologia. È stata pianificata l'attuazione dello studio: A multicenter randomized clinical trial comparing efficacy of continuous local anaesthetic preperitoneal infusion with thoracic epidural analgesia in postoperative pain control after major colo-rectal laparotomic surgery.

Si segnala infine la collaborazione che la S.O.C. ha con le cattedre di Anestesia e Rianimazione delle Università di Udine, Trieste, l'Aquila, Roma e con la Cattedra di Medicina Interna dell'Università di Trieste con progetti in via di espletamento.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

	2007	2008
<i>Anestesia</i>		
Anestesi generali e/o periferiche	1.966	1.958
Visite anestesiolgiche	2.263	2.290
Sedazioni	297	332
<i>Terapia Intensiva</i>		
Ricoveri	342	353
Pazienti trasferiti ai reparti d'origine	326	339
Pazienti dimessi	3	1
Pazienti deceduti	13	12
<i>Nutrizione Artificiale</i>		
Prestazioni (totale)	115	140
Prestazioni ambulatoriali e Day Hospital	25	40
Prestazioni degenti	90	110
Pazienti in NPD	13	25
Pazienti in NED	5	8
<i>Applicazione e gestione presidi</i>		
Prestazioni per gestione presidi	1.322	1.892
Cateterismi Venosi Centrali	774	782
CVC short-term	184	83
CVC per raccolta cellule staminali	37	53
CVC long-term	296	191
Port	278	455
Drenaggi pleurici a permanenza	12	10
Day Hospital	253	266

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Biolo G., De Cicco M., Lorenzon S., Dal Mas V., Fantin D., Paroni R., Barazzoni R., Zanetti M., Iapichino G., Guarnieri G. Treating hyperglycemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer patients after major surgery. *Crit Care Med* 2008, 36 (6): 1768-75.
- De Cicco M., Malafronte M., Bertuzzi C. A., Pegolo M., Fantin D. Nutritional problems in gastric cancer patients. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S71-S75
- De Cicco M., Malafronte M., Fantin D., Fracasso A., Pegolo M., Caserta M., Santantonio C., Fabiani F., Bertuzzi C. A., Biolo G. Treating hyperglycemia improves skeletal muscle metabolism in cancer patients after major surgery. ASCO Meeting. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Patient Care - 20578.
- Saber W, Moua T, Williams EC, Verso M, Agnelli G, Couban S, Young A, De Cicco M, Biffi R, van Roden CJ, Huisman MV, Fagnani D, Moia M, Povoski SP, Malak S, Agnes Y Lee. Independent risk factor of catheter-related thrombosis in adult cancer patients: an individual patient-level data meta-analysis of randomized clinical trials and prospective cohort studies. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 112: 1303-4.

Cardiologia

Personale clinico-scientifico



Direttore :

Dr. N. Meneguzzo

Dirigenti Medici:

Dr.ssa C. Lestuzzi, Dr.ssa L. Tartuferi,
Dr.ssa E. Viel

ARTICOLAZIONE DELLA STRUTTURA OPERATIVA

All'interno della Struttura Operativa Complessa di Cardiologia si riconoscono tre aree funzionali:

- ambulatorio clinico - elettrocardiografico: referente Dr. ssa L. Tartuferi
- diagnostica ecocardiografica: referente Dr. ssa C. Lestuzzi
- cardiologia funzionale: referente Dr. ssa E. Viel

La tipologia degli esami che si eseguono presso l'Unità Operativa e il loro numero nell'anno 2008 sono sotto riportati:

elettrocardiogramma	8.831
visita cardiologica	3.662
ecocardiogramma	2.945
ecocardiogramma dinamico secondo Holter	1.093
ecocardiogramma da sforzo al Treadmill	639
monitoraggio Holter pressorio delle 24 ore	147

ATTIVITÀ CLINICO-SCIENTIFICA

Nell'anno 2008 l'attività del Servizio di Cardiologia è stata complessivamente di 17.318 prestazioni rivolte sia a pazienti ambulatoriali, esterni o in regime di ricovero o di day-hospital.

Gli esami eseguiti hanno soprattutto indirizzo clinico, ma sono altresì propedeutici all'attività di ricerca, finalizzata allo sviluppo della cardio-oncologia.

Ambulatorio clinico - elettrocardiografico: referente Dr. ssa L. Tartuferi

La visita cardiologica e la valutazione ecocardiografica complessivamente conta 12.493 pazienti.

La diagnostica e la ricerca clinica ed ecocardiografica sono state particolarmente orientate ad individuare, prevenire e trattare i potenziali effetti tossici cardiovascolari delle chemioterapie o della radioterapia.

Particolare e specifica attenzione è stata rivolta alle seguenti tipologie di chemioterapia:

- pazienti trattati con antracicline;
- la valutazione ecg.grafica è costante nei chemiotrattati con 5-FU sia per osservare il comportamento ritmologico sia per controllare la reattività coronarica;
- specifico interesse viene dedicato ai pazienti con pregressa radioterapia mediastinica e/o toracica;
- costante è la valutazione ed il follow-up del paziente oncologico anziano ad indirizzo chemioterapico spesso affetto da varie comorbidità;
- controllo degli effetti cardio-vascolari dei nuovi chemioterapici (Bevacizumab ed inibitori della tirosin-chinasi);
- Il follow-up dei lungo sopravvivenuti e/o dei guariti;
- Rilevante sul piano clinico la valutazione cardiologia nei pazienti ad indirizzo chirurgico.

Diagnostica ecocardiografica (referente Dr. ssa C. Lestuzzi)

L'imaging ecocardiografico ha confermato la sua peculiare attualità in ambito clinico e di ricerca.

2.945 sono stati gli esami ecocardiografici eseguiti nel 2008.

La valutazione ecocardiografica è risultata fondamentale per l'attività di degenza e ambulatoriale, coinvolgendo situazioni polimorfe ed esigenze pluridisciplinari.

La metodica ha riguardato lo screening e il follow-up di pazienti in trattamento con antracicline (con particolare riguardo nei soggetti anziani >65 anni), le pericarditi neoplastiche, i linfomi, i pazienti in terapia con 5-FU ad alto dosaggio o in infusione continua prolungata. L'esame è altresì essenziale nell'ambito della ricerca cardio-oncologica (cardiopatía ipocinetica da antracicline, studio HERA, pericarditi neoplastiche, ipertensione polmonare in soggetti HIV, valutazione dell'incidenza delle metastasi cardiache da melanoma).

Cardiologia funzionale (referente Dr. ssa E. Viel)

L'anno 2008 conferma un'attività già collaudata (per pazienti oncologici e/o di area vasta), rivolta sia alle necessità cliniche (in particolare per valutazione del rischio in pazienti ischemici o aritmici) sia orientata alla ricerca.

1.093 pazienti sono stati sottoposti a valutazione Holter e 639 a stress test al Treadmill.

La valutazione cardiologica funzionale ha interessato allo scopo di ricerca clinica, in particolare pazienti in trattamento con 5-FU allo scopo di slatentizzare o documentare eventi ischemici o aritmici indotti dalla CT. Inoltre vengono controllati con test ergometrico ed Holter i soggetti sottoposti a trattamento radioterapico sul mediastino da più di otto anni.

RISULTATI PIÙ RILEVANTI DI TIPO CONOSCITIVO E CLINICO-APPLICATIVO NEL 2008

- **Pericarditi neoplastiche:** La casistica comprende 126 pazienti trattati (per un totale di 179 episodi) con approcci terapeutici diversi. Abbiamo valutato i dati clinici e strumentali (ecocardiogramma, TAC, RNM) in pazienti con uno o più episodi di pericardite neoplastica. Si conferma che la chemioterapia locale permette un controllo migliore della pericardite neoplastica rispetto al solo drenaggio pericardico associato alla chemioterapia sistemica isolata e causa minor effetti collaterali.

- **Studio osservazionale dell'angina vasospastica in pazienti in trattamento con 5-FU:**

È noto che il 5-fluorouracile (5-FU) può causare con meccanismi non ancora chiariti: angina, infarto, aritmie, morte improvvisa. Sono stati descritti più recentemente episodi di angina da sforzo in corso di trattamento con questo antimetabolita. Abbiamo un data-base di 200 pazienti, di età compresa fra 26 e 80 anni sottoposti a CT con 5-FU a base dosi in infusione continua (settimane o mesi) o ad alte dosi concentrate in 3-5 giorni o con capecitabina. A questi pazienti sono stati eseguiti uno o più esami ergometrici; nella maggioranza dei casi è anche una valutazione Holter.

Nei nostri pazienti l'ischemia da sforzo è stata osservata nel (7.6 %) dei trattati con 5-FU, indipendentemente dalla modalità di somministrazione. L'ECG da sforzo, quando positivo manifesta come aspetto caratteristico il sopraslivellamento del tratto ST, più raro il sottoslivellamento. È in corso in collaborazione con l'Unità di Farmacologia Sperimentale e Clinica del nostro Istituto uno studio sui determinanti farmacogenetici responsabili della cardiotossicità in corso di terapia con fluoropiridinici.

- **Cardiopatía da antracicline:** continua l'analisi (retrospettiva-prospettica) delle cardiomiopatie da antracicline allo scopo di studiarne le caratteristiche, l'evoluzione, la risposta al trattamento convenzionale e l'outcome.

Nella nostra attuale casistica (106 pazienti arruolati dal 1984 al 2008), la cardiopatía usualmente ha manifestato un esordio precoce dopo il trattamento antraciclinico e per dosaggi vicini alla dose massima cardiotossica prevista. Di questi pazienti 32 sono tuttora viventi e proseguono il follow-up.

La terapia con Ace - inibitori e Betabloccanti si è dimostrata efficace per un miglioramento della funzionalità cardiaca a breve termine. La prognosi quoad vitam di questi pazienti non sembra essere favorevole: prevalentemente condizionata dall'evoluzione della malattia neoplastica. Anche per questa cardiopatía, analogamente ai fluoropiridinici è in corso con la S.O.C. di Farmacologia Sperimentale uno studio farmacogenetico di cardiotossicità.

- **Continua la raccolta dati su pazienti con melanoma metastatico che vengono valutati ecocardiograficamente.** Le nostre attuali evidenze mostrano che l'interessamento cardiaco risulta significativamente meno frequente di quanto riportato in passato. 115 pazienti sono stati esaminati con ecg ed ecocardiogramma; di questi 4 (3.5 %) hanno mostrato interessamento cardiaco.

Le metastasi cardiache sono prevalentemente microscopiche e comunque nei nostri casi non hanno influenzato significativamente la funzione cardiaca.

- **È in atto uno studio prospettico clinico ed ecocardiografico per valutare la cardiotossicità della epiadriamicina nei pazienti anziani (> 65 anni).**

- 224 pazienti di età compresa fra 65 e 86 anni (mediana 69).

Di questi, quindici (6.7%) hanno mostrato disfunzione cardiaca post chemioterapia.

Tre pazienti erano ischemici; questo è stato considerato un fattore favorente indipendente.

Riteniamo quindi verosimile una cardiotossicità primaria in 12 casi. In 5 di questi pazienti la funzione di pompa (con trattamento farmacologico adeguato) si è successivamente normalizzata.

- **Studio radiotrattati sul mediastino:** prosegue il reclutamento a lungo termine (ecocardiografico, ergometrico, holter) nei pazienti trattati da oltre 8 anni con RT sul mediastino. In particolare con l'ecocardiogramma si controlla la funzione di pompa (FEVS), la situazione pericardica e valvolare. Con lo stress test l'eventuale danno coronarico e

la capacità funzionale oltre al comportamento della F.C. durante l'esercizio. L'aspetto ritmologico viene ulteriormente approfondito con l'analisi Holter. I dati preliminari confermano come già segnalato da altri autori, la tendenza alla tachicardia sinusale con frequenza cardiaca media elevata a riposo e da sforzo nei radiotrattati. Efficace risulta generalmente in questi pazienti il trattamento beta-bloccante nel controllare la tachicardia sinusale. Si valuterà in questi pazienti la fattibilità di impiego di nuovi inibitori di frequenza cardiaca (inibitori dei canali F).

PROGETTUALITÀ 2008

Aspetti clinico-diagnostici:

L'unità Operativa di Cardiologia è necessariamente imperniata sulla valutazione di tipo clinico dei pazienti afferenti all'Istituto ed in particolare sul monitoraggio dei potenziali rischi di cardiotoxicità da chemioterapia e nella valutazione dei pazienti oncologici chirurgici. Per la sua specificità si colloca in un settore peculiare di sviluppo della cardiologia tradizionale nei confronti della quale può offrire un apporto di grande selettività offrendo conoscenze specifiche, senza tuttavia rinunciare agli aspetti classici. L'incremento della popolazione anziana causa la presenza di comorbidità cardio-vascolare ed oncologica. Nel prossimo futuro l'alta percentuale di pazienti con le due patologie associate richiederanno il concorso terapeutico delle due figure professionali.

I pazienti oncologici inoltre hanno necessità cardio-vascolari peculiari, quali l'urgenza cardiologia relativa, non collegata alla situazione cardiaca di base ma alla necessità di un rapido trattamento oncologico. Numerosi sono inoltre i chemiotrattati "lungo sopravvivenza" o i guariti che richiedono il controllo della situazione cardiaca distanza dai pregressi trattamenti potenzialmente cardiotoxici.

Il Servizio di Cardiologia incentiva la diffusione e la conoscenza delle problematiche cardiovascolari

nei pazienti neoplastici sia ai medici oncologi ma in particolare alla vasta platea dei cardiologi clinici tradizionali. È prevedibile in futuro, una collaborazione sempre più stretta tra cardiologo ed oncologo e lo sviluppo di una figura professionale peculiare del "cardio-oncologo".

Nel 2009 la progettualità clinica si propone di ottimizzare la valutazione del paziente oncologico anziano, all'uopo è già in atto un progetto specifico per valutare il paziente ultrasessantacinquenne con neoplasia.

Inoltre specifica attenzione verrà posta ai pazienti oncologici in trattamento con nuovi chemioterapici.

La ricerca di iniziativa primariamente cardiologica proseguirà nel 2009 come sotto specificato:

- osservazione del rischio coronarico ed aritmico nei pazienti in trattamento con 5-FU
- studio a lungo termine degli aspetti cardiolesivi della radioterapia mediastinica
- risposta agli antitumorali somministrati localmente e sistematicamente nelle pericarditi neoplastiche
- ricerca e valutazione della cardiopatia tossica da antracicline (sottogruppo > 65 anni)
- ricerca sull'incidenza dell'interessamento cardiaco nei melanomi metastatici
- cardiomiopatia ipocinetica da antracicline
- progetto anziani con neoplasia

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

PAZIENTI NON RICOVERATI							
	TEE*	ecg	vis	eco	holter	treadmill	press.
Esterni	1	3.020	1.669	1.274	1.009	539	146
Ambulatoriali		631	484	472	33	30	
TOTALE ESTERNI		3.651	2.153	1.746	1.042	569	146
TOTALE DIPENDENTI		19	5	3			
TOT.DONAT. SANGUE		428	30	8	1		

PZ. RICOVERATI + DAY HOSPITAL							
		ecg	visita	eco	holter	treadmill	press.
Oncologia Medica		708	191	241	5	10	
Onc.Medica Aids		1.181	535	397	14	19	1
Chir.ricoveri e pre-ricoveri		1.421	297	151	12	11	
Gin. ricoveri e pre-ricoveri		613	101	16	3	5	
Anestesia		101	27	18	1	1	
Radioterapia		185	57	31	5	6	
Day-Hospital		524	266	334	10	18	
TOTALE INTERNI		4.733	1.474	1.188	50	70	1
TOTALE X ESAME	1	8.831	3.662	2.945	1.093	639	147

TOTALE ANNO 2008: 17.318 prestazioni

Farmacia

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. L. Lazzarini

Dirigenti Farmacisti:

Dr. P. Baldo, Dr.ssa B. Ros

Borsiste:

Dr.ssa S. Cecco, Dr.ssa E. Giacomini

La S.O.C. di Farmacia ha svolto attività di distribuzione di farmaci, dispositivi e diagnostici ad uso interno movimentando valori per il 2008 di 23,12 milioni di euro. L'attività relativa al Prontuario Terapeutico Ospedaliero è continuata nell'ambito della Commissione per il P.O. di Area Vasta, la cui attività è finalizzata a politiche farmaceutiche omogenee sul Territorio.

Continua l'attività nel Comitato Etico Indipendente dell'Istituto e nel Comitato Interno per la Revisione dei Protocolli, oltre a quella in altre Commissioni (controllo delle infezioni, piaghe da decubito, ospedale senza dolore, buon uso del sangue). Partecipazione al Gruppo per la Ricerca Clinico Terapeutica.

La distribuzione di farmaci alla dimissione ospedaliera e sul territorio è stata implementata istituendo uno sportello con presenza giornaliera su 8h/5gg, in collaborazione con l'A.S.S. 6, implementando il valore del materiale distribuito (soprattutto di fascia A) grazie alla collaborazione con Medici di base e ospedalieri, per il controllo della spesa farmaceutica e la farmacovigilanza sul territorio. Il valore distribuito è stato di € 490.186 per un risparmio valutabile in € 441.167 a favore delle ASSL regionali. La distribuzione di farmaci ad esclusiva distribuzione ospedaliera e per le terapie antivirali è stato di € 5.364.000.

L'attività di farmacovigilanza interna è stata estesa organizzando incontri scientifici e corsi ECM rivolti ai colleghi operanti sul territorio, in collaborazione con l'Ordine Professionale dei Farmacisti di Pordenone, per favorire la diffusione e l'impiego di metodi di informazione indipendente sui farmaci. A tale scopo è continuata l'attività di collaborazione con il Centro per l'Informazione sul Farmaco di Area Vasta, con sede presso l'unità.

La produzione galenica, consistente prevalentemente nell'attività di Farmacia Clinica (preparazione di dosi personalizzate di farmaci antiblastici e correlati, 7° anno di attività) è consistita nell'allestimento di 37.148 dosi unitarie (destinate a 2609 pazienti. I dati di produzione sono comprensivi dell'attività svolta a favore dell'AOSMda di Pordenone (che costituisce il 30% dell'attività dell'Unità Farmaci Antiblastici).

Attività correlate con la produzione galenica sono state:

- gestione di Farmaci sperimentali (55 protocolli sperimentali e 5 compassionevoli per CRO e 7 per AOSMda); dedicata una borsa su fondi di ricerca ed una in collaborazione con la S.O.C. Oncologia Medica C;
- formazione dei tecnici di laboratorio (2 corsi ECM);
- continua la partecipazione al progetto di spin-off con gruppo di lavoro "Giovani industriali" di Confindustria-Pn per l'automazione nella produzione di soluzioni medicate

Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale Terapia del Dolore e Cure Palliative

Personale clinico-scientifico



Dirigente Medico Responsabile: Dr. R. Bortolussi

Nell'anno 2008 le prestazioni della Struttura Operativa hanno visto un notevole incremento, in particolare per quanto riguarda quelle rivolte ai pazienti ambulatoriali o afferenti in day-hospital. L'aumento delle giornate di ambulatorio dedicato e una migliore collaborazione con tutti i reparti dell'Istituto hanno giustificato questa performance. Si è riscontrata una contrazione delle prestazioni strumentali, che non incrina il risultato operativo complessivo, in quanto riservate ai pazienti che non rispondono in maniera soddisfacente alla terapia farmacologia per os. La collaborazione con la dirigente psicologa della S.O.S. di psicooncologia si è mantenuta per tutte le situazioni con presenza di sintomatologia dolorosa e a rischio di "disagio". Nell'ultima parte dell'anno è stata realizzata la bozza di protocollo operativo per l'avvio dell'assistenza domiciliare di cure palliative, che vedrà nel 2009 la gestione dei casi complessi in collaborazione con i distretti sanitari ovest e in parte nord della A.S.S. n°6.

In assenza del medico responsabile della Struttura Operativa, la continuità delle prestazioni è stata assicurata come nel passato dai medici della Struttura Operativa Complessa di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

	2007	2008
<i>Terapia antalgica e cure palliative</i>		
Prestazioni (totale)	734	1.062
Prestazioni ambulatoriali e Day Hospital	364	620
Prestazioni degenti	370	442
Prestazioni strumentali	112	68

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Bortolussi R, Martellotta F, Fabiani F, Matovic M, Tirelli U, De Cicco M. Trattamento di una sindrome da astinenza da fentanile TTS mediante rotazione degli oppioidi. La Rivista Italiana di Cure Palliative 2008; 3:56-59.

Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale

Psicologia Oncologica

Dr.ssa M.A. Annunziata

La psiconcologia si pone come disciplina specifica “di collegamento” tra l’area oncologica e quella psicologica nell’approccio al paziente con cancro, alla sua famiglia e all’equipe curante.

L’intervento psicologico–clinico ha l’obiettivo di aiutare la persona a:

- Contenere e ridurre, attraverso l’individuazione di modalità comportamentali più funzionali e positive, i principali problemi emotivi legati a malattia e trattamenti (ansia, depressione), e favorire l’adattamento alla nuova situazione di vita in tutti gli stadi della malattia.
- Affrontare l’incertezza del futuro.
- Integrare la malattia nella propria esperienza di vita e trovare un significato a ciò che è successo.
- Stabilire una comunicazione più aperta con familiari e staff curante.
- Migliorare la Qualità di Vita e favorire l’empowerment.

Attività Clinica:

- Consulenze psicologiche individuali con pazienti (adulti e adolescenti) e familiari – in degenza, ambulatorio o DH – su segnalazione del personale sanitario e/o richiesta dell’Utente.

Colloqui con pazienti interni	388
-------------------------------	-----

- Consulenze all’equipe sui casi segnalati.
- Colloqui psicologici clinici/Psicoterapia individuale e familiare (Utenti esterni).
- Le prestazioni sono erogate in base alle disposizioni previste dal Servizio Sanitario Nazionale.

Colloqui con pazienti esterni	355
-------------------------------	-----

- Gruppi di sostegno per donne operate alla mammella presso A.N.D.O.S. (Associazione Nazionale Donne Operate al Seno), Comitato di Pordenone, in orario di servizio.

Attività di Formazione

L’attenzione è rivolta al mondo soggettivo di pazienti e operatori sanitari e si focalizza su aspetti comunicativi e relazionali in quanto “luogo” dell’espressione emotiva. Sulla base di queste considerazioni, la formazione alla comunicazione e alla relazione attribuisce un valore umanizzante alle cure e al contesto sanitario. Regolarmente, ogni anno vengono realizzati più corsi per il personale medico e infermieristico.

Inoltre, un'attività di Formazione è rivolta ai laureati in Psicologia che svolgono un tirocinio post-lauream o di specializzazione e agli psicologi ricercatori.

Attività di Ricerca.

L'attività di Ricerca è orientata principalmente alla valutazione delle ricadute psicosociali del cancro sulla qualità di vita dei pazienti nelle diverse fasi della malattia.

Nel 2008

Raccolta dati per la validazione della Piper Cancer Fatigue Scale. È stata conclusa in gennaio 2009 e si sta procedendo con l'analisi dei dati.

Validazione del Needs Evaluation Questionnaire (NEQ), in press su Psycho-Oncology.

Costruzione di Questionari e avvio indagine per la valutazione della soddisfazione di adolescenti e loro familiari rispetto alla degenza in Area Giovani.

Raccolta dati sull'impatto psicologico del test genetico.

Dr.ssa P. Zotti

Attività svolta

- È stata svolta attività clinica, di valutazione, di supporto psicologico e psicoterapia, rivolta ai malati, ai familiari, al personale sanitario, ai volontari dell'assistenza, agli operatori sociali dell'ospedale e del territorio.
- Attività in qualità di membro del gruppo di lavoro Aziendale per il progetto 'Ospedale senza Dolore'.
- Interventi psicologici specialistici come membro della équipe multidisciplinare del Comitato O.R.L.-CRO. e della Associazione Laringectomizzati PN.
- Coordinamento del "Gruppo di Psicologia" dell'Istituto.
- Attività di tutor di tirocinanti delle facoltà di Psicologia e supervisione di studenti in fase di specializzazione e dottorato di ricerca.
- Responsabile (o co/R) aziendale dei progetti di ricerca :
- Valutazione prospettica della qualità di vita in pazienti affetti da cancro del retto localmente avanzato, sottoposti a radio-chemioterapia neoadiuvante e chirurgia nell'ambito del trial di fase 3 Interact-Leader.
- Trattamenti per tumore capo-collo. Analisi della qualità di vita e stato psicologico in pazienti con tumore alla laringe
- Indagine sugli effetti neuropsicologici della terapia radiante in soggetti adulti con tumore cerebrale.

Attività del Dipartimento di Oncologia Molecolare e di Ricerca Traslazionale



Foto 1: Analisi di frammenti al sequenziatore

Foto 2: Stabularium

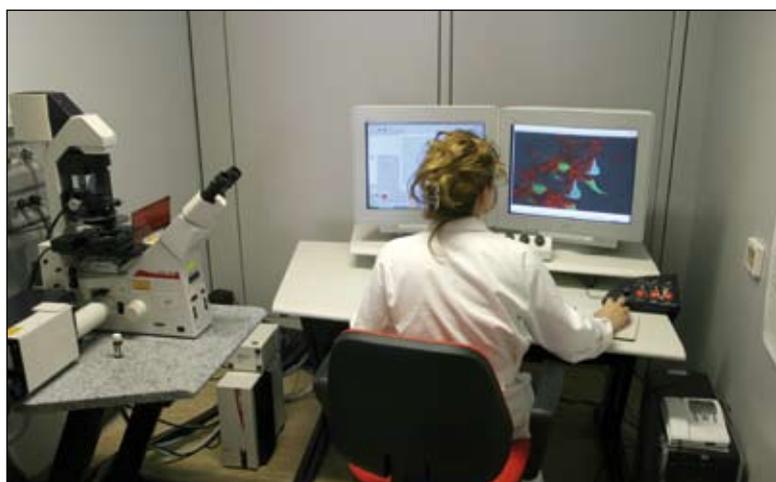
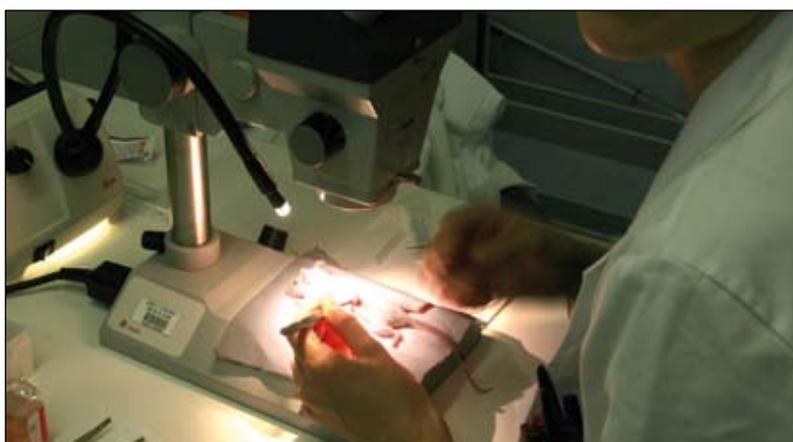
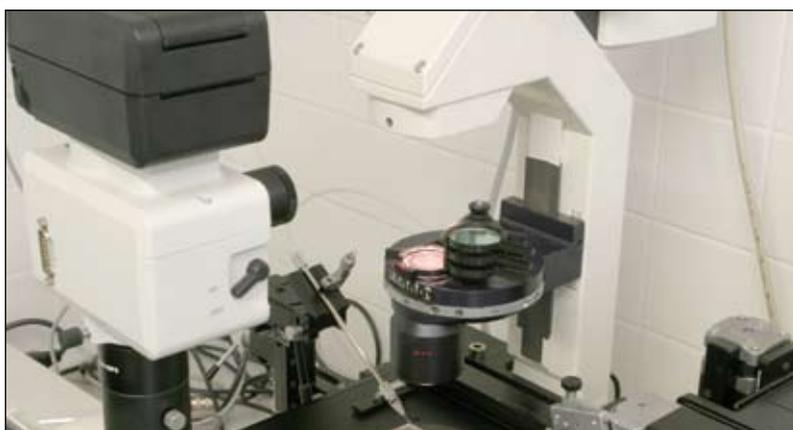


Foto 3: Microscopio confocale

Foto 4: Microiniettore

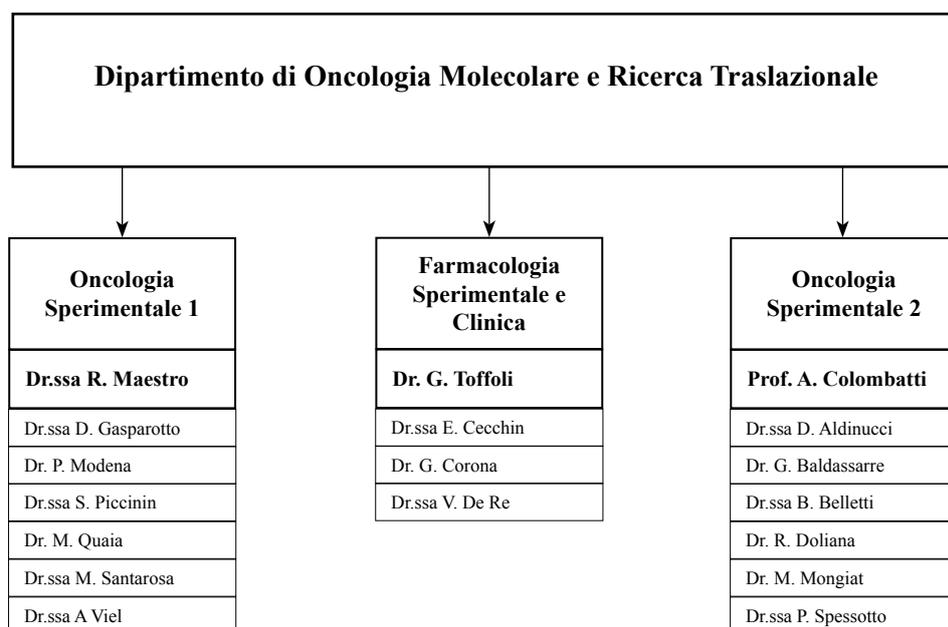


FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

La *mission* del Dipartimento di Ricerca Preclinica ed Epidemiologica è la ricerca dei meccanismi di formazione dei tumori, della loro progressione e metastatizzazione, con particolare riferimento alla medicina traslazionale.

Il Dipartimento si sviluppa su 1.200 mq di laboratori, comprese le core facility come attrezzature per piccoli animali, un sequenziatore per DNA, un microscopio confocale, uno spettrometro di massa, un FACS cell sorter, un analizzatore 2-D gel a fluorescenza, elettroforesi, ultracentrifughe, beta-counter, e analizzatore di microarray.

Le differenti Strutture Operative che ne fanno parte svolgono attività di ricerca su: meccanismi molecolari e cellulari della trasformazione e progressione neoplastica; tumori ereditari; agenti infettivi e loro associazione con lo sviluppo di tumori; oncogenomica funzionale; proliferazione ed invasione delle cellule tumorali; morfologia funzionale e struttura-funzione della matrice extracellulare; proteomica tumorale; cellule staminali mesenchimali; correlazioni genotipo-fenotipo nella farmacocinetica/farmacodinamica dei farmaci antitumorali.



Oncologia Sperimentale 1

Personale clinico-scientifico


Direttore:
Dr.ssa R. Maestro
Dirigenti:

 Dr.ssa D. Gasparotto, Dr. P. Modena,
 Dr.ssa S. Piccinin, Dr. M. Quaia, Dr.ssa
 M. Santarosa, Dr.ssa A. Viel

Borsisti:

 Dr.ssa A. Caragnano, Dr. R. Colladel, Dr.
 E. Cupelli, Dr.ssa A. Grizzo, Dr.ssa C.
 Pastrello, Dr.ssa E. Pin, Dr.ssa S. Sessa

Dottorandi:

E. Tonin

Testisti:

E. Rossi Mel

La S.O.C. di Oncologia Sperimentale 1 focalizza le proprie attività di ricerca sulla definizione dei meccanismi molecolari e cellulari che stanno alla base dello sviluppo e progressione delle neoplasie, con il duplice scopo di contribuire alla conoscenza dei processi che sottendono allo sviluppo della malattia neoplastica ed individuare nuovi elementi di impatto diagnostico-prognostico e terapeutico.

Costituiscono, in particolare, argomenti di interesse primario per la S.O.C. Oncologia Sperimentale 1:

- i fenomeni genetici ed epigenetici che sottendono alla trasformazione e progressione tumorale, con particolare attenzione ai fenomeni di resistenza ad apoptosi e senescenza associate ad attivazione oncogenica;
- le basi genetiche della predisposizione eredo-familiare allo sviluppo di neoplasie;
- l'individuazione di nuovi bersagli terapeutici per target therapy e la validazione di indicatori di sensibilità/resistenza a target therapy già introdotte nella clinica.

Infine, la S.O.C. costituisce struttura di riferimento per l'attività di diagnostica molecolare di forme tumorali a base ereditaria.

Il processo di trasformazione neoplastica è la risultante di una serie complessa di eventi che implicano una disarmonica attivazione di geni deputati al controllo di proliferazione, differenziamento, senescenza e morte cellulare. L'individuazione di questi geni e dei meccanismi che sottendono alla loro capacità di promuovere il fenomeno di trasformazione neoplastica costituisce la premessa per lo sviluppo di nuovi e più efficaci approcci terapeutici.

L'attivazione di oncogeni e l'inattivazione di oncosoppressori rappresentano, in particolare, un evento cruciale nello sviluppo di un tumore. Tuttavia, una naturale barriera alla progressione neoplastica è rappresentata dall'intrinseca capacità di forme oncogeniche attivate di scatenare fenomeni di apoptosi e senescenza precoce che possono venire bypassati solo dalla contemporanea espressione di oncogeni ad azione antagonistica. I geni che conferiscono resistenza ad apoptosi e senescenza oncogene-indotte costituiscono quindi il complemento necessario perchè l'effetto trasformante degli eventi oncogenetici

primari possa estrinsecarsi. Essi inoltre rappresentano ideali bersagli terapeutici in quanto la loro inattivazione consentirebbe il ripristino delle intrinseche capacità di autoelisione della cellula trasformata.

Tra i geni identificati dal nostro laboratorio in grado di bypassare apoptosi e senescenza vi sono i geni della famiglia Twist, Twist 1 e Twist 2. Nel corso del 2008 proseguito i nostri studi di definizione del ruolo di twist nella cancerogenesi umana ed abbiamo appurato che i geni Twist sono iperespressi in oltre il 60% di sarcomi di vario istotipo, ove sembrano svolgere un ruolo antagonistico nei riguardi del pathway di p53. Infatti Twist sostituisce l'inattivazione di p53 esercitata da MDM2 in un modello sperimentale di trasformazione neoplastica di fibroblasti primari umani ed, in vivo, l'iperpressione di Twist è mutualmente esclusiva rispetto all'iperpressione di MDM2.

Abbiamo quindi verificato che lo spegnimento del gene in linee cellulari naturalmente iperespressi Twist causa l'innalzamento dei livelli di p53 e di conseguenza la riattivazione del checkpoint associati a p53. Quest'effetto sembra da attribuirsi ad un effetto diretto di Twist sulla capacità di p53 di tetramerizzare, fenomeno necessario perchè p53 possa esercitare il suo ruolo di regolatore trascrizionale. Queste osservazioni suggeriscono quindi che Twist possa essere un nuovo bersaglio terapeutico per la cura dei sarcomi (Piccinin et al., in preparazione).

In collaborazione con il Prof Alain Puisieux dell'Università di Lione abbiamo quindi raccolto evidenze che indicano che i geni Twist giocano un ruolo chiave in un particolare fenomeno associato alla disseminazione metastatica dei carcinomi, la transizione epiteliomesenchimale. In particolare lo studio, pubblicato su *Cancer Cell* (Ansieau et al., 2008), ha dimostrato che transizione epiteliomesenchimale e bypass di senescenza ed apoptosi indotte da Twist sono due fenomeni intimamente connessi. Infatti, in modelli sperimentali di trasformazione neoplastica indotta da oncogeni si osservava che il bypass dei fenomeni di apoptosi e senescenza oncogene-indotte si associava in maniera statisticamente significativa all'attivazione spontanea di Twist e, in parallelo, all'acquisizione di fenotipo mesenchimale. Questo studio quindi indica per la prima volta che acquisizione di fenotipo metastatico e processo di trasformazione neoplastica non sono due fenomeni consequenziali, ma possono essere entrambi la risultante di uno specifico pathway di trasformazione.

In collaborazione con il Dr. C. Doglioni dell'Istituto San Raffaele di Milano abbiamo quindi chiarito il ruolo dell'attivazione dell'oncogene CDC25A nella genesi dei tumori della mammella. Abbiamo infatti evidenziato che, similmente a quanto avevamo riportato per l'oncogene Ras (Di Micco et al., 2006) l'attivazione di CDC25A in cellule primarie di mammella induce replicazione non controllata del DNA. Questa si associa a un'iniziale attivazione del DNA damage response che tuttavia viene rapidamente bypassato per l'emergenza di cloni resistenti. Lo studio, pubblicato su *International Journal of Cancer* (Cangi et al., 2008) ha evidenziato quindi che la trasformazione neoplastica di cellule di mammella che proceda attraverso l'attivazione di CDC25A si associa a instabilità genetica, un fenomeno che tipicamente predispone all'emergenza di resistenza ai trattamenti chemioterapici.

Sempre nell'ambito della definizione delle basi molecolari della trasformazione neoplastica, un modello fondamentale è rappresentato dai soggetti con predisposizione ereditaria allo sviluppo di neoplasie. In questo contesto, la nostra attenzione si focalizza in particolare sulle neoplasie ereditarie del colon-retto associate a FAP, MAP e HNPCC (APC, MUTYH e geni del "mismatch repair, MMR" MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) e sulle neoplasie familiari di mammella e ovaio (BRCA1 e BRCA2). Gli studi hanno in parte lo scopo di fornire degli strumenti utili alla valutazione del rischio genetico di cancro e parallelamente di identificare e caratterizzare marcatori molecolari dei tumori ereditari. Parte di queste attività ha valenza interdisciplinare e si concretizza nell'attività del "Gruppo Diagnostica Predittiva e Counselling Genetico", coordinatore A. Viel (vedi relazione). Nell'ambito delle ricerche miranti ad indagare le relazioni genotipo/fenotipo, è stato concluso uno studio caso-controllo per definire la prevalenza di mutazioni MUTYH nella popolazione italiana e stimare il rischio di cancro coloretale nei carrier monoallelici. I risultati, che evidenziavano

una esigua differenza di frequenza tra casi e controlli, sono stati combinati in una meta-analisi con gli studi su altre popolazioni, producendo una stima del rischio lievemente aumentata ma ancora non significativa (OR=1.11; 95% CI=0.90; 1.36). I risultati di questo studio sono stati pubblicati sulla rivista *Cancer Letter* (Avezzù et al, 2008).

Parallelamente abbiamo condotto uno studio in collaborazione con il Prof Pucciarelli dell'Università di Padova e pubblicato su *International Journal of Colorectal Disease*. In questo studio la valutazione dell'instabilità dei microsatelliti (fenotipo MSI-H) in una casistica di pazienti con cancro coloretale ha fornito degli elementi per ottimizzare le indicazioni al test MSI nei pazienti con sospetto di HNPCC (Urso et al, 2008).

È inoltre proseguito il processo di raccolta e valutazione delle mutazioni di incerto significato in tutti i geni di nostro interesse. Nel caso dei geni MMR abbiamo adottato una valutazione integrata di numerosi parametri tra cui i dati clinico-familiari, la cosegregazione con la malattia, la presenza di marcatori molecolari (MSI, IHC, LOH), la predizione in silico, l'alterazione dello splicing e dell'espressione allelica, la presenza della variante in soggetti sani. L'approccio ha consentito di inquadrare 42 diverse varianti in tre categorie: probabilmente patogenetica, probabilmente non patogenetica, intermedia.

Altro aspetto che indagiamo riguarda i pathways molecolari coinvolti nel processo di trasformazione dei tumori a base ereditaria. È proseguita quindi la valutazione delle mutazioni somatiche che portano all'inattivazione funzionale completa di un gene MMR. Il meccanismo molecolare del second hit è stato quindi indagato in 66 tumori con mutazione MMR, puntiforme o ampia delezione, evidenziando perdita di eterozigosi (LOH) con omozigosi dell'allele mutato nel 75% dei casi. L'analisi di sequenze microsatelliti fiancheggianti ha permesso di definire l'estensione della LOH suggerendo un processo ricombinativo coinvolgente una regione cromosomica centrata sul gene mutato e di ampiezza variabile, ma per lo più limitata allo stesso braccio cromosomico. I dati sulla metilazione del promotore MLH1 confermerebbero invece lo scarso ruolo di questo meccanismo di inattivazione nei casi ereditari.

È stato infine intrapreso uno studio sul mosaicismismo somatico, individuando una paziente mosaico per mutazione MLH1 (Pastrello et al., sottomesso).

La conoscenza delle basi genetiche della trasformazione neoplastica offre importanti spunti per lo sviluppo di nuovi e più efficaci approcci terapeutici. In particolare, è noto da tempo i geni che controllano l'apoptosi svolgono un ruolo importante nel determinare l'efficacia dei trattamenti antitumorali, ma un numero crescente di evidenze suggerisce che anche la senescenza possa giocare un ruolo chiave in questi contesti. Tuttavia, ancora poco chiaro è il ruolo del background genetico del soggetto e del tumore nella penetranza relativa di questi due fenotipi. Al fine di indagare le basi molecolari della sensibilità e resistenza alle terapie convenzionali in soggetti portatori di mutazioni del gene BRCA1 abbiamo quindi generato una serie di modelli di carcinoma mammario difettivi appunto per l'espressione di BRCA1. Abbiamo quindi osservato che cellule silenziate per BRCA1 sono maggiormente sensibili, rispetto alla controparte non silenziata, a farmaci che inducono la formazione di interstrand crosslinks (ICL) quali cisplatino o mitomicina-c. La maggior sensibilità agli ICLs di queste cellule è associata ad ridotta capacità di processamento del danno che si associa ad una maggior propensione ad andare incontro a senescenza; viceversa, non si osserva risposta differenziale per quanto attiene la risposta apoptotica. Questo studio suggerisce pertanto una rivisitazione del potere terapeutico dei composti del platino in neoplasie associate a mutazione di BRCA1 e stimola lo sviluppo di sistemi di imaging per il monitoraggio in vivo della risposta senescente (Santarosa et al., sottomesso).

Sempre al fine di chiarire il ruolo del background genetico tumorale nella risposta alle terapie, con particolare riferimento alle terapie molecolari mirate, continuano gli studi sul ruolo delle mutazioni di KIT/PDFGRA nella determinazione della risposta dei sarcomi GIST ad inibitori molecolari quali Imatinib. Nell'ambito di questo studio abbiamo realizzato che esisteva un numero consistente di casi che si presentavano alla diagnosi con malattia multifocale (2-3 lesioni distanti tra loro). Tale presentazione veniva interpretata dal clinico come sintomatica di una diffusione metastatica della neoplasia. Tuttavia, non esistevano

evidenze sperimentali che queste lesioni multiple fossero effettivamente clonalmente relate. Al fine di far luce su questo aspetto che ha importanti conseguenze cliniche (i soggetti con presentazione metastatica possono essere indirizzati al trattamento con Imatinib, mentre i soggetti con neoplasia locale vengono solo trattati chirurgicamente). Mediante l'analisi dello stato mutazionale di KIT e PDGFRA e l'analisi di sbilanciamento allelico abbiamo potuto verificare che una frazione consistente di casi classificati dal clinico come tumori metastatici risultano in realtà corrispondere a tumori primari multipli. Quest'osservazione implica che il fenomeno della molteplicità tumorale, pressochè sconosciuto nell'ambito dei GIST dell'adulto, debba essere una variabile considerata nella stadiazione dei pazienti e che, nel caso di presentazioni multifocali, sia renda opportuna la valutazione mutazionale delle varie sedi tumorali per poter pervenire ad uno schema terapeutico adeguato. I risultati di questo studio sono stati pubblicati sulla rivista *Clinical Cancer Research* (Gasparotto et al., 2008).

Tecnologie/apparecchiature:

Tecnologie: Genetic screens in cellule di Mammifero; Two-hybrid screens; Chromatin immunoprecipitation; Espressione ectopica di proteine mediante transfezione ed infezione retro-, lenti- ed adeno-virale; RNA interference; Gene targeting; Topi transgenici; Analisi mutazionale per DHPLC, sequenziamento, MLPA; Analisi di frammenti (CA-repeats).

Apparecchiature: Estrattore automatico DNA/RNA, Sequenziatore automatico multicapillare per l'analisi di sequenza e frammenti DNA su larga scala, DHPLC, HPLC, Pyrosequencing, 2 workstation per l'automazione di procedure di biologia molecolare e high throughput screenings, Citofluorimetro e Cell Sorter per isolamento ed analisi popolazioni cellulari, Analizzatore di immagini, Microscopio a Fluorescenza con tecnologia time-lapse.

Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Cangì MG., Piccinin S., Pecciarini L., Talarico A., Dal Cin E., Grassi S., Grizzo A., Maestro R., Doglioni C. Constitutive overexpression of CDC25A in primary human mammary epithelial cells results in both defective DNA damage response and chromosomal breaks at fragile sites. *Int J Cancer* 2008, 123 (6):1466-1471
- Urso E., Pucciarelli S., Agostini M., Maretto I., Mescoli C., Bertorelle R., Viel A., Ruggè M., Nitti D. Proximal colon cancer in patients aged 51-60 years of age should be tested for microsatellites instability. A comment on the Revised Bethesda Guidelines. *Int J Colorectal Dis* 2008, 23(8):801-6
- Avezzù A., Agostini M., Pucciarelli S., Lise M., Urso E.D., Mammi I., Maretto I., Enzo M.V., Pastrello C., Lise M., Nitti D., Viel A. The role of MYH gene in genetic predisposition to colorectal cancer: another piece of the puzzle. *Cancer Letters* 2008, 268 (2): 308-313
- Ansieau S., Bastid J., Doreau A., Morel A.P, Bouchet B.P., Thomas C., Fauvet F., Puisieux I., Doglioni C., Piccinin S., Maestro R., Voeltzel T., Selmi A., Valsesia-Wittmann S., Caron de Fromentel C., Puisieux A. Induction of EMT by Twist proteins as a collateral effect of tumor promoting inactivation of premature senescence. *Cancer Cell* 2008, 14 (1):79-89
- Gasparotto D., Rossi S., Bearzi I., Doglioni C., Marzotto A., Hornick JL., Grizzo A., Sartor C., Mandolesi A., Sciot R., Debiec-Rychter M., Dei Tos AP., Maestro R. Multiple primary sporadic gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the adult: an underestimated entity. *Clin Can Res* 2008;14(18)

Oncologia Sperimentale 2

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Prof. A. Colombatti

Dirigente Medico:

Dr. G. Baldassarre

Dirigente Biologo:

Dr.ssa D. Aldinucci, Dr.ssa B. Belletti,
Dr. R. Doliana, Dr. M. Mongiat, Dr.ssa
P. Spessotto

Contrattisti e Borsisti:

Dr.ssa S. Cattaruzza,
Dr.ssa M. Schiappacassi

Specializzandi:

Dr.ssa E. Pivetta

Dottorandi:

Dr.ssa E. Andreuzzi, Dr.ssa S. Berton,
Dr.ssa L. Cattaruzza, Dr.ssa C. Danussi,
Dr. G. Ligresti, Dr.ssa F. Lovat, Dr.
S. Marastoni, Dr. P.A. Nicolosi, Dr.ssa
I. Pellizzari, Dr.ssa A. Petrucco, Dr.ssa
M. Scapolan, Dr.ssa E. Sciro, Dr.ssa
A. Silvestri

Convenzionati:

Prof. R. Perris

La S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2 svolge programmi di ricerca di base ed applicata. Le aree funzionali nelle quali la S.O.C. è articolata sono le seguenti:

- 1) Biologia e patologia cellulare e molecolare: studio dei fenomeni di migrazione cellulare, della struttura e dei meccanismi con cui i componenti della matrice extracellulare (ECM) ed i recettori di membrana interagiscono. Lo scopo è di ottenere informazioni di base che servano a chiarire fenomeni di migrazione delle cellule neoplastiche, la formazione di metastasi e lo sviluppo dei neovasi.
- 2) Modelli neoplastici e preneoplastici umani: lo scopo è di identificare marcatori di proliferazione, malignità e di comportamento biologico con valenza diagnostico-prognostica, focalizzando la nostra attenzione in particolare sui sarcomi.
- 3) Tecnologie cellulari ed applicazioni innovative: valutazione dell'applicabilità di approcci tecnologici che misurano vari aspetti del comportamento biologico delle cellule neoplastiche con lo scopo di utilizzare le informazioni ricavate in senso prognostico.

Analisi di topi knock-out per le EMILINs (R. Doliana)

Le analisi sul modello E1-KO hanno dimostrato una significativa alterazione del sistema vascolare linfatico. Tali alterazioni sembrano dipendere dall'assenza di EMILIN1 a livello dell'apparato fibrillare elastico che avvolge i vasi linfatici. Per escludere il possibile effetto di alterazioni in altri organi sul fenotipo osservato nel sistema linfatico dei topi KO,

costrutti di EMILIN1 sotto il controllo del promotore di un gene attivato specificamente nel sistema linfatico, il VEGFR3, sono stati ottenuti per produrre topi transgenici. Sono state così prodotte alcune linee.

Struttura e funzione del dominio gC1q (R. Doliana)

Il dominio C-terminale delle EMILINs è di tipo gC1q, un modulo globulare trimero presente in diverse classi di proteine. Dati di NMR ottenuti in collaborazione con un gruppo dell'Università di Udine mostrano che nell'EMILIN1 il gC1q presenta una struttura particolare, con una regione destrutturata esposta all'apex del globulo e che è responsabile dell'interazione con l'integrina $\alpha 4\beta 1$ tramite uno specifico residuo glutammico. La stessa regione è responsabile dell'interazione con l'integrina $\alpha 4\beta 1$, un'integrina chiave per la genesi e la maturazione del sistema linfatico. Mutanti dell'EMILIN1 per il residuo glutammico coinvolto nell'interazione con le integrine trasfettati in cellule aderenti SKLMS1 mostrano un'alterata deposizione di EMILIN1 rispetto al WT, indicando un effetto dominante-negativo di tale mutante sul corretto assemblaggio delle fibrille. Tale mutante è stato inoltre utilizzato per la produzione di linee transgeniche.

Studio della funzione di EMILIN2 (M. Mongiat)

Oltre a confermare l'attività pro-apoptotica di EMILIN2 su diverse linee cellulari in combinazione con TRAIL, gli studi successivi sono stati incentrati nell'identificazione della regione responsabile di questi effetti tramite l'analisi di frammenti di delezione. Sono inoltre state identificate le proteasi coinvolte nella liberazione di frammenti di questa molecola che potrebbero dare un contributo importante nella regolazione della vitalità cellulare durante la progressione tumorale. Oltre agli studi in vitro l'attività anti-tumorale di EMILIN2 è stata verificata in vivo con l'ausilio di topi nudi. Una significativa inibizione della crescita tumorale è stata osservata trattando i tumori sia con la proteina intera che con il frammento attivo identificato. Una inibizione ancora più significativa è stata osservata infettando cellule tumorali esprimenti luciferina con un sistema adenovirale inducibile. La crescita tumorale è stata in questo caso monitorata nel tempo con l'ausilio dell' In vivo Imaging. Questi risultati preliminari incoraggiano ad un possibile utilizzo di questa molecola in trials clinici.

Studio della funzione di MULTIMERIN2 (M. Mongiat)

MULTIMERIN2 (MMRN2) è una glicoproteina appartenente alla famiglia delle EMILINs specificamente espressa a livello dei vasi sanguigni. Risultati preliminari indicano che MMRN2 non influenza la vitalità e la proliferazione di cellule endoteliali ma induce una significativa inibizione della motilità di queste cellule sia in migrazione verso uno stimolo di VEGF che in esperimenti di aptotassi. L'espressione esogena di MMRN2 inibisce significativamente la crescita tumorale in vivo non agendo direttamente sulla sopravvivenza e/o proliferazione delle cellule tumorali, come testimoniano esperimenti di TUNEL assay ed MTT effettuati in vitro, ma probabilmente agendo sulla neoformazione di vasi. Dal momento che le cellule esprimenti MMRN2 non hanno dato origine a nessun tumore in vivo, gli esperimenti successivi saranno effettuati con l'iniezione di virus direttamente nella massa tumorale del diametro di circa 5 mm, in modo tale da poter poi analizzare l'efficienza di formazione dei vasi anche in questi tumori.

Controllo della proliferazione e motilità cellulare. (G. Baldassarre e B. Belletti)

La proteina CKI p27 è in grado di inibire sia la proliferazione quando localizzata nel nucleo dove inibisce l'attività dei complessi ciclina/CDK e la migrazione ECM-mediata se localizzata nel citoplasma, inibendo l'attività proteina destabilizzante i microtubuli (MT) stathmin (Cancer Cell 7: 51-63, 2005). Abbiamo dimostrato che l'aumento di espressione e/o funzione della proteina stathmin stimola la motilità cellulare in vitro ed in vivo e

correla con il fenotipo metastatico in sarcomi umani (Mol Biol Cell, 19, 2000-10, 2008). Inoltre abbiamo generato un modello murino in cui sia il gene *cdkn1b* (codificante per p27) che quello *stmn1* (codificante per stathmin) sono stati meleti. Da questi topi doppi knock out (DKO) abbiamo quindi generato fibroblasti murini embrionari per valutare in vivo ed in vitro il significato dell'interazione p27/stathmin nel controllo della proliferazione, migrazione e trasformazione cellulare. Utilizzando liquidi di drenaggio da pazienti operate per carcinoma mammario abbiamo dimostrato che questi sono in grado di stimolare sia la proliferazione che la motilità cellulare, un effetto che è revertito dal trattamento delle donne con radioterapia intraoperatoria (Clin. Canc. Res. 4: 1325-32, 2008).

Terapia genica utilizzando vettori adenovirali. (G. Baldassarre)

Abbiamo messo a punto un sistema adenovirale e lentivirale per il "delivery" di p27 in organismi viventi per un tentativo di terapia genica atta ad inibire la crescita e la metastatizzazione cellulare. Inoltre abbiamo generato vettori adeno- e lenti-virali per il silenziamento di stathmin in vitro ed in vivo. Utilizzando un modello di glioblastomi umani abbiamo dimostrato che p27 è in grado di inibire efficientemente la crescita e l'invasione delle cellule tumorali sia in vitro che in vivo. Inoltre, l'overespressione di p27 nei glioblastoma in vivo è in grado di inibire la neoangiogenesi tumorale (Mol. Canc. Ther. 7, 1164-75, 2008). Inoltre abbiamo dimostrato che il silenziamento di stathmin in cellule endoteliali e di sarcoma inibisce la loro capacità di migrazione ed invasione (Mol. Canc. Ther. 7, 1164-75, 2008; Clin. Canc. Res. 4: 1325-32, 2008). Studi sono in corso per valutare se il silenziamento di stathmin potenzia l'azione di farmaci che agiscono sull'apparato microtubulare come i taxani utilizzando come modello cellule di carcinoma ovarico e della testa e del collo.

Studio del ruolo del microambiente nella progressione tumorale (P. Spessotto).

Sono stati utilizzati sia modelli in vivo che in vitro per lo studio della funzione della ECM nel microambiente tumorale, focalizzata in particolare su due componenti, l'EMILIN1 e l'acido ialuronico (HA)

1) EMILIN1. La regolazione svolta da questa proteina nello sviluppo di tumori indotti da carcinogeni chimici è stata indagata utilizzando topi KO per il gene dell'EMILIN1, che in uno studio pubblicato hanno fatto emergere un suo ruolo importante nella struttura dei vasi linfatici (Danussi et al.). I vasi linfatici costituiscono una via preferenziale di disseminazione per svariati tipi di tumore. Abbiamo dimostrato che l'assenza di EMILIN1 rende le cellule endoteliali linfatiche più permissive all'intravasazione ed extravasazione in vitro di cellule neoplastiche e che la presenza di EMILIN1 può essere determinante nel limitare la crescita tumorale. Inoltre, i tumori sviluppatasi nei topi KO, oltre ad essere più numerosi e di dimensioni maggiori, presentano una densità di vasi linfatici intratumorali più elevata rispetto ai tumori di topi WT.

2) HA. L'effetto dell'HA è rivolto alla funzionalità degli osteoclasti che in sede di metastasi ossea sono le cellule chiave della degradazione. Lo studio, condotto prevalentemente in vitro, ha già consentito la messa a punto del metodo e del suo miglioramento per ottenere osteoclasti da sangue periferico e la possibilità di individuare precursori di natura monocitica in grado di differenziare in osteoclasti. L'HA, interagendo con il CD44 presente sulla superficie degli osteoclasti, determina la riduzione del loro potenziale degradativo, inibendo la MMP-9. Sono stati ottenuti risultati che confermano questa azione inibente dell'HA che è in grado di ridurre anche altri enzimi come la catepsina K e l'attività lisosomiale. Esistono quindi le basi per attribuire all'HA un ruolo terapeutico. Sono previsti studi in vivo sul topo per verificare l'azione terapeutica dell'HA.

Interazioni delle cellule tumorali con il microambiente: (D. Aldinucci)

A) *Il microambiente nel tumore della prostata.* Numerose evidenze sperimentali indicano un ruolo importante delle cellule staminali mesenchimali (MSC) del midollo osseo e della loro progenie specializzata nella progressione di diversi tipi tumorali. Studi condotti nei nostri laboratori hanno dimostrato che le cellule trasformate derivate dal tumore della prostata (linee cellulari PC3 e DU145) producono molecole, ed in particolare ligandi dell'EGFR, coinvolte nella proliferazione delle MSC, nel differenziamento osteoblastico e adipocitario e nell'inibizione del sostegno dell'emopoiesi mediato dallo stroma. Molecole prodotte dalle MSC incrementano la proliferazione, riducono l'attività antitumorale del docetaxel, aumentano la capacità della linea cellulare PC3 di formare tumori in vivo (topi nudi). Questi risultati confermano il ruolo fondamentale del cross-talk stroma midollare/tumore sia nel rimodellamento osseo che nella proliferazione e nella resistenza ai farmaci delle cellule tumorali.

B) *il microambiente nel linfoma di Hodgkin.* Studi effettuati nei nostri laboratori hanno dimostrato l'importanza del cross-talk cellula tumorale/microambiente. Infatti la chemochina Rantes/CCL5 prodotta dal linfoma di Hodgkin rappresenta non soltanto una chemochina prodotta dai linfomi HD, in grado di reclutare cellule coinvolte nella crescita e nel rescue dall'apoptosi delle cellule di H-RS (eosinofili, T-linfociti), ma anche un fattore di crescita sia paracrino che autocrino. La citochina IL-7 rappresenta un fattore di crescita sia autocrino che paracrino (viene prodotta anche da fibroblasti derivati da un linfonodo coinvolto da malattia, HLFs), incrementa la sintesi di IL-6 (fattore prognostico negativo) da parte degli HLFs ed induce la proliferazione dei linfociti T regolatori, contribuendo alla formazione del microambiente tumorale ed alla produzione di citochine legate ad una prognosi negativa.

Ioni metallici come antitumorali (valutazione preclinica): complessi ditiocarbammici di Pt(II), Pd(II) e Au(III) (D. Aldinucci)

Nuovi complessi del Palladio hanno un'attività paragonabile a quella del cisplatino, inducono apoptosi, hanno bassa mielotossicità ed un buon indice terapeutico (TI) nelle Leucemie Mieloidi Acute. Nuovi studi sono stati effettuati con i complessi dell'Au(III), sintetizzati nel Dipartimento di Scienze Chimiche di Padova (Prof.ssa D. Fregona), ed attualmente oggetto di screening al National Cancer Institute. Questi studi stanno dimostrando che i complessi dell'oro inibiscono la crescita di 2 linee derivate da tumore della prostata ormono-resistenti (PC3 e DU145) con una ID50 quattro volte minore rispetto al cisplatino, sono attivi anche sulla linea cellulare PC3 resistente al cisplatino, utilizzato come farmaco di riferimento, inducono apoptosi attraverso la via mitocondriale, inibiscono la migrazione delle cellule tumorali e la fosforilazione dell'EGFR e sono attivi anche in vivo (topi nudi).

ANTICORPI, LINEE, VETTORI ETC

- Generazione di vettori adenovirali per overespressione proteica
- Generazione di vettori retrovirali per overespressione proteica
- Generazione di vettori lentivirali per overespressione proteica
- Generazione di vettori adenovirali per silenziamento genico
- Generazione di vettori lentivirali per silenziamento genico
- Generazione di un modello murino doppio knock out per p27 e stathmin
- Generazione di culture primarie da embrioni di topo
- Generazione di culture primarie da organi di topo adulto
- Generazione di culture primarie tumorali da tumori murini.
- Generazione di Anticorpi policlonali contro EMILINA 2 MURINA-
- Generazione di Anticorpi monoclonali contro Multimerin2 umana-

- Generazione di Anticorpi policlonali contro Multimerin1 murina-
- Generazione di Linee stabili murine ed umane sovraesprimenti EMILINA1 umana wild type e mutata (E933A)-
- Generazione di costrutti per il knock-in di forme mutanti puntiformi di desmoglein2-
- Generazione di costrutti per la transgenesi di forme mutanti puntiformi di desmoglein2-
- Generazione di costrutti per la produzione di modelli transgenesi : sovraespressione di EMILINA1 wild type e mutata (E933A); espressione di EMILINA1 specificamente nell'endotelio linfatico-

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Danussi C, Spessotto P, Petrucco A, Wassermann B, Sabatelli P, Montesi M, Doliana R, Bressan GM, Colombatti A. Emilin1 deficiency causes structural and functional defects of lymphatic vasculature. *Mol Cell Biol.* 2008 Jun;28(12):4026-39.
- Aldinucci D, Lorenzon D, Cattaruzza L, Pinto A, Gloghini A, Carbone A, Colombatti A. Expression of CCR5 receptors on Reed-Sternberg cells and Hodgkin lymphoma cell lines: involvement of CCL5/Rantes in tumor cell growth and microenvironmental interactions. *Int J Cancer.* 122:769-776, (2008).
- Schiappacassi M, Lovat F, Canzonieri V, Belletti B, Berton S, Di Stefano D, Vecchione A, Colombatti A and Baldassarre G. p27^{Kip1} expression inhibits glioblastoma growth, invasion and tumor-induced neoangiogenesis. *Molecular and Cancer Therapeutics* 7, 1164-75, 2008.
- Belletti B, Nicoloso MS, Schiappacassi M, Berton S, Lovat F, Wolf K, Canzonieri V, D'Andrea S, Zucchetto A, Friedl P, Colombatti A and Baldassarre G. Stathmin activity influences sarcoma cell shape, motility and metastatization. *Molecular Biology of the Cell* 19, 2000-10, 2008.
- Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, Entschladen F, Roncadin M, Lovat F, Berton S, Perin T, Candiani E, Reccanello S, Veronesi A, Canzonieri V, Trovò MG, Zanker K, Colombatti A, Baldassarre G, and Massarut S. Targeted Intraoperative radiotherapy (TARGIT) impairs surgical wound-stimulated breast cancer cell proliferation and invasion. *Clinical Cancer Research*, 4: 1325-32, 2008.

Farmacologia sperimentale e clinica

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. G. Toffoli

Dirigente Biologo:

Dr.ssa V. De Re

Dirigente Chimico:

Dr. G. Corona

Dirigente Farmacista:

Dr.ssa E. Cecchin

Contrattisti:

Dr.ssa L. Caggiari, Dr.ssa M.P. Simula

Borsisti:

Dr.ssa P. Biason, Dr.ssa E. De Mattia,
Dr.ssa C. Elia, Dr.ssa M. Garziera,
Dr. A. Pavan, Dr.ssa E. Ruminato, Dr.
M. Visintin

Personale a progetto:

Dr.ssa A. Vallerugo

Attività clinico-scientifica e tecnologie

L'attività di ricerca si sviluppa sia in ambito preclinico sia clinico in un'ottica di ricerca traslazionale e si avvale di competenze diversificate con stretta cooperazione fra ricerca di base e ricerca clinica. L'attività di ricerca è articolata su tre direttrici di intervento:

- a) biomarcatori di risposta e tossicità alle terapie con particolare riferimento alla genetica/omica e proteomica
- b) studi clinici nel paziente con il supporto biomolecolare
- c) sviluppo di terapie ricombinanti e strategie farmacologiche innovative .

L'attività di ricerca della S.O.C. "Farmacologia Sperimentale e Clinica" vede l'attivo coinvolgimento di altre Strutture Operative del CRO, di Istituti Oncologici del Triveneto, di Organismi Nazionali ed Internazionali e di importanti industrie multinazionali del farmaco. L'attività è svolta nell'ambito delle linee di ricerca Istituzionali (Linea 1, 3, 4 e 5). La S.O.C. si avvale di piattaforme di analisi genetica (sequenziatore e GeneScan, DHPLC, Pyrosequencing, Real Time PCR) e di piattaforme tecnologiche di analisi biochimiche/farmacocinetiche e per l'espressione proteica. La S.O.C. è parte integrante della core facility di bionalitica del centro di eccellenza biomedicina molecolare regionale. La core facility dispone di moderne strumentazioni analitiche: spettrometria di massa ESI e MALDI-TOF. La S.O.C. fa parte del Gruppo Clinical Trials del CRO volto allo sviluppo della sperimentazione clinica con particolare riguardo agli studi di fase I svolgendo attività di progettazione e di supporto biomolecolare e farmacocinetico di trials clinici mono e poliistituzionali.

Risultati più rilevanti di tipo conoscitivo

Studi clinici

- Dai risultati di un vasto studio multicentrico prospettico promosso e coordinato dal nostro gruppo di ricerca (Toffoli et al. J Clin Oncol, 2006) è stato concluso uno

studio di fase I-II in pazienti con carcinoma coloretale volto a definire la massima dose tollerata di irinotecano (in regime FOLFIRI) in funzione del polimorfismo UGT1A1*28. Lo studio ha evidenziato che i pazienti con il gene UGT1A1 wild-type possono tollerare una dose di irinotecano (370 mg/m²) di due volte superiore a quella comunemente somministrata nel regime FOLFIRI (180 mg/m²). I dati preliminari indicano che l'aumento del dosaggio nei pazienti con il genotipo wild-type è associato ad un aumento della risposta clinica. In base a questi risultati è stato pianificato uno studio di fase III volto a definire l'efficacia (risposta e tempo alla progressione) di un dosaggio di irinotecano basato sul genotipo del polimorfismo UGT1A1*28 rispetto alla terapia standard. Lo studio è sponsorizzato dall'AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sul farmaco.

Biomarcatori genetici/omici

- In uno studio multicentrico promosso e coordinato dalla S.O.C. in 250 pazienti con carcinoma coloretale omogeneamente trattati con il regime FOLFIRI, è stata effettuata un'indagine farmacogenetica per definire l'impatto di alcune varianti polimorfiche delle isoforme UGT1A1, UGT1A7 e UGT1A9 e del loro aplotipo sulla farmacocinetica e farmacodinamica dell'irinotecano. I risultati, in fase di pubblicazione su J. Clin. Oncol., hanno dimostrato il valore predittivo delle varianti polimorfiche dell'UGT1A, anche in combinazione aplotipica, nell'outcome della terapia.
- In collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, è stato concluso uno studio in 374 pazienti affetti da osteosarcoma o da sarcoma delle parti molli. Lo studio, in corso di pubblicazione sulla rivista Clin. Cancer Res. ha dimostrato il valore prognostico/predittivo del polimorfismo Arg72Pro a carico del gene TP53 e del polimorfismo 309T>G a carico del gene MDM2.
- In uno studio multicentrico di farmacogenetica dell'exemestane che coinvolge 70 centri italiani sono in corso le analisi genetiche nelle 170 pazienti finora arruolate.
- Nell'ambito di uno studio multicentrico volto a definire varianti farmacogenetiche di suscettibilità alla neurotossicità in corso di terapia con oxaliplatino sono stati arruolati 156 pazienti con neoplasie colonrettali sottoposti a regime chemioterapico adiuvante FOLFOX. I livelli di glutazione totale e ridotto misurati nel sangue periferico prima dell'inizio della chemioterapia ed il polimorfismo del gene GSTM1 (genotipo nullo) sono risultati predittivi dello sviluppo di neurotossicità severa da oxaliplatino.
- In uno studio retrospettivo caso/controllo (226 pazienti e 330 donatori), nell'ambito di un progetto AIRC regionale, volto a definire possibili marcatori genetici di suscettibilità allo sviluppo di epatocarcinoma, si è evidenziato il ruolo di varianti polimorfiche dell'isoforma enzimatica UGT1A nello sviluppo della neoplasia.
- In collaborazione con l'Oncologia Radioterapica del CRO di Aviano e di altre Istituzioni Nazionali sono proseguiti gli studi di radiogenetica. In questi studi sono stati arruolati 936 pazienti con carcinoma prostatico e 230 pazienti con neoplasia rettale. Quest'ultimo studio ha dimostrato una significativa associazione fra polimorfismi a carico di geni del riparo del DNA (hOGG1, ERCC1, XRCC1 e XRCC3) e la possibilità di ottenere una risposta patologica completa dopo chemioradioterapia neoadiuvante.
- In ambito di una collaborazione con la S.O.C. di cardiologia è in corso uno studio per la definizione di fattori genetici di rischio di cardiomiopatia in corso di chemioterapia. Sono stati attualmente arruolati 74 pazienti che hanno sviluppato cardiomiopatia dilatativa in seguito a trattamento con antracicline e 138 pazienti che hanno sviluppato cardiotossicità al 5-FU.
- È iniziato lo studio sull'identificazione di bio-marcatori di sviluppo precoce di carcinoma gastrico in soggetti con gastrite atrofica autoimmune (GAA) e soggetti con familiarità di primo grado.

- È proseguita l'attività di reclutamento di pazienti con malattia celiaca, volta a definire il rischio di sviluppare linfomi intestinali a cellule T in questi soggetti. Un nuovo allele HLA-A (A*680106) è stato identificato in due soggetti con celiachia.

Biomarcatori proteomici

- È stata portata a termine l'analisi di espressione proteica differenziale tra linee cellulari sensibili e rispettivi cloni resistenti con fenotipo MDR. Lo studio ha dimostrato che la farmacoresistenza è la risultante dell'attivazione di diversi meccanismi biochimici.
- Il completamento dello studio di espressione proteica differenziale sull'epatocarcinoma (DIGE), ha permesso di identificare mediante spettrometria di massa (MALDI-TOF) l'iperespressione nel tessuto neoplastico di tioredoxina e di transketolasi.
- In 18 pazienti con carcinoma epiteliale ovarico è in corso uno studio sulla modulazione dei profili proteici plasmatici durante chemioterapia con taxolo e carboplatino.
- È stato completato uno studio sulle vie attivate da HCV a livello gastrico. In particolare, abbiamo dimostrato una ridotta espressione di diverse molecole implicate nelle vie di presentazione degli antigeni tramite HLA e l'iperespressione di una proteina dedicata a controbilanciare l'effetto ossidativo indotto da HCV nelle cellule dell'ospite (UCQRF1). Tale proteina, validata in immunisto chimica, costituisce, anche per la nota attività dei processi ossido-reduttivi nella cancerogenesi, un possibile marcatore da approfondire nelle patologie gastriche.

Sviluppo di nuove metodologie bioanalitiche e kit diagnostici

- In collaborazione con una biotech sono stati sviluppati dei *kits* diagnostici per tests di farmacogenetica. Attualmente sono stati prodotti N°9 kits che riguardano polimorfismi a carico di geni coinvolti nelle vie metaboliche e di trasporto cellulare di importanti farmaci antitumorali comunemente impiegati nella pratica clinica.
- È stato sviluppato un metodo analitico per il dosaggio dell'exemestane ed il suo principale metabolita, il 17-deidroexemestane, in campioni di plasma con un metodo LC-MS/MS per valutare le concentrazioni plasmatiche di estrone solfato al fine di determinare il livello di soppressione estrogenica durante il trattamento dei pazienti in terapia adiuvante con exemestane.
- Utilizzando la tecnica LC-MS/MS, è stata sviluppata e validata una semplice e rapida procedura analitica per il dosaggio della vincristina a livello plasmatico.

Terapie ricombinanti ed innovative

- Nell'ambito dei progetti riguardanti le linfoproliferazioni sono in corso la produzione e caratterizzazione di proteine ricombinanti di possibile impiego diagnostico e/o terapeutico nelle linfoproliferazioni HCV-associate e nella leucemia linfatica cronica (LLC). In collaborazione con il Dipartimento di scienze chimiche dell'Università di Trieste sono state designate due sequenze proteiche mimanti una regione idiotipica VL (regione variabile della catena leggera delle immunoglobuline), prototipo comune di soggetti con linfoproliferazione B HCV-positivi e con CLL. La produzione e la purificazione di tali proteine sono in corso. Sono stati prodotti due nuovi anticorpi (D13 e D14) reattivi verso la catena VK3-20, e due anticorpi (Fc1 e Fc2) reattivi verso la regione Fc(345-355) delle immunoglobuline.
- La caratterizzazione delle popolazioni linfocitarie T, B, NK e della tipizzazione HLA è anche motivo di collaborazioni con altre strutture insite a questo istituto, quali la valutazione delle riposte T in corso di infezione da EBV e lo studio dei meccanismi di azione di alcuni farmaci (CHOP e rituximab).
- Utilizzando un metodo messo a punto nel nostro laboratorio per la tipizzazione MHC dello scimpanzé, sono state completate le tipizzazioni Patr per le molecole di

classe I (A, B e C) e di classe II (DR e DQ) di 90 animali provenienti dal National Institute of Health (NIH). Sono state così identificate diverse nuove molecole che sono ora inserite nelle banche dati internazionali NCBI e IPD/MHC-NHP ed oggetto di pubblicazione.

- In ambito di un progetto regionale finalizzato allo sviluppo di tecnologie per la veicolazione di farmaci antitumorali attraverso sistemi innovativi coperti da proprietà brevettuale (nanotubi di carbonio) sono stati sviluppati tests in vitro volti a definire la attività citotossica e di trasporto transmembrana dei coniugati.

Contributo progettuale che si prevede di dare nel 2009

- Nell'arco del 2009 l'attività di ricerca sarà rivolta alla progettazione e al supporto biomolecolare, di trials clinici mono e poliistituzionali nell'ambito del Gruppo Clinical Trials del CRO e nell'ambito delle attività del Centro di biomedicina Molecolare (CBM). Obiettivo primario per il 2009 è la creazione in ambito regionale di un programma strategico per lo studio dei farmaci oncologici nelle prime fasi di sviluppo clinico (fasi I) in collaborazione con centri di ricerca nazionali ed internazionali e con industrie del farmaco.
- L'attività di ricerca sui biomarcatori genetici/omici, immunogenetici e proteomici sarà continuata con ampliamento delle casistiche e sviluppo di nuove progettualità. In questo contesto si cercherà di sviluppare anche una Spin Off all'interno del CRO per la produzione di kits diagnostici di farmacogenetica.
- Si proseguirà nella ricerca di nuove strategie analitiche basate sull'LC-MS/MS per consentire lo sviluppo e la realizzazione di nuovi studi clinici principalmente di fase I. Si intende potenziare l'attività di bioanalitica, adottando sistemi di accreditamento GLP.
- Verrà ampliata la produzione di proteine ricombinanti ad uso sperimentale preclinico, valutando la possibilità di un trasferimento, previa richiesta di brevettazione, dei reagenti prodotti in clinica e/o diagnostica. Gli studi si concentreranno maggiormente sulla produzione delle proteine per HCV e CLL, e la produzione e caratterizzazione dei rispettivi anticorpi monoclonali verso di esse.
- Si continuerà l'attività di sviluppo di tecnologie per la veicolazione di farmaci antitumorali attraverso sistemi innovativi coperti da proprietà brevettuale (nanotubi di carbonio, PEGilazione).

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Corona G., Vaccher E., Sandron S., Sartor I., Tirelli U., Innocenti F., Toffoli G. Lopinavir-ritonavir dramatically affects the pharmacokinetics of irinotecan in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(4):601-6.
- Toffoli G and De Mattia E., "Pharmacogenetic relevance of MTHFR polymorphisms" *Pharmacogenomics* 2008;9(9): 1195-1206.
- De Re V., De Vita S., Sansonno D., Toffoli G. Mixed cryoglobulinemia syndrome as an additional autoimmune disorder associated with risk for lymphoma development. *Blood*; 111(12):5760, 2008
- De Re V, et al. Hcv Inhibits Antigen Processing And Presentation And Induces Oxidative Stress Response In Gastric Mucosa. *Proteomics clinical application.* 2 : 1290-1299, 2008
- Caggiari L, Cannizzaro R, De Zorzi M, Canzonieri V, Da Ponte A, De Re V. A new HLA-A*680106 allele identified in individuals with celiac disease from the Friuli area of northeast Italy. *Tissue Antigens.* 72(5):491-492,2008

Gruppi

Gruppo Sarcomi

Personale clinico-scientifico partecipante

Coordinatori:	Dr. A. De Paoli, Dr. S. Frustaci
Dirigenti Medici:	Dr. I. Abu Rumeileh, Dr. L. Balestreri, Dr. G. Bertola, Dr. G. Boz, Dr.ssa A. Buonadonna, Dr. V. Canzonieri, Prof. A. Colombatti, dr F. De Marchi, Dr. R. Innocente, Dr. M. Mascarin, Dr GM. Miolo, Dr. S. Morassut, Prof. R. Perris, Dr.ssa S. Scalone, Dr. G. Toffoli

Attività clinica

Il gruppo è caratterizzato da un'attività clinica integrata, ormai consolidata mediante l'ambulatorio interdisciplinare a cui partecipano i diversi specialisti interessati che collaborano all'attività clinica (prime visite, follow-up, consulenze esterne ed interne). Costante inoltre si è mantenuta la presenza di pazienti ricoverati nelle S.O.C. Cliniche (Oncologia Chirurgica, Oncologia Medica C, Oncologia Radioterapica) per stadiazione, trattamento primario e approcci terapeutici innovativi, soprattutto per quanto riguarda il trattamento conservativo dei sarcomi delle parti molli, il trattamento combinato chemio-radioterapico con intensificazione di dose nei pazienti con sarcomi di Ewing ad alto rischio ed il trattamento dei pazienti con malattie in fase metastatica.

I dati relativi alla casistica di nuovi casi per il 2008 sono in linea con quelli degli anni precedenti, ormai stabilizzati su 70-80 nuovi pazienti/anno. I sarcomi delle parti molli, suddivisi nelle loro tipiche sedi rappresentano la vasta maggioranza e di questi i sarcomi delle estremità, del retroperitoneo ed i GIST rappresentano i gruppi più consistenti e di maggior interesse clinico-scientifico.

I sarcomi delle estremità rappresentano sempre il gruppo di sarcomi di maggior interesse dato il consistente numero di casi che si osserva per anno e data la prosecuzione dello studio nazionale randomizzato di chemioterapia neoadiuvante di cui la coordinazione della chemioterapia ha sede in Istituto. Lo studio è stato chiuso nel dicembre 2007 e verrà presentato con risultati preliminari all'ASCO '09. Di rilevante importanza per questa patologia è la collaborazione multidisciplinare con i colleghi chirurghi dell'Istituto ed anche con la Divisione di Ortopedia dell'Ospedale Civile di Gorizia, nella persona del Dr. F. Gherlinzoni che, nell'ambito della consulenza con il CRO, è inserito nell'attività chirurgica in Istituto per i casi di competenza ortopedica.

I sarcomi del retroperitoneo continuano a rappresentare un'interessante area di ricerca clinica dove il nostro gruppo ha sviluppato un approccio terapeutico innovativo con radioterapia pre-operatoria e intra-operatoria. È proseguito lo studio collaborativo nazionale

all'interno dell'Italian Sarcoma Group che prevede una intensificazione del trattamento preoperatorio con la combinazione radiochemioterapica seguita da chirurgia e radioterapia intraoperatoria. Lo studio è coordinato dal nostro Istituto in collaborazione con l'INT di Milano.

I GIST, con le nuove possibilità di diagnosi e terapia introdotte in clinica negli ultimi anni, hanno trovato una collocazione del tutto nuova con possibilità terapeutiche entusiasmanti date dalla nuova molecola imatinib mesilato che con la sua selettività specifica per questa neoplasia ha permesso di indurre benefici clinici in oltre l'ottanta per cento dei pazienti in stadio avanzato. Ulteriori farmaci sono entrati in sperimentazione anche al CRO nell'ambito di studi multicentrici internazionali. Fra questi il farmaco SU011248, ormai in commercio anche in Italia con indicazione seconda linea ed il nilotinib, possibile interessante alternativa di terza linea.

Per quanto attiene alle altre neoplasie mesenchimali fra cui gli osteosarcomi, i sarcomi a piccole cellule tipo Ewing, dell'utero e gli altri viscerali, sono proseguiti i trattamenti multidisciplinari coordinati all'interno di studi prospettici nazionali ed internazionali.

Nel corso del 2008, si sono potenziate le collaborazioni con gli Ospedali regionali ed extra-regionali al trattamento multidisciplinare di questa patologia o che inviano per il trattamento complessivo il paziente alla nostra Struttura.

L'integrazione clinica fra le diverse competenze si è quindi ampliata a livello regionale e interregionale, ma l'unicità della visione strategica finalizzata a questo tipo di patologia non ne ha sofferto ed anzi si è mantenuto un ottimo livello di prestazioni fornite al paziente.

Attività scientifica

Il gruppo ormai da anni svolge una importante attività scientifica che si può riassumere il quattro principali linee: ricerca di base, riunioni periodiche interdisciplinari, partecipazioni a congressi come relatori, pubblicazioni.

Ricerca di base: La S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2, con progetti specifici nell'ambito delle linee di ricerca 1 e 4 dell'Istituto, partecipa all'attività del Gruppo studiando le molecole ed i sistemi regolatori dei fenomeni proliferativi, di invasione e metastasi, e neoangiogenetici, con particolare riferimento ai sistemi della matrice extracellulare e dei fattori di crescita, ed alle loro interazioni a livello delle vie di trasduzione del segnale. In particolare, gli studi vengono condotti, per quanto attiene al modello sperimentale ex vivo, su una serie progressiva di campioni chirurgici che raccoglie la casistica osservata dall'Istituto a partire dal giugno 1996, e su linee cellulari in coltura derivate dagli stessi campioni. L'obiettivo di ricaduta clinica è l'individuazione di marcatori tumore-specifici e di marcatori molecolari del comportamento biologico tumorale. Ad oggi sono disponibili più di 20 linee stabilizzate dai nostri campioni di diverso istotipo. Alcune linee rispondono a stimoli di fattori di crescita (ad esempio insulina) con spiccata attivazione delle funzioni migratorie. Ci si sta focalizzando sulla caratterizzazione di linee ottenute da Istiocitomi Fibrosi Maligni e sulle basi molecolari e funzionali del loro comportamento in vitro.

Partecipazione a congressi: l'importanza dell'attività clinica e scientifica del CRO di Aviano nell'ambito della patologia dei sarcomi delle parti molli è ben conosciuta a livello nazionale ed internazionale. I partecipanti a questo gruppo hanno da anni intrattenuto importanti rapporti con centri italiani, nell'ambito dell'Italian Sarcoma Group, e nordamericani di riferimento per il trattamento di questa patologia (MD Anderson Cancer Center, Houston; Massachusset's General Hospital, Boston; Memorial Sloan Kettering, New York) partecipando attivamente alle iniziative scientifiche degli stessi e venendo frequentemente chiamati a convegni nazionali ed internazionali per presentare le esperienze e le casistiche

del CRO di Aviano.

Sempre più attiva è la presenza dei ricercatori del CRO a livello della Connective Tissue Oncology Society, società internazionale di recente costituzione che coinvolge clinici e ricercatori interessati alla patologia dei sarcomi.

In ambito nazionale, la partecipazione all'Italian Sarcoma Group è sempre molto attiva ed anche quest'anno alla riunione di Milano (Istituto Europeo di Oncologia, maggio 2008) sono stati presentati, come comunicazione orale, dati originali nati nell'ambito dell'attività clinico-scientifica del nostro gruppo. Fra questi, ricordiamo il progetto di studio sull'integrazione radiochemioterapica-chirurgica e radioterapia intraoperatoria per i sarcomi retroperitoneali, la possibile integrazione radio-chemioterapica pre-operatoria nelle forme localizzate degli arti e tronco, e l'aggiornamento del follow-up dello studio di chemioterapia adiuvante nelle forme localizzate degli arti.

Produzione scientifica: L'attività scientifica del gruppo sarcomi nell'arco del 2008 è proseguita con costante impegno sulle tematiche che ormai caratterizzano il gruppo e che hanno anche prodotto dati di notevole importanza dal punto di vista scientifico a livello internazionale.

Elenco protocolli clinico-sperimentali in atto

- Protocollo di trattamento italo-scandinavo per l'osteosarcoma a basso ed alto rischio
- Protocolli di trattamento italo-scandinavi per i tumori di Ewing a basso ed alto rischio.
- Sarcomi delle parti molli ad alto rischio degli arti e del tronco superficiale dell'adulto in fase localizzata: approccio integrato comprensivo di chemioterapia adiuvante per tre o cinque cicli. Studio prospettico controllato randomizzato. (ISG 01)
- Radio-chemioterapia preoperatoria nei sarcomi delle parti molli del retroperitoneo ± sovradosaggio intra o postoperatorio. Studio multicentrico di Fase II. (ISG 03)
- A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of SU011248 in the treatment of patients with Imatinib Mesylate (GleevecTM, Glivec[®])-resistant or intolerant malignant gastrointestinal stromal tumor.
- Chemioterapia con paclitaxel nel trattamento degli angiosarcomi localmente avanzati o metastatici, inoperabili, pretrattati con chemioterapia. Studio di fase II.
- European Bone Over 40 Sarcoma Study: A European Treatment protocol for bone-sarcoma in patients older than 40 years.
- Gemcitabina nel leiomioma/GIST in fase avanzata in seconda o ulteriore linea chemioterapica.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo

- De Paoli A, Bertola G, Boz G, Innocente R, Fantin D, Sartor G, Canzonieri V, Frustaci S, De Marchi F, Trovò MG, Rossi C: Preoperative and Intraoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas. *Rev. Cancer* V22: 55, 2008
- Krempien R, Roeder F, Buchler MW, De Paoli A, Bertola G, Boz G, Garcia-Sabrido JL, Calvo FA, on a behalf of the European Working Party of the International Society of Intraoperative Radiotherapy (ISIRT): Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for primary and recurrent Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: First results of a Pooled Analysis. *Rev. Cancer* V22: 56, 2008
- Krempien R, Roeder F, Buchler MW, De Paoli A, Bertola G, Boz G, Ferrer M, Alvarez A, Calvo FA, on a behalf of the European Working Party of the International Society of Intraoperative Radiotherapy (ISIRT): Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for primary and recurrent Extremity Soft Tissue Sarcoma: First results of a Pooled Analysis. *Rev. Cancer* V22: 56, 2008

Gruppo Neoplasie Gastrointestinali

Personale clinico-scientifico partecipante

Dirigente Medico Responsabile:	Dr. R. Cannizzaro, Dr. F. De Marchi, Dr. A. De Paoli, Dr. S. Frustaci
Dirigenti Medici:	Dr. L. Balestreri, Dr. C. Belluco, Dr. E. Borsatti, Dr. G. Boz, Dr.ssa A. Buonadonna, Dr. V. Canzonieri, Dr. M. Cimitan, Dr.ssa M. Fornasarig, Dr. R. Innocente, Dr. T. Lacchin, Dr. S. Morassut, Dr. T. Perin, Dr. R. Sigon, Dr. G. Toffoli, Dr.ssa S. Venturini

Il Gruppo Neoplasie Gastrointestinali nel corso del 2008 ha continuato ad occuparsi in senso multidisciplinare delle problematiche clinico-scientifiche inerenti le patologie neoplastiche dell'apparato digerente.

È continuata settimanalmente la discussione collegiale dei casi clinici e la valutazione dei pazienti che sono stati poi arruolati nei protocolli clinici e di ricerca innovativi sia di terapia che di follow-up, che ha coinvolto tutti i membri del gruppo, in queste occasioni sono stati discussi i protocolli che coinvolgono i membri del Comitato.

Sia le patologie oncologiche gastroenteriche più frequenti (tumore gastrico e colon-retto) che le più rare del tratto gastroenterico (tumore dell'esofago, del pancreas e vie biliari, epatocarcinoma, tumore dell'ano, tumori neuroendocrini, GIST) sono state oggetto di progetti di ricerca multidisciplinare.

È continuata regolarmente l'attività chirurgica nel campo delle neoplasie primitive e secondarie del fegato con la ricerca di fattori clinico-molecolari con significato prognostico e predittivo di risposta al trattamento, in particolare la raccolta sistematica e relativo stoccaggio presso la bio-banca dell'Istituto di campioni di tessuto di metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto prima e dopo la chemioterapia neo-adiuvante che verranno successivamente sottoposti ad analisi fosfoproteomica per la ricerca di fattori prognostici (positivi e negativi) di risposta. In collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità è in corso uno studio finalizzato alla caratterizzazione delle cellule staminali del cancro nei tumori primitivi e metastatici del colon-retto.

Nell'ambito dei tumori dell'apparato digerente l'Istituto ha un ruolo di primo piano in particolare nelle patologie rare come si può rilevare sia dall'afferenza specie extraregionale che dal coinvolgimento in protocolli di ricerca nell'ambito di gruppi multicentrici.

Per quanto riguarda lo screening del cancro del colo-retto coordinato dall'Agenzia Regionale della Sanità la S.O.C. di Gastroenterologia è referente aziendale e Centro di riferimento Interregionale per le poliposi familiari, ha partecipato alla stesura degli indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori colo-rettali e al corso "Train the trainers" in qualità di referente regionale per la formazione degli endoscopisti inseriti nel programma di screening del cancro del colon-retto ed ha iniziato l'attività di centro di secondo livello per lo screening.

È iniziata la valutazione dell'utilizzo della enteroscopia con videocapsula e enteroscopia

a singolo pallone e degli endoscopi NBI in pazienti affetti da poliposi FAP, MAP e Peutz-Jeghers per il trattamento degli adenomi del duodeno e del tenue.

È continuato l'utilizzo dell'imaging metabolico con FDG-PET/CT nella valutazione della risposta alla chemio-radioterapia neo-adiuvante e del ruolo prognostico dell'imaging metabolico PET/CT rispetto all'imaging anatomico con RNM nei pazienti con carcinoma del retto. Continuato lo studio PET di valutazione precoce della risposta metabolica al trattamento neo-adiuvante nel carcinoma gastrico ed esofageo.

È in corso uno studio collaborativo con l'Istituto Superiore di Sanità sui GIST finalizzato alla valutazione del possibile utilizzo terapeutico dei microRNA e isolamento di cellule staminali.

Si è anche proceduto ad analisi immunoistochimica di casi di carcinoma del colon per CD133 al fine di evidenziare in situ gli elementi con caratteristiche di staminalità. I risultati sono oggetto di valutazione. È proseguita la caratterizzazione dei carcinomi gastrici in rapporto alla loro modulazione esocrina-endocrina per stratificare in base alla differenziazione neuroendocrina categorie di adenocarcinomi gastrici e carcinomi gastrici indifferenziati prognosticamente rilevanti.

È continuato il reclutamento dei casi nell'ambito della ricerca riguardante l'efficacia diagnostica della colonscopia virtuale in soggetti con aumentato rischio per familiarità. Lo studio fa parte di un trial italiano (Studio IMPACT) avente lo scopo di convalidare la metodica virtuale per poi proporla come pratica di routine nella ricerca della poliposi intestinale in casistica selezionata. È continuata la ricerca mediante Colonscopia Virtuale di polipi del colon in soggetti portatori di neoplasia del retto-sigma nei quali non è possibile risalire con lo strumento endoscopico nel colon prossimale. È proseguito il programma di studio sull'impiego della radioterapia intraoperatoria (IORT) nel trattamento dei tumori del retto, dello stomaco e nei tumori del pancreas (progetto di ricerca in collaborazione con l'Università Cattolica di Roma), come pure l'approccio multidisciplinare con chemioradioterapia preoperatoria nei tumori del retto. È tuttora in corso lo studio su alcuni fattori biologici potenzialmente predittivi nei pazienti con cancro del retto candidati a trattamento chemioradioterapico preoperatorio.

È continuato il reclutamento dei pazienti con cancro del retto distale trattati con radio/chemioterapia pre-operatoria e candidati ad intervento chirurgico conservativo (exeresi trans-ale). Prosegue il protocollo per la costituzione di un repository di tessuto a fresco congelato di tumori del retto presso la Divisione di Anatomia Patologica. Sono stati stoccati prelievi di tumore in fase bioptica prima della terapia, prelievi da mucosa sana e prelievi dopo radiochemioterapia ed intervento chirurgico. Nel 2007 è iniziato uno studio collaborativo di chemioradioterapia preoperatoria con l'impiego del cetuximab, farmaco a bersaglio molecolare nel carcinoma localmente avanzato dell'esofago.

Allo studio partecipano 4 centri: Padova (IOV), Bologna (S Orsola-Malpighi), Aviano (CRO) e Napoli (II Università) che è il coordinatore dello studio.

Prosegue l'accrual di pazienti in studi internazionali di fase III sulla chemioterapia sia adiuvante che metastatica nella patologia gastrica e colica e pancreatica e neoplasie rare (GIST, tumori neuroendocrini). Sono in corso specifici protocolli di diagnosi e cura che prevedono l'uso della PET/CT con FDG nella sorveglianza (valutazione di recidiva) dei GIST e nella valutazione della risposta al trattamento chemio-radioterapico prechirurgico del carcinoma del retto. Proseguono gli studi sia sulla familiarità dei tumori digestivi che su diagnosi e terapia dei danni gastrointestinali ed epatici da chemio e radioterapia. Prosegue lo studio internazionale di fase III volto alla terapia ormonale delle forme ben differenziate di neoplasie neuroendocrine che vede impegnate le S.O.C. di Gastroenterologia e Oncologia Medica. Prosegue lo studio in collaborazione con AIOM e Università Bocconi –CERGAS di Milano su "Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale del carcinoma del colon-retto" nell'ambito del quale il nostro Istituto è stato individuato tra i 7 centri nazionali rappresentativi di modello organizzativo della realtà nazionale.

Infine continua in maniera sistematica la raccolta di materiale biologico di soggetti con

neoplasie gastrointestinale per la bio-banca dell'Istituto.

I componenti del gruppo hanno partecipato come relatori a convegni che hanno riguardato i vari aspetti della diagnostica e del trattamento delle neoplasie digestive con l'evidenza di un approccio multidisciplinare integrato.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo

- Iaquinto G., Fornasarig M., Quaia M., Giardullo N., D'Onofrio V., Iaquinto S., Di Bella S., Cannizzaro R. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2008, 67 (1): 61-67
- Rondonotti E., Pennazio M., Toth E., Menchen P., Riccioni M. E., De Palma G. D., Scotto F., De Looze D., Pachofsky T., Tacheci I., Havelund T., Couto G., Trifan A., Kofokotsios A., Cannizzaro R., Perez-Quadrado E., De Franchis R. Small-bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multicenter European study. *Endoscopy* 2008, 40 (6): 488-495
- Cannizzaro R., Maiero S., Fornasarig M., Lacchin T., Canzonieri V. New trends in endoscopic staging of gastric tumors. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S18-S20
- Valentini V, De Paoli A, Gambacorta MA, Mantini G, Ratto C, Innocente R, Boz G, Rossi C, Luppatelli M, Doglietto GB: Infusional 5-Fluorouracil and ZD 1839 (Gefitinib-Iressa) in combination with Preoperative Radiotherapy and IORT in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: a Phase I and II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 72: 644-649
- Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, Coco C, Romano M, Mantello G, Palazzi S, Mattia FO, Friso ML, Genovesi D, Vidali C, Gambacorta MA, Buffoli A, Lupattelli M, Favretto MS, La Torre G. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Sep 1;72(1):99-107.
- Canzonieri V., Memeo L., Perin T., Rossi D., Cannizzaro R. Esocrine-endocrine modulation in gastric cancer. *Tumori* 7, 3, S14-S17, 2008

Gruppo Diagnostica Predittiva e Counselling Genetico

Personale clinico-scientifico partecipante

Coordinatore e Responsabile analisi genetiche:	Dr.ssa A. Viel
Responsabili Consulenza Genetica:	Dr. R. Dolcetti, Dr.ssa M. Fornasarig
Responsabili Sorveglianza Clinica:	Dr.ssa C. de Giacomi, Dr.ssa M. Fornasarig
Referenti Clinici Principali:	Dr.ssa M.A. Annunziata, Dr. C. Belluco, Dr. M. Cimitan, Dr. L. Del Pup, Dr. S. Massarut, Dr. G.M. Miolo, Dr. S. Morassut, Dr. A. Veronesi
Referenti di Laboratorio Principali:	Dr. V. Canzonieri, Dr. M. Quaia

I fattori genetici sono responsabili dello sviluppo di neoplasie in famiglie con aggregazione di numerosi casi, insorgenza precoce e tumori multipli. Si parla di tumori ereditari (1-10 % dei casi) quando la trasmissione della predisposizione genetica per cancro in una o più sedi è di tipo mendeliano semplice, autosomica, per lo più dominante, e causata da mutazioni in specifici geni, molti dei quali noti. La valutazione del rischio oncologico di un individuo sulla base della sua storia clinica personale e familiare rappresenta uno strumento importante in termini di prevenzione, poiché l'identificazione dei soggetti carrier di mutazione consente una corretta valutazione del rischio individuale di ammalarsi di tumore e, conseguentemente, l'applicazione di appropriate ed efficaci misure preventive, di diagnosi precoce e follow-up a gruppi selezionati di individui.

Da circa 13 anni al CRO è attivo un Gruppo multidisciplinare coinvolgente varie S.O. che affronta problematiche inerenti diagnosi, prevenzione e terapia, con una gestione orientata alla ricerca. È impegnato in ricerche a valenza traslazionale e mira allo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici e prognostici e alla messa a punto di strategie di intervento in grado di ridurre incidenza, morbilità e mortalità di alcune neoplasie. Nel corso del 2008 si è consolidata e potenziata soprattutto l'attività sulle neoplasie ereditarie del colon-retto, mammella e ovaio, ma l'interesse del Gruppo è rivolto anche ad altri tumori ereditari.

Neoplasie del colon-retto: Sono costituite principalmente dalle poliposi familiari (FAP, Familial Adenomatous Polyposis e MAP, MutYH-Associated Polyposis) e dalla Sindrome di Lynch/HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) che rappresentano circa l'1% e il 3-5% dei casi, rispettivamente. Nella S. Lynch si osserva un incrementato rischio anche di altri tumori, in particolare endometrio, piccolo intestino, urotelio.

Neoplasie della mammella e dell'ovaio: La predisposizione genetica è conferita principalmente dai geni BRCA1 e BRCA2 (~30% famiglie). Nelle famiglie con tumore dell'ovaio le mutazioni BRCA1 si riscontrano più frequentemente di quelle BRCA2, mentre il tumore della mammella maschile è quasi esclusivamente associato a mutazioni BRCA2. I carrier di mutazione possono presentare un sensibile incremento del rischio anche per altre neoplasie, quali prostata e pancreas.

L'attività del Gruppo si realizza principalmente attraverso il seguente iter:

a) Reclutamento dei pazienti e counselling genetico oncologico (CGO): sono gestiti in modo multidisciplinare nell'ambito dei Dip. di Oncologia Molecolare e Ricerca Traslazionale, Senologico, Oncologia Medica e Oncologia Chirurgica, con il coinvolgimento di Genetisti Medici e Psicologi. La CGO è un atto medico che ha gli obiettivi di valutare il rischio individuale di tumore sulla base delle attuali conoscenze, inclusi i TG ove disponibili, di programmare le eventuali misure di sorveglianza clinico-strumentali, di aiutare la persona a comprendere le basi scientifiche su cui si basano la stima del rischio e la sorveglianza, e ad integrare nel modo migliore queste informazioni nel proprio vissuto personale/familiare e nel proprio progetto di vita. Rientrano nel programma i pazienti con diagnosi di poliposi diffusa, attenuata e multipla; pazienti con cancro coloretale o un tumore dello spettro Lynch appartenenti a famiglie sospette S. Lynch o sporadici ma con insorgenza precoce e/o multipla; donne affette da tumore della mammella o ovaio con storia familiare positiva e/o in età precoce e/o con tumori multipli; maschi con tumore della mammella. Pur adattandosi di volta in volta alle particolari situazioni cliniche e personali, la CGO al CRO segue una procedura standardizzata che prevede almeno una fase pre-test e una post-test, utilizzando alcuni strumenti, quali: schede ad hoc per la raccolta dati personali e familiari, modulo di consenso informato all'esecuzione del test, materiale informativo per pazienti e familiari, questionari per la valutazione dell'impatto psicologico. Questi ultimi hanno l'obiettivo di individuare, attraverso indagini retrospettive e prospettive (MMPI, POMS, COPE e Scala di Paykel), i fattori psicologici, cognitivi e di vita che influenzano l'adattamento alla situazione di rischio. La raccolta dei dati genetici e clinicopatologici è gestita in maniera informatizzata con il software Progeny. Nel 2008 sono state effettuate globalmente circa 230 CGO pre- o post-test, mentre è proseguito lo studio per la valutazione dell'impatto psicologico portando all'inserimento complessivo di 130 soggetti.

b) Test Genetici (TG): permettono di identificare i pazienti carrier di mutazioni predisponenti e di fare diagnosi presintomatica/predittiva nei familiari. I principali TG attuati al CRO dal Lab. di Genetica dei Tumori Ereditari della Oncologia Sperimentale 1 sono relativi ai geni APC e MutYH (poliposi), MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (S. Lynch) e BRCA1, BRCA2 (tumori mammella e ovaio). Vengono usate principalmente le tecniche di Sequenziamento diretto, DHPLC, MLPA e Long-Range PCR, ricorrendo in parte a protocolli automatizzati. Dove indicato e possibile, il TG viene effettuato in parallelo alle analisi di instabilità dei microsatelliti e immunoistochimica del tumore. Prosegue il Controllo Qualità con la partecipazione al "Progetto Nazionale per la Standardizzazione ed Assicurazione di qualità dei test genetici" coordinato dall'ISS. Anche nel 2008 i soggetti eleggibili al TG sono stati selezionati al CRO e in altri centri italiani (circa un terzo del totale), in particolare dall'area del Triveneto, dimostrando come il CRO sia riconosciuto come importante centro di riferimento per i TG oncologici. Grazie al reclutamento di 289 nuovi individui, alla fine del 2008 il numero globale di soggetti sottoposti a TG ammontava a 1940 casi, riconducibili principalmente a 540 famiglie con mammella/ovaio, 320 S. Lynch e 224 poliposi. Lo screening mutazionale è stato portato a termine per la maggior parte di essi. La casistica di soggetti con accertata predisposizione genetica è costituita attualmente da uno o più individui appartenenti a 114 famiglie con mutazione BRCA1/BRCA2, 84 geni MMR, 86 APC e 35 MutYH.

c) Sorveglianza e follow-up: sono inserite principalmente tra le attività delle S.O.C. di Oncologia Medica C, Gastroenterologia, Ginecologia Oncologica e Radiologia. La maggior parte dei carrier affetti o sani identificati con i TG sono attualmente inseriti in protocolli di sorveglianza clinico-strumentale, opportunamente modulati in funzione del risultato del TG e della storia familiare, mirante principalmente alla diagnosi precoce/presintomatica. La sorveglianza attuata al CRO si attiene alle principali raccomandazioni e linee guida nazionali ed internazionali. Da alcuni anni sono inoltre in fase di valutazione alcune procedure più innovative. Ad esempio, per quanto riguarda le neoplasie del tenue, alla valutazione diagnostica con enteroscopia videocapsulare è stata associata nel 2008 la terapia endoscopica con l'acquisizione dell'enteroscopia a singolo pallone.

Nel corso del 2008 a queste procedure sono state associate varie attività di ricerca di laboratorio e cliniche. Da segnalare la partecipazione ad alcuni studi collaborativi per valutare l'impatto di specifiche strategie diagnostiche e terapeutiche nella gestione dei pazienti a rischio genetico di cancro: 1) Network italiano ISS per la sorveglianza di donne ad alto rischio di tumore mammario. 2) Studio sugli effetti della radioterapia adiuvante dopo intervento chirurgico conservativo per carcinoma mammario in soggetti con mutazione BRCA 1/2. 3) Studio POET per la prevenzione dei tumori endometriali nella S. Lynch.

Infine, aderendo al Progetto "Network nazionale italiano Tumori Eredo-Familiari (inTEF): creazione di strumenti operativi condivisi per l'assistenza e la ricerca" supportato da ACC, il Gruppo ha l'opportunità di integrare le proprie attività di ricerca e cliniche in una rete di collaborazione interistituzionale.

Il potenziamento di questo settore applicativo mira alla creazione di percorsi diagnostico-terapeutico-preventivi innovativi. Per il 2009 e anni seguenti, il Gruppo persegue quindi l'obiettivo di incrementare e migliorare ulteriormente l'attività, con lo sviluppo di un "modello gestionale" completo ed efficiente basato sulla cooperazione di molte figure professionali, in grado di affrontare le diverse problematiche biologiche e cliniche in tema di tumori ereditari.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo

- Avezzù A, Agostini M, Pucciarelli S, Lise M, Urso ED, Mammi I, Maretto I, Enzo MV, Pastrello C, Lise M, Nitti D, Viel A. The role of MYH gene in genetic predisposition to colorectal cancer: another piece of the puzzle. *Cancer Letter*. 2008,268(2):308-13
- Urso E, Pucciarelli S, Agostini M, Maretto I, Mescoli C, Bertorelle R, Viel A, Rugge M, Nitti D. Proximal colon cancer in patients aged 51-60 years of age should be tested for microsatellites instability. A comment on the Revised Bethesda Guidelines. *Int J Colorectal Dis*. 2008,23(8):801-6.

Gruppo Neoplasie ORL

Personale clinico-scientifico partecipante

Dirigenti Medici Responsabili:	Dr. G. Franchin, Dr.ssa E. Vaccher
Dirigenti Medici:	Dr. R. Dolcetti, Dr. C. Gobitti, Dr. E. Minatel, Dr. S. Spazzapan, Dr. U. Tirelli Dr. P. De Paoli, Dr ssa R.Tedeschi
Dirigenti Biologi:	Dr.ssa R. Maestro, Dr. R. Talamini
Dirigenti Medici A.O. Pordenone:	Dr. L. Barzan, Dr. D. Politi, Dr.ssa G. Savignano, Dr M.Pin

La collaborazione multidisciplinare esistente da molti anni tra la divisione ORL dell'Azienda Ospedaliera di Pordenone e le Strutture Operative Complesse e Semplici del CRO coinvolte nella patologia oncologica ORL, si è concretizzata nel 1993-94 nell'attivazione di un nuovo Comitato ORL. L'attività del gruppo il cui board è costituito dalla Divisione ORL dell'Azienda Ospedaliera di Pordenone, dalla S.O.C. di Oncologia Radioterapica, dalla S.O.C. di Oncologia Medica A e dalla S.O.C. di Epidemiologia del CRO, è aperta a tutti i contributi delle varie specialità dell'istituto, dall'epidemiologia, alla ricerca clinica, alla ricerca di base. Gli obiettivi principali del board ORL sono il consolidamento e l'attivazione dell'attività multidisciplinare sia in ambito intra che extra istituzionale, la stesura di linee guida standardizzate di diagnosi e terapia, l'attivazione e lo sviluppo di studi clinici controllati ed infine l'attivazione ed il coordinamento della ricerca clinica.

L'attività clinica si svolge sia in ambulatori multidisciplinari comuni, sia nelle singole unità afferenti, secondo linee guida di diagnosi e terapia standardizzate. Queste ultime, raccolte in un manuale tascabile, vengono pianificate e sottoposte a revisione periodica all'interno dello stesso Comitato.

La riorganizzazione del Comitato ORL e l'identificazione dell'istituto quale sede centrale non solo progettuale ma anche operativa del comitato stesso, si è tradotta in un progressivo aumento dell'attività clinica, che nel corso del 2008 si è stabilizzata su un totale di 1754 visite (+6%), di cui 201 sono prime visite/consulti (+25%).

La progettualità del Comitato ORL si inserisce nelle linee di Ricerca Corrente n°4 e n°5 dell'Istituto e si articola nei seguenti settori quali la preservazione d'organo, lo studio del carcinoma indifferenziato del rinofaringe, l'evoluzione delle tecniche chirurgiche e le terapie innovative sia esse in forma singola che integrata e lo studio delle neoplasie ORL nel paziente anziano.

Nell'ambito dell'area di ricerca "preservazione d'organo", si è concluso nei pazienti con neoplasie localmente avanzate operabili con chirurgia demolitiva, il protocollo di CT intensificata (C-DDP-5-FU) sequenziale ad RT "concomitant boost", seguita da CH programmata su N e/o di recupero nei tumori della laringe/ipofaringe, orofaringe, cavo orale operabili. In questa area è in corso di attivazione un nuovo protocollo di Chemioterapia(CT) neoadiuvante e concomitante a Radioterapia(RT) a frazionamento non convenzionale.

La comparsa di una tossicità acuta potenzialmente letale, quale la tossicità cardiovascolare

da 5-FU, rappresenta una delle problematiche di maggiore interesse nei programmi di preservazione d'organo. Nel corso dell'anno 2008 sono continuati i due studi sulla cardiotoxicità, uno clinico ed uno biologico, i cui obiettivi sono quelli di definire la prevalenza di tale tossicità, di identificare i fattori di rischio e di caratterizzare il ruolo delle mutazioni geniche degli enzimi coinvolti nel metabolismo degli antitumorali.

L'analisi della qualità di vita dei pazienti trattati con intento di preservazione d'organo è l'obiettivo dello studio attivato negli anni precedenti con il servizio di psicologia (Dr.ssa P. Zotti), in cui il gruppo di controllo è costituito dai pazienti trattati con CH demolitiva. Nel sottoprogetto UCNT è in corso di attivazione un nuovo protocollo con CT neoadiuvante ad IMRT.

Nel corso del 2008 sono continuati i due studi sulla caratterizzazione molecolare dei tumori ORL, in cui sono arruolati tutti i pazienti trattati con finalità di preservazione d'organo ed afferenti alle varie unità del Comitato. Gli studi si inseriscono nella ricerca AIRC regionale (responsabile il Comitato ORL) e nella Ricerca Finalizzata (responsabile Dr.ssa Maestro), si propongono di identificare nuovi marcatori molecolari a valenza diagnostica/prognostica e di individuare i "pathway" molecolari potenziali bersagli della "targeted therapy".

Per quanto riguarda il carcinoma indifferenziato di tipo nasofaringeo (UCNT), è continuata la collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Sperimentale 1, con la S.O.C. di Anatomia Patologia e con la S.O.C. di Microbiologia, per lo studio virologico, patologico ed immunologico della neoplasia.

Publicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo

- Terrin L, Dal Col J, Rampazzo E, Zancai P, Pedrotti M, Ammirabile G, Bergamin S, Rizzo S, Dolcetti R, De Rossi A. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus activates the hTERT promoter and enhances telomerase activity in B lymphocytes. *J Virol.* 2008; 82: 10175-10187.
- Merlo A, Turrini R, Dolcetti R, Zanovello P, Amadori A, Rosato A. Adoptive cell therapy against EBV-related malignancies: a survey of clinical results. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 1265-1294.
- Franchin G, Vaccher E, Politi D, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Spazzapan S, Savignano MG, Trovò MG, Barzan L. Organ preservation in locally advanced head neck cancer of the larynx using induction chemotherapy followed by improved radiation schemes. *Eur Arch Otorhinolaryngology* 2008 Sep. 9 [Epub ahead of print].
- Comoretto M, Balestrieri L, Borsatti E, Cimitan M, Franchin G, Lise M. Detection and restaging of residual and/or recurrent nasopharyngeal carcinoma after chemotherapy and radiation therapy: comparison of MR imaging and FDG PET/CT. *Radiology* 2008; 249: 203-211.
- Caponigro F, Romano C, Milano A, Solla R, Franchin G, Adamo V, Mari E, Morrìca B, Pepe S. A phase I/II trial of gefitinib and radiotherapy in patients with locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 739-744.

GISCCaP (Gruppo Interdisciplinare Studio e Cura Carcinoma Prostata)

Personale clinico-scientifico partecipante

Coordinatori:	Dr. R. Bortolus, Dr. A. Garbeglio
Dirigenti Medici:	Dr. M. Arcicasa, Dr. L. Balestreri, Dr. ssa T. Baresic, Dr. E. Borsatti, Dr. L. Buttazzi, Dr. R. Cannizzaro, Dr. V. Canzonieri, Dr. M. Cimitan, Dr. ssa L. Fratino, Dr. O. Lenardon, Dr. G. Lo Re, Dr. A. Marin, Dr. D. Maruzzi, Dr. C. Rustici, Dr. S. Sulfaro, Dr. R. Talamini, Prof. U. Tirelli, Dr. G. Toffoli, Dr. M. Trovò, Dr. S. Tumolo, Dr. M. Zanetti

Il **GISCCaP** è un Gruppo di studio plurispecialistico nato dalla collaborazione scientifico-culturale, socio-assistenziale tra il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano e l'Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli di Pordenone. Vi afferiscono l'oncologia, l'urologia, la radioterapia, con integrazioni fondamentali con la medicina nucleare, la radiologia, l'anatomia patologica, l'epidemiologia, la clinica laboratoristica.

Parte integrante, nelle singole situazioni è rappresentata dal medico di base, che può partecipare attivamente alle decisioni terapeutiche evidenziando tutte quelle problematiche assistenziali e sociali del caso in esame, a volte non perfettamente note allo specialista. Si è cercato di superare il concetto, non tanto nella dizione quanto nella concretezza del consiglio terapeutico, di paziente con neoplasia prostatica con quello di persona con neoplasia prostatica.

Il Gruppo è nato dalla necessità di fornire ad ogni persona con tumore della prostata un supporto scientifico decisionale sulla **terapia più idonea** in relazione ad un insieme di parametri che tengano conto della aspettanza di vita, delle condizioni generali, delle esigenze sociali e relazionali del paziente, delle sue esigenze logistiche, della grandezza e aggressività della patologia prostatica, delle complicanze attese e, non ultimo, dagli eventuali disagi che un trattamento rispetto ad un altro può recare in un contesto familiare.

La forza del Gruppo è proprio quella di aver convogliato nella trasversalità una decisione altrimenti legata più alle esigenze della struttura e della singola professionalità che a quelle del paziente e dei suoi familiari.

Un'altra peculiarità del GISCCaP è rappresentata dal fatto che la buona volontà degli operatori, supportata dalle Direzioni competenti, verso l'obiettivo comune di dare delle risposte complete e concrete a pazienti con una patologia in crescente aumento, hanno portato al superamento di quelle che possono essere eventuali intoppi burocratici istituzionali e a far convergere gli sforzi verso un obiettivo non solo condiviso, ma di estrema importanza nella, a volte, nebulosa strada che una persona con tumore della prostata si trova ad affrontare: la decisione terapeutica.

Il GISCCaP vede nella sua progettualità una serie di filoni che vanno dalla dose intensificata in radioterapia, alla associazione con chemioterapici nelle forme localizzate, al trapianto di nervi surali, alle ricerche su base genetica ad un progetto tramite l'utilizzo di Ultrasuoni

Focalizzati di Alta Energia (H.I.F.U.: High Intensity Focused Ultrasound). Il progetto prevede il trattamento dei pazienti con recidiva locale dopo radioterapia radicale altrimenti candidati a trattamenti invasivi (chirurgia o crioterapia) o a trattamenti sistemici (terapia ormonale) dai costi economici e sociali importanti.

L'obiettivo è ottenere un controllo clinico e biochimico della recidiva da radioterapia riducendo drasticamente quelli che sono gli effetti collaterali dati dagli approcci terapeutici attuali. Consentire una migliore qualità di vita ed un ricorso alla terapia sistemica il più dilazionato possibile (con notevole implicazione anche sui costi sociali cui un eventuale tardivo inizio della terapia sistemica può portare).

La disponibilità dell'apparecchiatura ci deve necessariamente indirizzare anche ad un trattamento palliativo citoriduttivo in pazienti anziani con qualità di vita compromessa da una sintomatologia legata alla infiltrazione locale della neoplasia prostatica. Attualmente per questi pazienti il ricorso alla chirurgia è sconsigliato (rischi anestesilogici, complicanze, qualità di vita compromessa dalla terapia più che dalla malattia ecc.), la radioterapia potrebbe dare dei benefici ma ad un prezzo probabilmente troppo elevato (complicanze da trattamento, logistica nella esecuzione del trattamento stesso con accessi quotidiani alla struttura ospedaliera per quasi 2 mesi). In questo target di pazienti non si chiede la radicalità terapeutica, sono necessari ulteriori studi sull'HIFU, ma la radicalità sintomatica immediata ed a basso costo di complicanze e l'utilizzo dell'HIFU rappresenta, al momento una delle possibilità terapeutiche più vantaggiose.

L'acquisizione da parte dell'Istituto ha una valenza ben maggiore rispetto a quella di qualsiasi altra Divisione Urologica consentendo non solo una trasversalità polispecialistica interaziendale oramai codificata ed operante come gruppo interdisciplinare GISCCaP, ma anche pone le basi per l'utilizzo della metodica da parte di altri specialisti urologi di altre aziende regionali ed extraregionali che in collaborazione (stretta e/o concordata) con gli urologi dell'Azienda Ospedaliera di Pordenone, possono trattare direttamente i propri pazienti.

Gruppi Cooperativi con sede al CRO

Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori (GICAT)

Personale clinico-scientifico partecipante

Responsabili del gruppo:	Dr. U. Tirelli (CRO, Aviano), Prof. A. Lazzarin (H. San Raffaele, Milano).
Coordinatori del Comitato Scientifico:	Prof. G. Gaidano (Università di Novara) per la ricerca di base e Dr.ssa E. Vaccher (CRO, Aviano) per la ricerca clinica

Il gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori (GICAT) è un gruppo multicentrico e multidisciplinare che ha come obiettivi:

1. lo studio dell'incidenza e della storia naturale di tutti i tumori che insorgono in associazione con l'infezione da HIV in Italia;
2. la gestione diagnostica e terapeutica dei pazienti affetti da questa patologia;
3. l'attivazione di una cooperazione tra ricerca clinica e ricerca sperimentale.

Nel corso del 2008, il GICAT ha consolidato il suo assetto organizzativo con l'adesione di oltre 500 medici provenienti dalle diverse specialità (in particolare infettivologia, oncologia, ematologia) e dislocati in tutto il territorio nazionale. Le riunioni plenarie si sono svolte con ritmo semestrale.

L'esperienza maturata in questi primi 23 anni di attività ha permesso al GICAT di conoscere la storia naturale dei tumori nei pazienti con infezione da HIV e di contribuire in modo significativo sulla letteratura internazionale, anche in cooperazione con altri gruppi europei (in particolare il GELA francese) a diffondere informazioni sulle caratteristiche biologiche e cliniche di questa nuova patologia oncologica. I principali studi svolti dal GICAT nel corso dell'anno sono stati pubblicati in una monografia annuale, giunta ormai alla sua dodicesima edizione.

I principali obiettivi di studio del GICAT nel corso dell'anno in esame sono stati:

- lo studio di nuove strategie terapeutiche che prevedono l'associazione della chemioterapia con l'HAART e con i fattori di crescita per il midollo osseo, nella terapia di I linea dei più comuni tumori associati ad HIV quali i linfomi, il sarcoma di Kaposi ed il carcinoma del polmone;
- lo studio di terapie di salvataggio con nuovi farmaci e/o nuovi regimi a dosaggio convenzionale e con regimi ad alte dosi di chemioterapia e reinfusione di cellule staminali nei linfomi, ideati per tumori non responsivi alla terapia di I linea;
- lo studio di terapie innovative per il sarcoma di Kaposi, il cui razionale risiede nelle nuove scoperte eziopatologiche;
- lo studio delle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche fra antitumorali ed antiretrovirali;
- lo studio del danno immunologico indotto dalla chemioterapia a dosi convenzionali ed ad alte dosi;
- lo studio della tossicità cronica della combinazione CT-HAART, con particolare

attenzione alla tossicità cardiovascolare;

- la valutazione dell'impatto della nuova terapia antiretrovirale di combinazione sulle caratteristiche epidemiologiche, biologiche e cliniche dei tumori-HIV;
- la raccolta sistematica e continuativa dei dati clinici relative a queste neoplasie in modo tale da correlarli con i dati patologici, virologici e di biologia molecolare;
- lo studio dell'incidenza e della storia naturale di patologie neoplastiche e preneoplastiche emergenti

Risultati principali

LINFOMI NON HODGKIN (NHL).

- Studio di fase II con rituximab, CDE e HAART in prima linea in 74 pazienti con NHL-HIV. Il rituximab è stato somministrato alla dose di 375 mg/m² il giorno 1 di ciascun ciclo, seguito ad una chemioterapia ad infusione continua per 96 ore con CDE (ciclofosfamide, adriamicina, etoposide) ogni 4 settimane per 6 cicli. Il 70% dei pazienti ha ottenuto una remissione completa (RC) e il 5% una remissione parziale (RP). Dopo un follow-up mediano di 23 mesi, il 65% dei pazienti sono vivi e liberi da malattia. La sopravvivenza globale a 2 anni, la sopravvivenza libera da insuccesso terapeutico e la sopravvivenza libera da eventi sono risultate rispettivamente del 64, 59 e 52%. La tossicità dose-limitante (G3-G4) è risultata la neutropenia (78%), mentre solo il 31% dei pazienti ha sviluppato infezioni, incluse 14% di infezioni diagnostiche per AIDS. All'analisi multivariata, i pazienti con linfoma di Burkitt hanno avuto una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule (DLCL). Nell'era HAART è possibile ottenere una RC di lunga durata e quindi la guarigione dei pazienti con NHL-HIV.
- Studio di fase II con chemioterapia ad alte dosi + HAART e supporto con cellule staminali periferiche in 50 pazienti con linfoma HIV. Il nostro gruppo ha continuato a riportare la fattibilità di questo approccio nei pazienti HIV positivi con NHL o linfoma di Hodgkin (HD) recidivati o refrattari dopo una prima linea di chemioterapia. L'analisi dei dati dei 50 pazienti arruolati, ha evidenziato che la raccolta di cellule staminali periferiche è risultata adeguata nell'80% dei pazienti. Ventisette pazienti hanno ricevuto la chemioterapia ad alte dosi con il supporto di cellule staminali, con pronto attecchimento delle cellule ematopoietiche in tutti i casi. Nessun paziente è morto per infezioni opportunistiche o per complicanze legate al trattamento. L'89% dei pazienti ha ottenuto una RC e il 78% sono vivi e liberi da malattia dopo un follow-up mediano di 44 mesi. Non è emersa nessuna differenza significativa nella dinamica del recupero immunologico fra i pazienti HIV-positivi trattati con HAART comparati con un gruppo di controllo di soggetti HIV-negativi.

SARCOMA DI KAPOSÌ (SK)

- L'HAART come terapia primaria in 98 pazienti con sarcoma di Kaposi in stadio I-III lentoprogredivo: studio di fase II. Tutti i pazienti erano naive per HAART all'arruolamento e tutti hanno ricevuto una HAART contenente inibitori delle proteasi. Il 70% dei pazienti ha ottenuto una risposta globale (RG) e il 36% una RC. Una correlazione significativa è emersa fra la risposta anti-SK e la risposta immunologica ma non fra la risposta anti-SK e la risposta virologica.
- Studio di fase II con HAART di mantenimento (M-HAART) dopo chemioterapia di I linea. Sono stati arruolati in questo studio 51 pazienti con SK in stadio avanzato, con RC, RP o malattia stabile dopo 6 cicli di chemioterapia. La valutazione dei 48 pazienti con almeno 3 anni di followup, ha evidenziato che l'M-HAART fornisce un tasso di risposte globali del 92%, con 69% RC, incluse 58% nuove RC. Dopo un follow-up mediano di 7 anni, solo il 2% dei pazienti sono recidivati. La sopravvivenza globale a 5 anni e la sopravvivenza libera da malattia sono risultate rispettivamente del 100 e 97%, per tutti gli stadi di malattia. Fattori predittivi di new RC sono risultati

la risposta alla precedente chemioterapia, il recupero immunologico ed il controllo della viremia HIV. I risultati di questo studio indicano che l'HAART è attiva come terapia antitumorale di mantenimento dopo una riduzione della massa neoplastica da parte della chemioterapia.

- Studio di fase II con irinotecan (150 mg/m² ogni 10 giorni) in associazione ad un'HAART con lopinavir-ritonavir in pazienti con SK in stadio avanzato, refrattari all'HAART somministrata come terapia antineoplastica primaria. I risultati preliminari dei primi 20 pazienti arruolati in questo studio mostrano una RG del 70% (solo RP) ed una tossicità ematologica G3-G4 nel 25% dei pazienti. In questo trial sono state documentate importanti Interazioni farmacocinetiche fra le due classi di farmaci, con un aumento significativo della concentrazione dell'SN38, il metabolita attivo dell'irinotecan.

Publicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo

- Capello D., Martini M., Gloghini A., Cerri M., Rasi S., Deambrogi C., Rossi D., Spina M., Tirelli U., Larocca L. M., Carbone A., Gaidano G. Molecular analysis of immunoglobulin variable genes in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma reveals implications for disease pathogenesis and histogenesis. *Haematol-Hematol J* 2008, 93 (8): 1178-1185
- Corona G., Vaccher E., Sandron S., Sartor I., Tirelli U., Innocenti F., Toffoli G. Lopinavir-Ritonavir Dramatically Affects the Pharmacokinetics of Irinotecan in HIV Patients With Kaposi's Sarcoma. *Clin Pharmacol Ther* 2008, 83 (4): 601-606
- Pratesi C., Simonelli C., Zanussi S., Talamini R., Bortolin M. T., Tedeschi R., Marus A., Caffau C., Michieli M., Tirelli U., De Paoli P. Recent thymic emigrants in lymphoma patients with and without human immunodeficiency virus infection candidates for autologous peripheral stem cell transplantation. *Clin Exp Immunol* 2008, 151 (1): 101-109
- Tedeschi R., Marus A., Bidoli E., Simonelli C., De Paoli P. Human herpesvirus 8 DNA quantification in matched plasma and PBMCs samples of patients with HHV8-related lymphoproliferative diseases. *J Clin Virol* 2008, 43 (-): 255-259
- Berretta M., Di Benedetto F., Bearz A., Simonelli C., Martellotta F., Del Ben C., Berretta S., Spina M., Tirelli U. FOLFOX-4 regimen with concomitant highly active antiretroviral therapy in metastatic colorectal cancer HIV-infected patients: a report of five cases and review of the literature. *Cancer Invest* 2008, 26 (6): 610-614

PUBBLICAZIONI E COMUNICAZIONI 2008

- Articoli pubblicati su riviste recensite da Index Medicus e da Science Citation Index, con Impact Factor
- Articoli pubblicati su riviste senza Impact Factor
- Libri e capitoli di libro in lingua inglese
- Libri e capitoli di libro in lingua italiana
- Comunicazioni pubblicate su riviste o volume degli atti
- Comunicazioni orali

- Articoli pubblicati su riviste recensite da Index Medicus e da Science Citation Index, con Impact Factor
- Articoli pubblicati su riviste senza Impact Factor
- Libri e capitoli di libro in lingua inglese

1. Agostini M., Pasetto L. M., Pucciarelli S., Terrazzino S., Ambrosi A., Bedin C., Galdi F., Friso M. L., Mescoli C., Urso E., Leon A., Lise M., Nitti D. Glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism is associated with haematological toxicity in elderly rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiotherapy. *Drug Aging* 2008, 25 (6): 531-539 I.F.02.140/LINEA04
2. Aldinucci D., Lorenzon D., Cattaruzza L., Pinto A., Gloghini A., Carbone A., Colombatti A. Expression of CCR5 receptors on Reed-Sternberg cells and Hodgkin lymphoma cell lines: Involvement of CCL5/Rantes in tumor cell growth and microenvironmental interactions. *Int J Cancer* 2008, 122 (4): 769-776 I.F.04.555/LINEA01
3. Aldinucci D., Cattaruzza L., Lorenzon D., Giovagnini L., Fregona D., Colombatti A. Antiproliferative and apoptotic effects of two new Pd(II) methylsarcosinedithiocarbamate derivatives on human acute myeloid leukemia cells in vitro. *Oncol Res* 2008, 17 (3): 103-113 I.F.01.347/LINEA01
4. Ansieau S., Bastid J., Doreau A., Morel A. P., Bouchet B. P., Thomas C., Fauvet F., Puisieux I., Doglioni C., Piccinin S., Maestro R., Voeltzel T., Selmi A., Valsesia-Wittmann S., Caron de Fromental C., Puisieux A. Induction of EMT by Twist Proteins as a Collateral Effect of Tumor-Promoting Inactivation of Premature Senescence. *Cancer Cell* 2008, 14 (1): 79-89 I.F.23.858/LINEA01
5. Appolloni I., Calzolari F., Corte G., Perris R., Malatesta P. Six3 Controls the Neural Progenitor Status in the Murine CNS. *Cereb Cortex* 2008, 18 (3): 553-562 I.F.06.519/LINEA01
6. Aristei C., Amichetti M., Ciocca M., Nardone L., Bertoni F., Vidali C., [as collaborators of the Italian Society of Radiation Oncology], Roncadin M. Radiotherapy in Italy after conservative treatment of early breast cancer. A survey by the Italian Society of Radiation Oncology (AIRO). *Tumori* 2008, 94 (3): 333-341 I.F.00.597/LINEA04
7. Avezzu A., Agostini M., Pucciarelli S., Lise M., Urso E. D., Mammi I., Maretto I., Enzo M. V., Pastrello C., Lise M., Nitti D., Viel A. The role of MYH gene in genetic predisposition to colorectal cancer: Another piece of the puzzle. *Cancer Lett* 2008, 268 (2): 308-313 I.F.03.398/LINEA01
8. Balbo S., Hashibe M., Gundy S., Brennan P., Canova C., Simonato L., Merletti F., Richiardi L., Agudo A., Castellsague X., Znaor A., Talamini R., Bencko V., Holcatova I., Wang M., Hecht S. S., Boffetta P. N2-ethyldeoxyguanosine as a potential biomarker for assessing effects of alcohol consumption on DNA. *Cancer Epidem Biomar* 2008, 17 (11): 3026-3032 I.F.04.642/LINEA02
9. Baldo P., Cecco S., Giacomini E., Lazzarini R., Ros B., Marastoni S. mTOR pathway and mTOR inhibitors as agents for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Tar* 2008, 8 (8): 647-665 I.F.05.385/LINEA01
10. Balestreri L. Radiology in non-invasive staging of gastric cancer. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S21-S22 I.F.00.597/LINEA04
11. Bearz A., Garassino I., Cavina R., Favaretto A., Boccalon M., Talamini R., Berretta M., Spazzapan S., Simonelli C., Santoro A., Tirelli U. Pemetrexed single agent in previously treated non-small cell lung cancer: A multi-institutional observational study. *Lung Cancer* 2008, 60 (2): 240-245 I.F.03.455/LINEA04
12. Belletti B., Nicoloso M. S., Schiappacassi M., Bertoni S., Lovat F., Wolf K., Canzonieri V., D'Andrea S., Zucchetto A., Friedl P., Colombatti A., Baldassarre G. Stathmin Activity Influences Sarcoma Cell Shape, Motility, and Metastatic Potential. *Mol Biol Cell* 2008, 19 (5): 2003-2013 I.F.06.028/LINEA01
13. Belletti B., Vaidya J. S., D'Andrea S., Entschladen F., Roncadin M., Lovat F., Bertoni S., Perin T., Candiani E., Reccanello S., Veronesi A., Canzonieri V., Trovò M. G., Zaenker K. S., Colombatti A., Baldassarre G., Massarut S. Targeted Intraoperative Radiotherapy Impairs the Stimulation of Breast Cancer Cell Proliferation and Invasion Caused by Surgical Wounding. *Clin Cancer Res* 2008, 14 (5): 1325-1332 I.F.06.250/LINEA01
14. Benassi M.S., Pazzaglia L., Chiechi A., Alberghini M., Conti A., Cattaruzza S., Wassermann B., Picci P., Perris R. NG2 expression predicts the metastasis formation in soft-tissue sarcoma patients. *J Orthop Res* 2008, 27 (1): 135-140 I.F.02.437/LINEA01
15. Benedetti D., Bomben R., Dal Bo M., Marconi D., Zucchetto A., Degan M., Forconi F., Del Poeta G., Gaidano G., Gattei V. Are surrogates of IGHV gene mutational status useful in B-cell chronic lymphocytic leukemia? The example of Septin-10. *Leukemia* 2008, 22 (1): 224-226 I.F.06.924/LINEA03
16. Beral V., Doll R., Hermon C., Peto R., Reeves G., [as member of Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer], Dal Maso L., Talamini R. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008, 371 (9609): 303-314 I.F.28.638/LINEA02
17. Bernardi D., Errante D., Galligioni E., Crivellari D., Bianco A., Salvagno L., Fentiman I. S. Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncol* 2008, 47 (2): 187-198 I.F.02.274/LINEA04

18. Berretta M., Bearz A., Frustaci S., Talamini R., Lombardi D., Fratino L., Lleshi A., Bonanno S., Sparta D., Palmucci S., Berretta S., Tirelli U. FOLFOX2 in the treatment of advanced colorectal cancer: a comparison between elderly and middle aged patients. *J Chemotherapy* 2008, 20 (4): 503-508 I.F.00.922/LINEA04
19. Berretta M., Zanet E., Di Benedetto F., Simonelli C., Bearz A., Morra A., Bonanno S., Berretta S., Tirelli U. Unusual presentation of metastatic hepatocellular carcinoma in an HIV/HCV coinfecting patient: case report and review of the literature. *Tumori* 2008, 94 (4): 589-591 I.F.00.597/LINEA05
20. Berretta M., Di Benedetto F., Bearz A., Simonelli C., Martellotta F., Del Ben C., Berretta S., Spina M., Tirelli U. FOLFOX-4 regimen with concomitant highly active antiretroviral therapy in metastatic colorectal cancer HIV-infected patients: a report of five cases and review of the literature. *Cancer Invest* 2008, 26 (6): 610-614 I.F.02.106/LINEA05
21. Berretta M., Lleshi A., Zanet E., Bearz A., Simonelli C., Fisichella R., Nasti G., Berretta S., Tirelli U. Bevacizumab plus irinotecan-, fluorouracil-, and leucovorin-based chemotherapy with concomitant HAART in an HIV-positive patient with metastatic colorectal cancer. *Onkologie* 2008, 31 (7): 394-397 I.F.01.227/LINEA05
22. Biason P., Masier S., Toffoli G. UGT1A1*28 and other UGT1A polymorphisms as determinants of irinotecan toxicity. *J Chemotherapy* 2008, 20 (2): 158-165 I.F.00.922/LINEA01
23. Bidoli E., Talamini R., Zucchetto A., Polesel J., Bosetti C., Negri E., Maruzzi D., Montella M., Franceschi S., La Vecchia C. Macronutrients, fatty acids, cholesterol and renal cell cancer risk. *Int J Cancer* 2008, 122 (11): 2586-2589 I.F.04.555/LINEA02
24. Biolo G., De Cicco M., Lorenzon S., Dal Mas V., Fantin D., Paroni R., Barazzoni R., Zanetti M., Iapichino G., Guarnieris G. Treating hyperglycemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer patients after major surgery. *Crit Care Med* 2008, 36 (6): 1768-1775 I.F.06.283/LINEA04
25. Biondi C., Ferretti M. E., Lunghi L., Medici S., Cervellati F., Abelli L., Bertoni F., Adinolfi E., Vesce F., Bartolini G., Papi A., D'Andrea S., Berton S., Baldassarre G. Somatostatin as a Regulator of First-Trimester Human Trophoblast Functions. *Placenta* 2008, 29 (8): 660-670 I.F.03.238/LINEA01
26. Borsatti E., Cimitan M. Role of 18FDG PET/CT in staging and re-staging of gastric cancer. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S23-S28 I.F.00.597/LINEA04
27. Bosetti C., Gallus S., Peto R., Negri E., Talamini R., Tavani A., Franceschi S., La Vecchia C. Tobacco Smoking, Smoking Cessation, and Cumulative Risk of Upper Aerodigestive Tract Cancers. *Am J Epidemiol* 2008, 167 (4): 468-473 I.F.05.285/LINEA02
28. Buonadonna A., Scalone S., Lombardi D., Nigri P., De Paoli A., Frustaci S. Molecular target-therapy and new drugs in metastatic gastric cancer. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S55-S60 I.F.00.597/LINEA04
29. Caggiari L., Cannizzaro R., De Zorzi M., Canzonieri V., Da Ponte A., De Re V. A new HLA-A*680106 allele identified in individuals with celiac disease from the Friuli area of northeast Italy. *Tissue Antigens* 2008, 72 (5): 491-492 I.F.02.245/LINEA03
30. Caggiari L., De Zorzi M., Ahlenstiel G., Reherrmann B., De Re V. Identification of new major histocompatibility complex-A, -B, -C alleles in chimpanzees (Pan troglodytes). *Tissue Antigens* 2008, 72 (1): 79-83 I.F.02.245/LINEA01
31. Cangi M.G., Piccinin S., Pecciarini L., Talarico A., Dal Cin E., Grassi S., Grizzo A., Maestro R., Doglioni C. Constitutive overexpression of CDC25A in primary human mammary epithelial cells results in both defective DNA damage response and chromosomal breaks at fragile sites. *Int J Cancer* 2008, 123 (6): 1466-1471 I.F.04.555/LINEA01
32. Cannizzaro R., Maiero S., Fornasarig M., Lacchin T., Canzonieri V. New trends in endoscopic staging of gastric tumors. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S18-S20 I.F.00.597/LINEA04
33. Canzonieri V., Memeo L., Perin T., Rossi D., Cannizzaro R. Exocrine-endocrine modulation in gastric cancer. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S14-S17 I.F.00.597/LINEA04
34. Capello D., Martini M., Gloghini A., Cerri M., Rasi S., Deambrogi C., Rossi D., Spina M., Tirelli U., Larocca L. M., Carbone A., Gaidano G. Molecular analysis of immunoglobulin variable genes in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma reveals implications for disease pathogenesis and histogenesis. *Haematol-Hematol J* 2008, 93 (8): 1178-1185 I.F.05.516/LINEA05
35. Capirci C., Valentini V., Cionini L., De Paoli A., Rodel C., Glynne-Jones R., Coco C., Romano M., Mantello G., Palazzi S., Mattia F. O., Friso M. L., Genovesi D., Vidali C., Gambacorta M. A., Buffoli A., Lupattelli M., Favretto M. S., La Torre G. Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Analysis of 566 ypCR Patients. *Int J Radiat Oncol* 2008, 72 (1): 99-107 I.F.04.290/LINEA04
36. Caponigro F., Romano C., Milano A., Solla R., Franchin G., Adamo V., Mari E., Morrìca B., Pepe S. A phase I/II trial of gefitinib and radiotherapy in patients with locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head

- and neck. *Anti-Cancer Drug* 2008, 19 (7): 739-744 I.F.02.357/LINEA04
37. Carbone A., Gloghini A., Gaidano G. KSHV/HHV8 Doesn't Play a Significant Role in the Development of Plasmablastic Lymphoma of the Oral Cavity. *Am J Surg Pathol* 2008, 32 (1): 172-174 I.F.04.181/LINEA05
 38. Carbone A., Botti G., Gloghini A., Simone G., Truini M., Curcio M. P., Gasparini P., Mangia A., Perin T., Salvi S., Testi A., Verderio P. Delineation of HER2 Gene Status in Breast Carcinoma by Silver in Situ Hybridization is Reproducible among Laboratories and Pathologists. *J Mol Diagn* 2008, 10 (6): 527-536 I.F.03.478/LINEA04
 39. Carbone A., Gloghini A. KSHV/HHV8-associated lymphomas. *Brit J Haematol* 2008, 140 (1): 13-24 I.F.04.490/LINEA03
 40. Casali P.G., Jost L., Reichardt P., Schlemmer M., Blay J. Y., [as collaborators of the ESMO Guidelines Working Group], Buonadonna A., Frustaci S. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008, 19 (Suppl 2): ii35-ii38 I.F.04.875/LINEA04
 41. Casali P.G., Jost L., Sleijfer S., Verweij J., Blay J. Y., [as collaborators of the ESMO Guidelines Working Group], Buonadonna A., Frustaci S. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008, 19 (Suppl 2): ii89-ii93 I.F.04.875/LINEA04
 42. Caselli E., Galvan M., Santoni F., Alvarez S., De Lera A. R., Ivanova D., Gronemeyer H., Caruso A., Guidoboni M., Cassai E., Dolcetti R., Di Luca D. Retinoic acid analogues inhibit human herpesvirus 8 replication. *Antivir Ther* 2008, 13 (2): 199-209 I.F.04.547/LINEA05
 43. Cattaruzza S., Nicolosi P. A., Perris R. Proteoglycans in the control of tumor growth and metastasis formation. *Connect Tissue Res* 2008, 49 (3): 225-229 I.F.01.085/LINEA01
 44. Ceresoli G.L., Castagneto B., Zucali P. A., Favaretto A., Mencoboni M., Grossi F., Cortinovis D., Del Conte G., Ceribelli A., Bearz A., Salamina S., De Vincenzo F., Cappuzzo F., Marangolo M., Torri V., Santoro A. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Brit J Cancer* 2008, 99 (1): 51-56 I.F.04.635/LINEA04
 45. Chauhan A.K., Kisucka J., Cozzi M. R., Walsh M. T., Moretti F. A., Battiston M., Mazzucato M., De Marco L., Baralle F. E., Wagner D. D., Muro A. F. Prothrombotic Effects of Fibronectin Isoforms Containing the EDA Domain. *Arterioscl Thromb Vas* 2008, 28 (2): 296-301 I.F.07.221/LINEA03
 46. Clemente A., Macchi V., Berretta M., Morra A. Female form of persistent mullerian duct syndrome: MDCT findings. *Clin Imag* 2008, 32 (4): 314-317 I.F.00.742/LINEA04
 47. Clifford G.M., Rickenbach M., Polesel J., Dal Maso L., Steffen I., Ledergerber B., Rauch A., Probst-Hensch N. M., Bouchardy C., Levi F., Franceschi S. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2008, 22 (16): 2135-2141 I.F.05.842/LINEA02
 48. Comoretto M., Balestreri L., Borsatti E., Cimitan M., Franchin G., Lise M. Detection and Restaging of Residual and/or Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma after Chemotherapy and Radiation Therapy: Comparison of MR Imaging and FDG PET/CT. *Radiology* 2008, 249 (1): 203-211 I.F.05.561/LINEA04
 49. Corona G., Vaccher E., Sandron S., Sartor I., Tirelli U., Innocenti F., Toffoli G. Lopinavir-Ritonavir Dramatically Affects the Pharmacokinetics of Irinotecan in HIV Patients With Kaposi's Sarcoma. *Clin Pharmacol Ther* 2008, 83 (4): 601-606 I.F.08.033/LINEA05
 50. Corona G., Casetta B., Sandron S., Vaccher E., Toffoli G. Rapid and sensitive analysis of vincristine in human plasma using on-line extraction combined with liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Sp* 2008, 22 (4): 519-525 I.F.02.971/LINEA05
 51. Corvo R., Amichetti M., Ascarelli A., Arcangeli G., Buffoli A., Cellini N., Cionini L., De Renzis C., Emiliani E., Franchini P., Gabriele P., Gobitti C., Grillo Ruggieri F., Bertoni F., Magrini S. M., Marmiroli L., Orsatti M., Panizza G. M., Tordiglione M., Ziccarelli L., Gava A., Zorat P. L., Ghelfi R., Serra G. F., Vitale V. Effects of fluconazole in the prophylaxis of oropharyngeal candidiasis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumour: results from a double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Cancer Care* 2008, 17 (3): 270-277 I.F.00.901/LINEA04
 52. Crivellari D., Sun Z., Coates A. S., Price K. N., Thurlimann B., Mouridsen H., Mauriac L., Forbes J. F., Paridaens R. J., Castiglione-Gertsch M., Gelber R. D., Colleoni M., Lang I., Del Mastro L., Gladiéff L., Rabaglio M., Smith I. E., Chirgwin J. H., Goldhirsch A., [as member of Breast International Group and International Breast Cancer Study Group], Veronesi A., Magri M. D., Buonadonna A., Coran F., Borsatti E., Candiani E., Massarut S., Roncadin M., Arcicasa M., Carbone A., Perin T., Gloghini A. Letrozole Compared With Tamoxifen for Elderly Patients With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer: The BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* 2008, 26 (12): 1972-1979 I.F.15.484/LINEA04
 53. D'Arminio Monforte A., Abrams D., Pradier C., Weber R., Reiss P., Bonnet F., Kirk O., Law M., De Wit S., Friis-Moller N., Phillips A. N., Sabin C. A., Lundgren J. D., [as collaborators of the D:A:D study group], Tirelli U., Martellotta F. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008, 22 (16): 2143-2153 I.F.05.842/LINEA05

54. Dal Col J., Zancai P., Terrin L., Guidoboni M., Ponzoni M., Pavan A., Spina M., Bergamin S., Rizzo S., Tirelli U., De Rossi A., Doglioni C., Dolcetti R. Distinct functional significance of Akt and mTOR constitutive activation in mantle cell lymphoma. *Blood* 2008, 111 (10): 5142-5151 I.F.10.896/LINEA03
55. Dal Col J., Dolcetti R. GSK-3beta inhibition: At the crossroad between Akt and mTOR constitutive activation to enhance cyclin D1 protein stability in mantle cell lymphoma. *Cell Cycle* 2008, 7 (18): I.F.03.314/LINEA03
56. Dal Maso L., Lise M., Zambon P., Crocetti E., Serraino D., Ricceri F., Vercelli M., De Lisi V., Tagliabue G., Federico M., Falcini F., Cassetti T., Donato A., Fusco M., Budroni M., Ferretti S., Tumino R., Piffer S., Bellu F., Mangone L., Giacomini A., Vitarelli S., Franceschi S. Incidence of primary liver cancer in Italy between 1988 and 2002: An age-period-cohort analysis. *Eur J Cancer* 2008, 44 (1): 285-292 I.F.04.454/LINEA02
57. Dal Maso L., Zucchetto A., Talamini R., Serraino D., Stocco C. F., Vercelli M., Falcini F., Franceschi S., [as member of PACE Working Group], Bidoli E., Polesel J., Lise M. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer* 2008, 123 (9): 2188-2194 I.F.04.555/LINEA02
58. Dama E., Rondelli R., De Rosa M., Arico M., Carli M., Bellani F. F., Magnani C., Merletti F., Pastore G., Pession A., [as collaborators of AIEOP Centres], Mascarin M. Patterns of domestic migrations and access to childhood cancer care centres in Italy: A report from the hospital based registry of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Eur J Cancer* 2008, 44 (15): 2101-2105 I.F.04.454/LINEA03
59. Danussi C., Spessotto P., Petrucco A., Wassermann B., Sabatelli P., Montesi M., Doliana R., Bressan G. M., Colombatti A. Emilin1 Deficiency Causes Structural and Functional Defects of Lymphatic Vasculature. *Mol Cell Biol* 2008, 28 (12): 4026-4039 I.F.06.420/LINEA01
60. De Cicco M., Malafronte M., Bertuzzi C. A., Pegolo M., Fantin D. Nutritional problems in gastric cancer patients. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S71-S75 I.F.00.597/LINEA04
61. De Luca A., Carotenuto A., Rachiglio A., Gallo M., Maiello M. R., Aldinucci D., Pinto A., Normanno N. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment. *J Cell Physiol* 2008, 214 (3): 559-567 I.F.03.643/LINEA01
62. De Marchi F., Belluco C., Olivieri M., Sigon R. Surgical approach to adenocarcinoma of the cardia. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S32-S35 I.F.00.597/LINEA04
63. De Mattia E., Cecchin E., Toffoli G. Pharmacogenetics of stomach cancer therapy. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S66-S70 I.F.00.597/LINEA04
64. De Paoli A., De Marchi F., Cannizzaro R., Frustaci S. Introduction : [Focus on gastric cancer multidisciplinary approach]. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S1- I.F.00.597/LINEA04
65. De Paoli A., Boz G., Buonadonna A., Innocente R., Sigon R., De Marchi F., Frustaci S. Multidisciplinary approach to gastric cancer: ongoing trials and new perspectives. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S80-S84 I.F.00.597/LINEA04
66. De Paoli P. Future of biobanking in microbiology for medical research. *Future Microbiol* 2008, 3 (1): 79-86 I.F.00.645/LINEA01
67. De Paoli P. Novel virally targeted therapies of EBV-associated tumors. *Curr Cancer Drug Tar* 2008, 8 (7): 581-596 I.F.05.385/LINEA05
68. De Re V., De Vita S., Sansonno D., Toffoli G. Mixed cryoglobulinemia syndrome as an additional autoimmune disorder associated with risk for lymphoma development. *Blood* 2008, 111 (12): 5760- I.F.10.896/LINEA03
69. De Zorzi M., Caggiari L., Ahlenstiel G., Rehmann B., De Re V. Description of two new major histocompatibility complex (MHC) class II DRB1 [Pan troglodytes (Patr)-DRB1] alleles. *Tissue Antigens* 2008, 71 (5): 490-492 I.F.02.245/LINEA01
70. Deandrea S., Talamini R., Foschi R., Montella M., Dal Maso L., Falcini F., La Vecchia C., Franceschi S., Negri E. Alcohol and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a case-control study. *Cancer Epidem Biomar* 2008, 17 (8): 2025-2028 I.F.04.642/LINEA02
71. Decaudin D., Dolcetti R., de Cremoux P., Ponzoni M., Vincent-Salomon A., Doglioni C., Dendale R., Escande M. C., Lumbroso-Le Rouic L., Ferreri A. J. M. Variable association between Chlamydomyces psittaci infection and ocular adnexal lymphomas: methodological biases or true geographical variations? *Anti-Cancer Drug* 2008, 19 (8): 761-765 I.F.02.357/LINEA05
72. Del Poeta G., Del Principe M. I., Buccisano F., Maurillo L., Capelli G., Luciano F., Perrotti A. P., Degan M., Venditti A., De Fabritiis P., Gattei V., Amadori S. Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008, 112 (1): 119-128 I.F.04.632/LINEA03
73. Di Benedetto F., De Ruvo N., Berretta M., Masetti M., Montalti R., Di Sandro S., Ballarin R., Codeluppi M., Guaraldi G., Gerunda G. E. Hepatocellular carcinoma in HIV patients treated by liver transplantation. *Ejso-Eur J Surg Onc* 2008, 34 (4): 422-427 I.F.02.065/LINEA04
74. Di Benedetto F., Di Sandro S., De Ruvo N., Berretta M., Montalti R., Guerrini G. P., Ballarin R., De Blasiis M. G., Spaggiari M., Smerieri N., Iemmolo R. M., Guaraldi G., Gerunda G. E. Human immunodeficiency virus and liver

transplantation: our point of view. *Transpl P* 2008, 40 (6): 1965-1971 I.F.01.027/LINEA05

75. Di Benedetto F., Di Sandro S., De Ruvo N., Berretta M., Masetti M., Montalti R., Ballarin R., Cocchi S., Potenza L., Luppi M., Gerunda G. E. Kaposi's sarcoma after liver transplantation. *J Cancer Res Clin* 2008, 134 (6): 653-658 I.F.02.366/LINEA05
76. Di Costanzo F., Ravasio R., Sobrero A., Bertetto O., Vinante O., Luppi G., Labianca R., Amadori D., Barone C., Merlano M. C., Longo F., Mansueto G., Antonuzzo L., Gasperoni S., [as member of Economic Evaluation in an Italian NHS Setting], Frustaci S. Capecitabine versus bolus fluorouracil plus leucovorin (folinic acid) as adjuvant chemotherapy for patients with Dukes' C colon cancer : economic evaluation in an Italian NHS setting. *Clin Drug Invest* 2008, 28 (10): 645-655 I.F.00.602
77. Di Lauro V., Murrone A., Bidoli E., Magri M. D., Crivellari D., Veronesi A. Trastuzumab and vinorelbine as highly effective and safe therapy for HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. A single institution experience. *Tumori* 2008, 94 (4): 464-468 I.F.00.597/LINEA04
78. Doliana R., Veljkovic V., Prljic J., Veljkovic N., De Lorenzo E., Mongiat M., Ligresti G., Marastoni S., Colombatti A. EMILINs interact with anthrax protective antigen and inhibit toxin action in vitro. *Matrix Biol* 2008, 27 (2): 96-106 I.F.03.687/LINEA01
79. Edefonti V., Decarli A., La Vecchia C., Bosetti C., Randi G., Franceschi S., Dal Maso L., Ferraroni M. Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers. *Int J Cancer* 2008, 122 (3): 609-613 I.F.04.555/LINEA02
80. Eggermont A.M.M., Suci S., Santinami M., Testori A., Kruit W. H. J., Marsden J., Punt C. J. A., Sales F., Gore M., Mackie R., Kusic Z., Dummer R., Hauschild A., Musat E., Spatz A., Keilholz U., [as collaborators of EORTC Melanoma Group], Maio M. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008, 372 (9633): 117-126 I.F.28.638/LINEA04
81. Ekstrom S.K., Vajdic C. M., Falster M., Engels E. A., Martinez-Maza O., Turner J., Hjalgrim H., Vineis P., Seniori C. A., Bracci P. M., Holly E. A., Willett E., Spinelli J. J., La Vecchia C., Zheng T., Becker N., De Sanjose S., Chiu B. C., Dal Maso L., Cocco P., Maynadie M., Foretova L., Staines A., Brennan P., Davis S., Severson R., Cerhan J. R., Breen E. C., Birmann B., Grulich A. E., Cozen W. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008, 111 (8): 4029-4038 I.F.10.896/LINEA02
82. Espina V., Edmiston K. H., Heiby M., Pierobon M., Sciro M., Merritt B., Banks S., Deng J., VanMeter A. J., Geho D. H., Pastore L., Sennesh J., Petricoin E. F., Liotta L. A. A portrait of tissue phosphoprotein stability in the clinical tissue procurement process. *Mol Cell Proteomics* 2008, 7 (10): 1998-2018 I.F.09.425/LINEA01
83. Fabris M., Quartuccio L., De Re V., Pozzato G., Mazzaro C., Ferri C., Baldini C., Salvin S., De Vita S. Fibronectin gene polymorphisms are associated with the development of B-cell lymphoma in type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Rheum Dis* 2008, 67 (1): 80-83 I.F.06.411/LINEA03
84. Ferreri A.J., Dognini G. P., Ponzoni M., Pecciarini L., Cangì M. G., Santambrogio G., Resti A. G., De Conciliis C., Magnino S., Pasini E., Vicari N., Dolcetti R., Doglioni C. Chlamydia psittaci-eradicating antibiotic therapy in patients with advanced-stage ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol* 2008, 19 (1): 194-195 I.F.04.875/LINEA05
85. Ferreri A.J., Dolcetti R., Du M. Q., Doglioni C., Resti A. G., Politi L. S., De Conciliis C., Radford J., Bertoni F., Zucca E., Cavalli F., Ponzoni M. Ocular adnexal MALT lymphoma: an intriguing model for antigen-driven lymphomagenesis and microbial-targeted therapy. *Ann Oncol* 2008, 19 (5): 835-846 I.F.04.875/LINEA05
86. Ferreri A.J.M., Dolcetti R., Dognini G. P., Malabarba L., Vicari N., Pasini E., Ponzoni M., Cangì M. G., Pecciarini L., Resti A. G., Doglioni C., Rossini S., Magnino S. Chlamydia psittaci is viable and infectious in the conjunctiva and peripheral blood of patients with ocular adnexal lymphoma: Results of a single-center prospective case-control study. *Int J Cancer* 2008, 123 (5): 1089-1093 I.F.04.555/LINEA05
87. Forconi F., Rinaldi A., Kwee I., Sozzi E., Raspadori D., Rancoita P. M., Scandurra M., Rossi D., Deambrogio C., Capello D., Zucca E., Marconi D., Bomben R., Gattei V., Lauria F., Gaidano G., Bertoni F. Genome-wide DNA analysis identifies recurrent imbalances predicting outcome in chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion. *Brit J Haematol* 2008, 143 (4): 532-536 I.F.04.490/LINEA03
88. Franceschi S., Dal Maso L., Rickenbach M., Polesel J., Hirschel B., Cavassini M., Bordoni A., Elzi L., Ess S., Jundt G., Mueller N., Clifford G. M. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Brit J Cancer* 2008, 99 (5): 800-804 I.F.04.635/LINEA02
89. Francis P., Crown J., Di Leo A., Buyse M., Balil A., Andersson M., Nordenskjold B., Lang I., Jakesz R., Vorobiof D., Gutierrez J., Van Hazel G., Dolci S., Jamin S., Bendahmane B., Gelber R. D., Goldhirsch A., Castiglione-Gertsch M., Piccart-Gebhart M., [as member of Breast International Group 02-98 Collaborative Group], Veronesi A. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group

- 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer I* 2008, 100 (2): 121-133 I.F.15.678/LINEA04
90. Fusco M., Girardi E., Piselli P., Palombino R., Polesel J., Maione C., Scognamiglio P., Pisanti F. A., Solmone M., Di Cicco P., Ippolito G., Franceschi S., Serraino D. Epidemiology of viral hepatitis infections in an area of southern Italy with high incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer* 2008, 44 (6): 847-853 I.F.04.454/LINEA02
 91. Galeone C., Pelucchi C., Dal Maso L., Negri E., Montella M., Zucchetto A., Talamini R., La Vecchia C. Allium vegetables intake and endometrial cancer risk. *Public Health Nutr* 2008, 1-4 I.F.01.858/LINEA02
 92. Garavello W., Giordano L., Bosetti C., Talamini R., Negri E., Tavani A., Maisonneuve P., Franceschi S., La Vecchia C. Diet diversity and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Eur J Nutr* 2008, 47 (5): 280-284 I.F.02.098/LINEA02
 93. Garavello W., Foschi R., Talamini R., La Vecchia C., Rossi M., Dal Maso L., Tavani A., Levi F., Barzan L., Ramazzotti V., Franceschi S., Negri E. Family history and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2008, 122 (8): 1827-1831 I.F.04.555/LINEA02
 94. Gasparotto D., Rossi S., Bearzi I., Doglioni C., Marzotto A., Hornick J. L., Grizzo A., Sartor C., Mandolesi A., Sciot R., Debiec-Rychter M., Dei Tos A. P., Maestro R. Multiple Primary Sporadic Gastrointestinal Stromal Tumors in the Adult: An Underestimated Entity. *Clin Cancer Res* 2008, 14 (18): 5715-5721 I.F.06.250/LINEA01
 95. Gattei V., Bulian P., Del Principe M. I., Zucchetto A., Maurillo L., Buccisano F., Bomben R., Dal Bo M., Luciano F., Rossi F. M., Degan M., Amadori S., Del Poeta G. Relevance of CD49d protein expression as overall survival and progressive disease prognosticator in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008, 111 (2): 865-873 I.F.10.896/LINEA03
 96. Giacalone A., Talamini R., Spina M., Fratino L., Spazzapan S., Tirelli U. Can the caregiver replace his/her elderly cancer patient in the physician-patient line of communication? *Support Care Cancer* 2008, 16 (10): 1157-1162 I.F.02.122/LINEA04
 97. Gianni L., Cole B. F., Panzini I., Snyder R., Holmberg S. B., Byrne M., Crivellari D., Colleoni M., Aebi S., Simoncini E., Pagani O., Castiglione-Gertsch M., Price K. N., Goldhirsch A., Coates A. S., Ravaioli A., [as collaborators of International Breast Cancer Group], Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Veronesi A., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Perin T., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. Anemia during adjuvant non-taxane chemotherapy for early breast cancer: Incidence and risk factors from two trials of the International Breast Cancer Study Group. *Support Care Cancer* 2008, 16 (1): 67-74 I.F.02.122/LINEA04
 98. Gridelli C., Maione P., Amoroso D., Baldari M., Bearz A., Bettoli V., Cammilluzzi E., Crino L., De Marinis F., Di Pietro F. A., Grossi F., Innocenzi D., Micali G., Piantedosi F. V., Scartozzi M. Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: Results of an Experts Panel Meeting. *Crit Rev Oncol Hemat* 2008, 66 (2): 155-162 I.F.04.632/LINEA04
 99. Gridelli C., De Maio E., Barbera S., Sannicola M., Piazza E., Piantedosi F., Brancaccio L., Morabito A., Maione P., Renda F., Signoriello G., Perrone F., [as collaborators of the MILES Investigators], Bearz A. The MILES-2G phase 2 study of single-agent gemcitabine with prolonged constant infusion in advanced non-small cell lung cancer elderly patients. *Lung Cancer* 2008, 61 (1): 67-72 I.F.03.455/LINEA04
 100. Gruber G., Cole B. F., Castiglione-Gertsch M., Holmberg S. B., Lindtner J., Golouh R., Collins J., Crivellari D., Thurlimann B., Simoncini E., Fey M. F., Gelber R. D., Coates A. S., Price K. N., Goldhirsch A., Viale G., Gusterson B. A., [as collaborators of International Breast Cancer Study Group], Veronesi A., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. Extracapsular tumor spread and the risk of local, axillary and supraclavicular recurrence in node-positive, premenopausal patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2008, 19 (8): 1393-1401 I.F.04.875/LINEA04
 101. Hashibe M., McKay J. D., Curado M. P., Oliveira J. C., Koifman S., Koifman R., Zaridze D., Shangina O., Wunsch-Filho V., Eluf-Neto J., Levi J. E., Matos E., Lagiou P., Lagiou A., Benhamou S., Bouchardy C., Szeszenia-Dabrowska N., Menezes A., Dall'Agnol M. M., Merletti F., Richiardi L., Fernandez L., Lence J., Talamini R., Barzan L., Mates D., Mates I. N., Kjaerheim K., Macfarlane G. J., Macfarlane T. V., Simonato L., Canova C., Holcatova I., Agudo A., Castellsague X., Lowry R., Janout V., Kollarova H., Conway D. I., McKinney P. A., Znaor A., Fabianova E., Bencko V., Lissowska J., Chabrier A., Hung R. J., Gaborieau V., Boffetta P., Brennan P. Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers. *Nat Genet* 2008, 40 (6): 707-709 I.F.25.556/LINEA02
 102. Hung R. J., McKay J. D., Gaborieau V., Boffetta P., Hashibe M., Zaridze D., Mukeria A., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Mates D., Bencko V., Foretova L., Janout V., Chen C., Goodman G., Field J. K., Liloglou T., Xinarianos G., Cassidy A., McLaughlin J., Liu G., Narod S., Krokhan H. E., Skorpens F., Elvestad M. B., Hveem K., Vatten L., Linseisen J., Clavel-Chapelon F., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H. B., Lund E., Martinez C., Bingham S., Rasmuson T., Hainaut P., Riboli E., Ahrens W., Benhamou S., Lagiou P., Trichopoulos D., Holcatova I., Merletti F., Kjaerheim K., Agudo A., Macfarlane G., Talamini R., Simonato L., Lowry R., Conway D. I., Znaor A., Healy C., Zelenika D., Boland A., Delepine M., Foglio M., Lechner D., Matsuda F., Blanche H., Gut

- I., Heath S., Lathrop M., Brennan P. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008, 452 (7187): 633-637 I.F.28.751/LINEA02
103. Iaquinto G., Fornasarig M., Quaia M., Giardullo N., D'Onofrio V., Iaquinto S., Di Bella S., Cannizzaro R. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2008, 67 (1): 61-67 I.F.05.888/LINEA04
104. Libra M., Gloghini A., Malaponte G., Gangemi P., De Re V., Cacopardo B., Spandidos D. A., Nicoletti F., Stivala F., Zignego A. L., Carbone A. In gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas t(14;18)-(IgH/Bcl-2) translocation clusters in hepatitis C virus-infected patients. *J Hepatol* 2008, 49 (2): 170-174 I.F.06.642/LINEA04
105. Libra M., Gloghini A., Malaponte G., Gangemi P., De Re V., Cacopardo B., Spandidos D. A., Nicoletti F., Stivala F., Zignego A. L., Carbone A. Association of t(14;18) translocation with HCV infection in gastrointestinal MALT lymphomas. *J Hepatol* 2008, 49 (2): 170-174 I.F.06.642/LINEA03
106. Lise M. Lecture: New treatment options for oesophago-gastric adenocarcinomas. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S2-S4 I.F.00.597/LINEA04
107. Lorenzon D., Mazzucato M., Abbruzzese L., Cilli M., De Angeli S., Degan M., Mambrini G., Piccardi F., Rupolo M., Michieli M., De Marco L., Gattei V., Astori G. Preclinical ex vivo expansion of peripheral blood CD34+ selected cells from cancer patients mobilized with combination chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor. *Vox Sang* 2008, 94 (4): 342-350 I.F.02.588/LINEA03
108. Lucenteforte E., Talamini R., Montella M., Dal Maso L., Tavani A., Deandrea S., Pelucchi C., Greggi S., Zucchetto A., Barbone F., Parpinel M., Franceschi S., La Vecchia C., Negri E. Macronutrients, fatty acids and cholesterol intake and endometrial cancer. *Ann Oncol* 2008, 19 (1): 168-172 I.F.04.875/LINEA02
109. Lucenteforte E., Garavello W., Bosetti C., Talamini R., Zambon P., Franceschi S., Negri E., La Vecchia C. Diet diversity and the risk of squamous cell esophageal cancer. *Int J Cancer* 2008, 123 (10): 2397-2400 I.F.04.555/LINEA02
110. Luchini A., Geho D. H., Bishop B., Tran D., Xia C., Dufour R. L., Jones C. D., Espina V., Patanarut A., Zhou W., Ross M. M., Tessitore A., Petricoin E. F., Liotta L. A. Smart hydrogel particles: biomarker harvesting: one-step affinity purification, size exclusion, and protection against degradation. *Nano Lett* 2008, 8 (1): 350-361 I.F.09.627/LINEA01
111. Maio M., Fonsatti E., Burigo A., Parmiani G. The Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT). Sharing visions, goals and efforts at European level. *Tumori* 2008, 94 (2): 179-181 I.F.00.597/LINEA01
112. Marastoni S., Ligresti G., Lorenzon E., Colombatti A., Mongiat M. Extracellular matrix: a matter of life and death. *Connect Tissue Res* 2008, 49 (3): 203-206 I.F.01.085/LINEA01
113. Martorelli D., Houali K., Caggiari L., Vaccher E., Barzan L., Franchin G., Gloghini A., Pavan A., Da Ponte A., Tedeschi R. M., De Re V., Carbone A., Ooka T., De Paoli P., Dolcetti R. Spontaneous T cell responses to Epstein-Barr virus-encoded BARTF1 protein and derived peptides in patients with nasopharyngeal carcinoma: Bases for improved immunotherapy. *Int J Cancer* 2008, 123 (5): 1100-1107 I.F.04.555/LINEA05
114. Menard S., Balsari A., Tagliabue E., Camerini T., Casalini P., Bufalino R., Castiglioni F., Carcangiu M. L., Gloghini A., Scalone S., Querzoli P., Lunardi M., Molino A., Mandara M., Mottolese M., Marandino F., Venturini M., Bighin C., Canello G., Montagna E., Perrone F., De Matteis A., Sapino A., Donadio M., Battelli N., Santinelli A., Pavesi L., Lanza A., Zito F. A., Labriola A., Aiello R. A., Caruso M., Zanconati F., Mustacchi G., Barbareschi M., Frisinghelli M., Russo R., Carrillo G. Biology, prognosis and response to therapy of breast carcinomas according to HER2 score. *Ann Oncol* 2008, 19 (10): 1706-1712 I.F.04.875/LINEA04
115. Menzies S.W., Kreusch J., Byth K., Pizzichetta M. A., Marghoob A., Braun R., Malvey J., Puig S., Argenziano G., Zalaudek I., Rabinovitz H. S., Oliviero M., Cabo H., Ahlgrimm-Siess V., Avramidis M., Guitera P., Soyer H. P., Ghigliotti G., Tanaka M., Perusquia A. M., Pagnanelli G., Bono R., Thomas L., Pellacani G., Langford D., Piccolo D., Terstappen K., Stanganelli I., Llambrich A., Jorh R. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol* 2008, 144 (9): 1120-1127 I.F.02.845/LINEA04
116. Merlo A., Turrini R., Dolcetti R., Zanovello P., Amadori A., Rosato A. Adoptive cell therapy against EBV-related malignancies: a survey of clinical results. *Expert Opin Biol Ther* 2008, 8 (9): 1265-1294 I.F.02.815/LINEA05
117. Merluzzi S., Gri G., Gattei V., Pagano M., Pucillo C. APE/Ref-1 makes fine-tuning of CD40-induced B cell proliferation. *Mol Immunol* 2008, 45 (14): 3731-3739 I.F.03.742/LINEA03
118. Mugavero M.J., May M., Harris R., Saag M. S., Costagliola D., Egger M., Phillips A., Gunthard H. F., Dabis F., Hogg R., de Wolf F., Fatkenheuer G., Gill M. J., Justice A., D'Arminio Monforte A., Lampe F., Miro J. M., Staszewski S., Sterne J. A. C., [as collaborators of Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients (ICONA)], Tirelli U., Cinelli R. Does short-term virologic failure translate to clinical events in antiretroviral-naive patients initiating antiretroviral therapy in clinical practice? *AIDS* 2008, 22 (18): 2481-2492 I.F.05.842/LINEA05
119. Nasti G., Ottaiano A., Iaffaioli R. V., Berretta M., Delrio P. Trials on Preoperative Chemotherapy in Resectable

- Colorectal Liver Metastases Need Prospective Evaluation of Predictive Factors of Response. *J Clin Oncol* 2008, 26 (22): 3812-3813 I.F.15.484/LINEA04
120. Panici P.B., Basile S., Maneschi F., Lissoni A. A., Signorelli M., Scambia G., Angioli R., Tateo S., Mangili G., Katsaros D., Garozzo G., Campagnutta E., Donadello N., Greggi S., Melpignano M., Raspagliesi F., Ragni N., Cormio G., Grassi R., Franchi M., Giannarelli D., Fossati R., Torri V., Amoroso M., Croce C., Mangioni C. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer I* 2008, 100 (23): 1707-1716 I.F.15.678/LINEA04
 121. Pasetto L.M., Friso M. L., Pucciarelli S., Basso U., Ruge M., Sinigaglia G., Rossi E., Compostella A., Toppan P., Agostini M., Monfardini S. Role of neoadjuvant treatment in cT3N0M0 rectal cancer. *Anticancer Res* 2008, 28 (6B): 4129-4135 I.F.01.414/LINEA04
 122. Pasetto L.M., Sinigaglia G., Basso U., Cocchio S., Compostella A., Pucciarelli S., Friso M. L., Ruge M., Toppan P., Agostini M., Monfardini S. Neoadjuvant chemoradiotherapy with 5-fluorouracil by bolus. *Anticancer Res* 2008, 28 (6B): 4095-4100 I.F.01.414/LINEA04
 123. Pasetto L.M., Basso U., Sinigaglia G., Pucciarelli S., Friso M. L., Ruge M., Toppan P., Agostini M., Monfardini S. Rectal cancer adjuvant chemotherapy: when is more useful? *Anticancer Res* 2008, 28 (3B): 1805-1812 I.F.01.414/LINEA04
 124. Pavan A., Spina M., Canzonieri V., Sansonno S., Toffoli G., De Re V. Recent prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma indicate NF-kappaB pathway as a target for new therapeutic strategies. *Leukemia Lymphoma* 2008, 49 (11): 2048-2058 I.F.01.512/LINEA01
 125. Pelucchi C., Galeone C., Montella M., Polesel J., Crispo A., Talamini R., Negri E., Ramazzotti V., Grimaldi M., Franceschi S., La Vecchia C. Alcohol consumption and renal cell cancer risk in two Italian case control studies. *Ann Oncol* 2008, 19 (5): 1003-1008 I.F.04.875/LINEA02
 126. Pelucchi C., Dal Maso L., Montella M., Parpinel M., Negri E., Talamini R., Giudice A., Franceschi S., La Vecchia C. Dietary intake of carotenoids and retinol and endometrial cancer risk in an Italian case-control study. *Cancer Cause Control* 2008, 19 (10): 1209-1215 I.F.03.279/LINEA02
 127. Pession A., Dama E., Rondelli R., Magnani C., De Rosa M., Locatelli F., Fagioli F., Haupt R., Jankovic M., Terracini B., Merletti F., Pastore G., [as collaborators of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology], Mascarin M. Survival of children with cancer in Italy, 1989-98. A report from the hospital based registry of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology (AIEOP). *Eur J Cancer* 2008, 44 (9): 1282-1289 I.F.04.454/LINEA03
 128. Petrocca F., Visone R., Rapazzotti Onelli M., Shah M. H., Nicoloso M. S., De Martino I., Iliopoulos D., Pillozzi E., Liu C. G., Negrini M., Cavazzini L., Volinia S., Alder H., Ruco L. P., Baldassarre G., Croce C. M., Vecchione A. E2F1-regulated microRNAs impair TGFbeta-dependent cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer. *Cancer Cell* 2008, 13 (3): 272-286 I.F.23.858/LINEA01
 129. Pignata S., Ferrandina G., Scarfone G., Scollo P., Odicino F., Cormio G., Katsaros D., Villa A., Mereu L., Ghezzi F., Manzione L., Lauria R., Breda E., Gueli A. D., Ballardini M., Vernaglia L. A., Sorio R., Mangili G., Priolo D., Magni G., Morabito A. Activity of chemotherapy in mucinous ovarian cancer with a recurrence free interval of more than 6 months: results from the SOCRATES retrospective study. *BMC Cancer* 2008, 8 (1): 252- I.F.02.709/LINEA04
 130. Polesel J., Talamini R., La Vecchia C., Levi F., Barzan L., Serraino D., Franceschi S., Dal Maso L. Tobacco smoking and the risk of upper aero-digestive tract cancers: A reanalysis of case-control studies using spline models. *Int J Cancer* 2008, 122 (10): 2398-2402 I.F.04.555/LINEA02
 131. Polesel J., Clifford G. M., Rickenbach M., Dal Maso L., Battegay M., Bouchardy C., Furrer H., Hasse B., Levi F., Probst-Hensch N. M., Schmid P., Franceschi S. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008, 22 (2): 301-306 I.F.05.842/LINEA02
 132. Ponzoni M., Ferreri A. J. M., Guidoboni M., Lettini A. A., Cangi M. G., Pasini E., Sacchi L., Pecciarini L., Grassi S., Dal Cin E., Stefano R., Magnino S., Dolcetti R., Doglioni C. Chlamydia infection and lymphomas: association beyond ocular adnexal lymphomas highlighted by multiple detection methods. *Clin Cancer Res* 2008, 14 (18): 5794-5800 I.F.06.250/LINEA05
 133. Pratesi C., Simonelli C., Zanussi S., Talamini R., Bortolin M. T., Tedeschi R., Marus A., Caffau C., Michieli M., Tirelli U., De Paoli P. Recent thymic emigrants in lymphoma patients with and without human immunodeficiency virus infection candidates for autologous peripheral stem cell transplantation. *Clin Exp Immunol* 2008, 151 (1): 101-109 I.F.02.599/LINEA05
 134. Puglisi F., Cardellino G. G., Crivellari D., Di Loreto C., Magri M. D., Minisini A. M., Mansutti M., Andretta C., Russo S., Lombardi D., Perin T., Damante G., Veronesi A. Thymidine phosphorylase expression is associated with time to progression in patients receiving low-dose, docetaxel-modulated capecitabine for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008, 19 (9): 1541-1546 I.F.04.875/LINEA04

135. Puppa G., Gervasio A., Yorukoglu K., Colombari R., De Marchi F., Canzonieri V. Huge renal cyst with parietal renal cell carcinoma, osseous metaplasia and a papillary adenoma: a case report with unique clinicopathological features and literature review. *Virchows Arch* 2008, 452 (3): 325-330 I.F.02.029/LINEA04
136. Radaelli F., Meucci G., Minoli G., [as member of Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO)], Cannizzaro R. Colonoscopy practice in Italy: A prospective survey on behalf of the Italian Association of Hospital Gastroenterologists. *Digest Liver Dis* 2008, 40 (11): 897-904 I.F.01.982/LINEA04
137. Radaelli F., Meucci G., Sgroi G., Minoli G., [as member of Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO)], Cannizzaro R. Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol* 2008, 103 (5): 1122-1130 I.F.06.101/LINEA04
138. Randi G., Ferraroni M., Talamini R., Garavello W., Deandrea S., Decarli A., Franceschi S., La Vecchia C. Glycemic index, glycemic load and thyroid cancer risk. *Ann Oncol* 2008, 19 (2): 380-383 I.F.04.875/LINEA02
139. Rasmussen B.B., Regan M. M., Lykkesfeldt A. E., Dell'Orto P., Del Curto B., Henriksen K. L., Mastropasqua M. G., Price K. N., Mery E., Lacroix-Triki M., Braye S., Altermatt H. J., Gelber R. D., Castiglione-Gertsch M., Goldhirsch A., Gusterson B. A., Thurlimann B., Coates A. S., Viale G., [as member of Breast International Group 1-98], Veronesi A., Crivellari D., Magri M. D., Buonadonna A., Coran F., Borsatti E., Candiani E., Massarut S., Roncadin M., Arcicasa M., Carbone A., Perin T., Gloghini A. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol* 2008, 9 (1): 23-28 I.F.12.247/LINEA04
140. Ravaioli A., Monti F., Regan M. M., Maffini F., Mastropasqua M. G., Spataro V., Castiglione-Gertsch M., Panzini I., Gianni L., Goldhirsch A., Coates A., Price K. N., Gusterson B. A., Viale G., [as collaborators of International Breast Cancer Group], Crivellari D., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Veronesi A., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Perin T., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. p27 and Skp2 immunoreactivity and its clinical significance with endocrine and chemo-endocrine treatments in node-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2008, 19 (4): 660-668 I.F.04.875/LINEA04
141. Regan M.M., Pagani O., Walley B., Torrisi R., Perez E. A., Francis P., Fleming G. F., Price K. N., Thurlimann B., Maibach R., Castiglione-Gertsch M., Coates A. S., Goldhirsch A., Gelber R. D., [as collaborators of International Breast Cancer Study Group], Crivellari D. Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: who receives chemotherapy? *Ann Oncol* 2008, 19 (7): 1231-1241 I.F.04.875/LINEA04
142. Riegman P.H.J., Bosch A. L., [as collaborators of OECI TuBaFrost Consortium], Carbone A., Gloghini A. OECI TuBaFrost tumor biobanking. *Tumori* 2008, 94 (2): 160-163 I.F.00.597/LINEA04
143. Rondonotti E., Pennazio M., Toth E., Menchen P., Riccioni M. E., De Palma G. D., Scotto F., De Looze D., Pachofsky T., Tacheci I., Havelund T., Couto G., Trifan A., Kofokotsios A., Cannizzaro R., Perez-Quadrado E., De Franchis R. Small-bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multicenter European study. *Endoscopy* 2008, 40 (6): 488-495 I.F.04.166/LINEA04
144. Rossi D., Zucchetto A., Rossi F. M., Capello D., Cerri M., Deambrogi C., Cresta S., Rasi S., De Paoli L., Lobetti B. C., Bulian P., Del Poeta G., Ladetto M., Gattei V., Gaidano G. CD49d expression is an independent risk factor of progressive disease in early stage chronic lymphocytic leukemia. *Haematol-Hematol J* 2008, 93 (10): 1575-1579 I.F.05.516/LINEA03
145. Rossi D., De Paoli L., Rossi F. M., Cerri M., Deambrogi C., Rasi S., Zucchetto A., Capello D., Gattei V., Gaidano G. Early stage chronic lymphocytic leukaemia carrying unmutated IGHV genes is at risk of recurrent infections during watch and wait. *Brit J Haematol* 2008, 141 (5): 734-736 I.F.04.490/LINEA03
146. Rossi M., Negri E., Bosetti C., Dal Maso L., Talamini R., Giacosa A., Montella M., Franceschi S., La Vecchia C. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio. *Public Health Nutr* 2008, 11 (2): 214-217 I.F.01.858/LINEA02
147. Rossi M., Negri E., Lagiou P., Talamini R., Dal Maso L., Montella M., Franceschi S., La Vecchia C. Flavonoids and ovarian cancer risk: A case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2008, 123 (4): 895-898 I.F.04.555/LINEA02
148. Russo F., Bearz A., Pampaloni G. Pemetrexed single agent chemotherapy in previously treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2008, 8 (216- I.F.02.709/LINEA04
149. Sabatino M., Zhao Y., Voiculescu S., Monaco A., Robbins P., Karai L., Nickoloff B. J., Maio M., Selleri S., Marincola F. M., Wang E. Conservation of genetic alterations in recurrent melanoma supports the melanoma stem cell hypothesis. *Cancer Res* 2008, 68 (1): 122-131 I.F.07.672/LINEA04
150. Sabin C.A., D'Arminio Monforte A., Friis-Moller N., Weber R., El Sadr W. M., Reiss P., Kirk O., Mercie P., Law M. G., De Wit S., Pradier C., Phillips A. N., Lundgren J. D., [as collaborators of Collaborative Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group], Tirelli U. Changes over time in risk factors for cardiovascular disease and use of lipid-lowering drugs in HIV-infected individuals and impact on myocardial infarction. *Clin Infect Dis* 2008, 46 (7): 1101-1110 I.F.06.750/LINEA05
151. Sabin C.A., Worm S. W., Weber R., Reiss P., El Sadr W., Dabis F., De Wit S., Law M., D'Arminio Monforte A.,

- Friis-Moller N., Kirk O., Pradier C., Weller I., Phillips A. N., Lundgren J. D., [as collaborators of D:A:D Study Group], Tirelli U. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008, 371 (9622): 1417-1426 I.F.28.638/LINEA05
152. Scapolan M., Perin T., Wassermann B., Canzonieri V., Colombatti A., Italia F., Spessotto P. Expression profiles in malignant fibrous histiocytomas: Clues for differentiating 'spindle cell' and 'pleomorphic' subtypes. *Eur J Cancer* 2008, 44 (2): 298-309 I.F.04.454/LINEA01
 153. Schiappacassi M., Lovat F., Canzonieri V., Belletti B., Berton S., Di Stefano D., Vecchione A., Colombatti A., Baldassarre G. p27Kip1 expression inhibits glioblastoma growth, invasion, and tumor-induced neoangiogenesis. *Mol Cancer Ther* 2008, 7 (5): 1164-1175 I.F.04.800/LINEA01
 154. Sigalotti L., Covre A., Zabierowski S., Himes B., Colizzi F., Natali P. G., Herlyn M., Maio M. Cancer testis antigens in human melanoma stem cells: Expression, distribution, and methylation status. *J Cell Physiol* 2008, 215 (2): 287-291 I.F.03.643/LINEA04
 155. Simonelli C., Annunziata M. A., Chimienti E., Berretta M., Tirelli U. Cancer survivorship: a challenge for the European oncologists. *Ann Oncol* 2008, 19 (7): 1216-1217 I.F.04.875/LINEA04
 156. Simonelli C., Berretta M., Tirelli U., Annunziata M. A. Clinical management of long-term cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008, 26 (1): 161-162 I.F.15.484/LINEA04
 157. Talamini R. Stomach cancer: epidemiological data. *Tumori* 2008, 7 (supp 3): S5-S7 I.F.00.597/LINEA02
 158. Talamini R., Polesel J., Spina M., Chimienti E., Serraino D., Zucchetto A., Zanet E., Franceschi S., Tirelli U. The impact of tobacco smoking and alcohol drinking on survival of patients with non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2008, 122 (7): 1624-1629 I.F.04.555/LINEA02
 159. Tedeschi R., Marus A., Bidoli E., Simonelli C., De Paoli P. Human herpesvirus 8 DNA quantification in matched plasma and PBMCs samples of patients with HHV8-related lymphoproliferative diseases. *J Clin Virol* 2008, 43 (-): 255-259 I.F.03.468/LINEA05
 160. Terrin L., Dal Col J., Rampazzo E., Zancai P., Pedrotti M., Ammirabile G., Bergamin S., Rizzo S., Dolcetti R., De Rossi A. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus activates the hTERT promoter and enhances telomerase activity in B lymphocytes. *J Virol* 2008, 82 (20): 10175-10187 I.F.05.332/LINEA05
 161. Tirelli U. Clinical outcome and prognostic factors for patients treated within the context of a phase I study: the Royal Marsden Hospital experience. *Brit J Cancer* 2008, 99 (8): 1364- I.F.04.635/LINEA03
 162. Toffoli G., De Mattia E. Pharmacogenetic relevance of MTHFR polymorphisms. *Pharmacogenomics* 2008, 9 (9): 1195-1206 I.F.03.371/LINEA01
 163. Tommasini C., Talamini R., Bidoli E., Siculo N., Palese A. Risk factors of falls in elderly population in acute care hospitals and nursing homes in north Italy: a retrospective study. *J Nurs care Qual* 2008, 23 (1): 43-49 I.F.00.679/LINEA04
 164. Trotta M.P., Ammassari A., Murri R., Marconi P., Zaccarelli M., Cozzi-Lepri A., Acinapura R., Abrescia N., De Longis P., Tozzi V., Scalzini A., Vullo V., Boumis E., Nasta P., Monforte A. d., Antinori A., [as collaborators of AdICoNA and AdeSpall Study Group], Tirelli U. Self-reported sexual dysfunction is frequent among HIV-infected persons and is associated with suboptimal adherence to antiretrovirals. *AIDS Patient Care St* 2008, 22 (4): 291-299 I.F.02.400/LINEA05
 165. Urso E., Pucciarelli S., Agostini M., Maretto I., Mescoli C., Bertorelle R., Viel A., Rugge M., Nitti D. Proximal colon cancer in patients aged 51-60 years of age should be tested for microsatellites instability. A comment on the Revised Bethesda Guidelines. *Int J Colorectal Dis* 2008, 23 (8): 801-806 I.F.01.918/LINEA01
 166. Valentini V., De Paoli A., Gambacorta M. A., Mantini G., Ratto C., Vecchio F. M., Barbaro B., Innocente R., Rossi C., Boz G., Barba M. C., Frattegiani A., Lupattelli M., Doglietto G. B. Infusional 5-Fluorouracil and ZD1839 (Gefitinib-IRESSA) in Combination with Preoperative Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: a Phase I and II Trial (1839IL/0092). *Int J Radiat Oncol* 2008, 72 (3): 644-649 I.F.04.290/LINEA04
 167. VanMeter A.J., Rodriguez A. S., Bowman E. D., Jen J., Harris C. C., Deng J., Calvert V. S., Silvestri A., Fredolini C., Chandhoke V., Petricoin E. F., Liotta L. A., Espina V. Laser capture microdissection and protein microarray analysis of human non-small cell lung cancer: differential epidermal growth factor receptor (EGFR) phosphorylation events associated with mutated EGFR compared with wild type. *Mol Cell Proteomics* 2008, 7 (10): 1902-1924 I.F.09.425/LINEA01
 168. Verdone G., Doliana R., Corazza A., Colebrooke S. A., Spessotto P., Bot S., Bucciotti F., Capuano A., Silvestri A., Viglino P., Campbell I. D., Colombatti A., Esposito G. The solution structure of Emilin1 gC1q domain reveals a disordered insertion necessary for interaction with the alpha 4beta 1 integrin. *J Biol Chem* 2008, 283 (27): 18947-18956 I.F.05.581/LINEA01
 169. Viale G., Regan M. M., Maiorano E., Mastropasqua M. G., Golouh R., Perin T., Brown R. W., Kovacs A., Pillay

- K., Ohlschlegel C., Braye S., Grigolato P., Rusca T., Gelber R. D., Castiglione-Gertsch M., Price K. N., Goldhirsch A., Gusterson B. A., Coates A. S., [as collaborators of International Breast Cancer Study Group], Crivellari D., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Veronesi A., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. Chemoendocrine compared with endocrine adjuvant therapies for node-negative breast cancer: predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors--International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008, 26 (9): 1404-1410 I.F.15.484/LINEA04
170. Viale G., Regan M. M., Mastropasqua M. G., Maffini F., Maiorano E., Colleoni M., Price K. N., Golouh R., Perin T., Brown R. W., Kovacs A., Pillay K., Ohlschlegel C., Gusterson B. A., Castiglione-Gertsch M., Gelber R. D., Goldhirsch A., Coates A. S., [as member of Breast Cancer Study Group], Crivellari D., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Veronesi A., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. Predictive Value of Tumor Ki-67 Expression in Two Randomized Trials of Adjuvant Chemoendocrine Therapy for Node-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer I* 2008, 100 (3): 207-212 I.F.15.678/LINEA04
171. Viale G., Giobbie-Hurder A., Regan M. M., Coates A. S., Mastropasqua M. G., Dell'Orto P., Maiorano E., MacGrogan G., Braye S. G., Ohlschlegel C., Neven P., Orosz Z., Olszewski W. P., Knox F., Thurlimann B., Price K. N., Castiglione-Gertsch M., Gelber R. D., Gusterson B. A., Goldhirsch A., [as member of Breast International Group (BIG)], Veronesi A., Crivellari D., Magri M. D., Buonadonna A., Coran F., Borsatti E., Candiani E., Massarut S., Roncadin M., Arcicasa M., Carbone A., Perin T., Gloghini A. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008, 26 (34): 5569-5575 I.F.15.484/LINEA04
172. Virgintino D., Ozerdem U., Girolamo F., Roncali L., Stallcup W. B., Perris R. Reversal of cellular roles in angiogenesis: implications for anti-angiogenic therapy. *J Vasc Res* 2008, 45 (2): 129-131 I.F.02.463/LINEA01
173. Willett E.V., Morton L. M., Hartge P., Becker N., Bernstein L., Boffetta P., Bracci P., Cerhan J., Chiu B. C. H., Cocco P., Dal Maso L., Davis S., De Sanjose S., Smedby K. E., Ennas M. G., Foretova L., Holly E. A., La Vecchia C., Matsuo K., Maynadie M., Melbye M., Negri E., Nieters A., Severson R., Slager S. L., Spinelli J. J., Staines A., Talamini R., Vornanen M., Weisenburger D. D., Roman E. Non-Hodgkin lymphoma and obesity: A pooled analysis from the InterLymph Consortium. *Int J Cancer* 2008, 122 (9): 2062-2070 I.F.04.555/LINEA02
174. Wulfkuhle J.D., Speer R., Pierobon M., Laird J., Espina V., Deng J., Mammano E., Yang S. X., Swain S. M., Nitti D., Esserman L. J., Belluco C., Liotta L. A., Petricoin E. F. Multiplexed Cell Signaling Analysis of Human Breast Cancer Applications for Personalized Therapy. *J Proteome Res* 2008, 7 (4): 1508-1517 I.F.05.675/LINEA04
175. Zanone Poma B., Riva A., Nasi M., Cicconi P., Broggin V., Cozzi Lepri A., Mologni D., Mazzotta F., D'Arminio Monforte A., Mussini C., Cossarizza A., Galli M., [as collaborators of Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients (ICONA)], Tirelli U., Martellotta F. Genetic polymorphisms differently influencing the emergence of atrophy and fat accumulation in HIV-related lipodystrophy. *AIDS* 2008, 22 (14): 1769-1778 I.F.05.842/LINEA05
176. Zucchetto A., Talamini R., Dal Maso L., Negri E., Polesel J., Ramazzotti V., Montella M., Canzonieri V., Serraino D., La Vecchia C., Franceschi S. Reproductive, menstrual, and other hormone-related factors and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 2008, 123 (9): 2213-2216 I.F.04.555/LINEA02

ARTICOLI PUBBLICATI SU RIVISTE SENZA IMPACT FACTOR

- [Airtum Working Group], Serraino D., De Dottori M., Dal Maso L., De Paoli A., Lise M., Zucchetto A., Zanier L. Italian Cancer Figures - report 2008. Childhood cancer: incidence, survival, trend [I Tumori in Italia - rapporto 2008. Tumori infantili: incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali]. *Epidemiol Prev* 2008, 32 (supp 2): I.F.00.000/LINEA02
- Aldinucci D., Perris R. Cell Origin of Tumors and the Persistence of Cancer Propagating Cells in Tumor Lesions. *The Open Pathology Journal* 2008, 2 (-): 6-12 I.F.00.000
- Berretta M., Zanet E., Berretta S., Tirelli U. Angiosarcoma renale: quale approccio terapeutico chemioterapico. *Casi Clinici in Oncologia* 2008, 25 (-): 14-17 I.F.00.000/LINEA04
- Berretta M., Zanet E., Martellotta F., Tirelli U. Leiomiomasarcoma della ghiandola parotidea in una paziente HIV-positiva: approccio terapeutico e decorso clinico. *Casi Clinici in Oncologia* 2008, 24 (-): 6-10 I.F.00.000/LINEA05
- Bortolussi R., Martellotta F., Fabiani F., Matovic M., Tirelli U., De Cicco M. Trattamento di una sindrome da astinenza da fentanile TTS mediante rotazione degli oppioidi. *Rivista Italiana di Cure Palliative* 2008, 3 (Autunno): 56-59 I.F.00.000/LINEA04

6. Bulian P., Gaidano G., Del Poeta G., Gattei V. CD49d expression in chronic lymphocytic leukemia: a prognostic parameter and a therapeutic target. *Future Oncol* 2008, 4 (3): 355-358 I.F.00.000/LINEA03
7. Crivellari D. Late-extended adjuvant treatment: dose it work? *Aging Health* 2008, 4 (3): 237-240 I.F.00.000
8. De Luca Ceros L., Fabbro L., Giacomini M., Ronchese L., Sartor I., Cannizzaro R., Cedrone S. ESGE-ESGENA guideline for quality assurance in reprocessing: Microbiological surveillance testing in endoscopy. *Anote News* 2008, 1 (supp): 1-6 I.F.00.000/LINEA04
9. De Re V., Simula M. P., Cannizzaro R., Sansonno D., Canzonieri V., Gloghini A., Carbone A., Colombatti A., Marin M. D., De Zorzi M., Toffoli G. Hcv inhibits antigen processing and presentation and induces oxidative stress response in gastric mucosa. *Proteom Clin Appl* 2008, 2 (-): 1290-1199 I.F.00.000/LINEA05
10. De Sanjose S., Benavente Y., Vajdic C. M., Engels E. A., Morton L. M., Bracci P. M., Spinelli J. J., Zheng T., Zhang Y., Franceschi S., Talamini R., Holly E. A., Grulich A. E., Cerhan J. R., Hartge P., Cozen W., Boffetta P., Brennan P., Maynadie M., Cocco P., Bosch R., Foretova L., Staines A., Becker N., Nieters A. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol H* 2008, 6 (4): 451-458 I.F.00.000/LINEA02
11. Del Pup L. Valutazione e trattamento delle secrezioni vaginali anomale. *Medicinae Doctor* 2008, 2 (-): 20-24 I.F.00.000/LINEA04
12. Del Pup L. Gestione della menopausa nelle pazienti con neoplasie ormonosensibili. *Bollettino Ginecologia Endocrinologica* 2008, I.F.00.000/LINEA04
13. Del Pup L. La terapia estrogenica può migliorare l'accuratezza del pap test e della colposcopia. *Menopausa News* 2008, 15 (-): 1-6 I.F.00.000/LINEA04
14. Del Pup L. La gestione del dolore pelvico cronico nella donna. *Medicinae Doctor* 2008, 4 (-): 20-23 I.F.00.000/LINEA04
15. Fabris M., Quartuccio L., De Re V., Pozzato G., Mazzaro C., Tavoni A., Ferri C., Salvin S., Lerussi A., Fabro C., Bombardieri S., De Vita S. Polimorfismi del gene della fibronectina e manifestazioni cliniche della sindrome crioglobulinemica: aumentato rischio di linfoma legato ai genotipi MspI DD e HaeIII AA [Fibronectin gene polymorphisms and clinical manifestations of mixed cryoglobulinemic syndrome: increased risk of lymphoma associated to MspI DD and HaeIII AA genotypes]. *Reumatismo* 2008, 60 (1): 28-34 I.F.00.000/LINEA01
16. Fornasari M., Minisini A. M., Clementi S., Bidoli E., Viel A., Cannizzaro R., Campagnutta E., Boz G., Libra M. Risk analysis of colorectal cancer in women with endometrial carcinoma. *Molecular Medicine Reports* 2008, 1 (4): 549-553 I.F.00.000/LINEA04
17. Fratino L. Pratica clinica: Sorafenib nell'anziano. Studio clinico in corso al Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, di Aviano [Clinical practice: Sorafenib in the elderly. A clinical study underway at the Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, di Aviano]. *Cancer and Aging* 2008, 6 (supp 1): S17- I.F.00.000
18. Giacomini M. Risk management ed il reprocessing della strumentazione endoscopica. *Anote News* 2008, 3 (4-5 I.F.00.000/LINEA04
19. Gigante M., Bertola A., Sorio R. Paziente con seconda recidiva vertebrale di adenocarcinoma ovarico: trattamento con intento radicale. *Tumori Femminili* 2008, 3 (5): 13-15 I.F.00.000/LINEA04
20. Giorda G., Lucia E., Bertola G., Breda B., De Piero G., Sopracordevole F., Del Pup L., Zanin G., Caserta L., Calcagnile F., Sorio R., Campagnutta E. Chirurgia radicale e ultraradicale nel trattamento del cancro ovarico in fase avanzata: fattibilità e complicanze. *Rivista di Ostetricia e Ginecologia Pratica e Medicina Perinatale* 2008, 23 (3/4): 17- I.F.00.000/LINEA04
21. Guardini I., Talamini R., Lirutti M., Palese A. The effectiveness of continuing education in postoperative pain management: results from a follow-up study. *J Contin Educ Nurs* 2008, 39 (6): 281-288 I.F.00.000/LINEA04
22. Lamovec J., Falconieri G., Salviato T., Pizzolitto S. Basaloid carcinoma of the breast: a review of 9 cases, with delineation of a possible clinicopathologic entity. *Ann Diagn Pathol* 2008, 12 (1): 4-11 I.F.00.000/LINEA04
23. Lestuzzi C., Maurea N. Cardiotossicità oncologica: valutazione e monitoraggio cardiovascolare nel paziente neoplastico. *ACSA Magazine Approccio clinico multidisciplinare* 2008, 3 (-): 34- I.F.00.000/LINEA04
24. Maio M., Nicolay H. J., Ascierto P., Belardelli F., Camerini R., Colombo M. P., Queirolo P., Ridolfi R., Russo V., Anzalone L., Fonsatti E., Parmiani G. The Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT): getting together to push the field forward. *J Transl Med* 2008, 6 (1): 8- I.F.00.000/LINEA01
25. Mascarini M., Barus D., Rossetti A. Francesca la ragazza invincibile. *OK la Salute prima di tutto* 2008, 11 (-): 91-93 I.F.00.000
26. Mattiuzzi V., Ciuffi D., Quericioli C. Il dirigente delle professioni tecnico-sanitarie. Ruolo, compiti e funzioni. *Mondo Sanitario* 2008, 3 (-): 8-13 I.F.00.000/LINEA04
27. McCubrey J.A., Sokolosky M. L., Lehmann B. D., Taylor J. R., Navolanic P. M., Chappell W. H., Abrams S. L., Stadelman K. M., Wong E. W. T., Misaghian N., Horn S., Basecke J., Libra M., Stivala F., Ligresti G., Tafuri

- A., Milella M., Zarzycki M., Dzugaj A., Chiarini F., Evangelisti C., Martelli A. M., Terrian D. M., Franklin R. A., Steelman L. S. Alteration of Akt activity increases chemotherapeutic drug and hormonal resistance in breast cancer yet confers an achilles heel by sensitization to targeted therapy. *Adv Enzyme Regul* 2008, 48 (-): 113-135 I.F.00.000/LINEA01
28. Piselli P., Busnach G., Citterio F., Richiardi L., Cimaglia C., Angeletti C., Doringhet P. V., Pozzetto U., Perrino M. L., Serraino D. Kidney transplant and cancer risk: an epidemiological study in Northern and Central Italy [Trapianto di rene e rischio di cancro: studio epidemiologico in Nord e Centro Italia]. *Epidemiol Prev* 2008, 32 (4-5): 205-211 I.F.00.000/LINEA02
 29. Quartuccio L., Fabris M., Moretti M., Barone F., Bombardieri M., Rupolo M., Lombardi S., Pitzalis C., Beltrami C. A., Curcio F., De Vita S. Resistance to Rituximab Therapy and Local BAFF Overexpression in Sjogren's Syndrome-Related Myoepithelial Sialadenitis and Low-Grade Parotid B-Cell Lymphoma. *Open Rheumatol J* 2008, 2 (-): 38-43 I.F.00.000/LINEA03
 30. Serraino D. Epidemiologia dei tumori HIV-associati. *ReAd files* 2008, 4 (-): 1-2 I.F.00.000/LINEA02
 31. Serraino D. Scelte di fine vita: anche l'epidemiologo deve fare la sua parte [End-of-life choices: epidemiologists should contribute to the debate]. *Epidemiol Prev* 2008, 32 (6): 274- I.F.00.000
 32. Sopracordevole F. Condilomatosi florida vulvo-perineale e cervicale in gravidanza. *Woman Health and Dseases* 2008, 2 (-): 12-13 I.F.00.000/LINEA04
 33. Sopracordevole F. Diagnosi e trattamento della VAIN. *La Colposcopia in Italia* 2008, 3 (-): 12-20 I.F.00.000/LINEA04
 34. Sorio R. Trattamento adiuvante nel carcinoma dell'endometrio: chemioterapia e radioterapia a confronto. *Tumori Femminili* 2008, 3 (5): 20-22 I.F.00.000/LINEA04
 35. Spina M., Chimienti E., Martellotta F., Berretta M., Zanet E., Lleshi A., Canzonieri V., Bulian P., Tirelli U. Studi di fase II sull'uso intratecale di citarabina liposomiale a lento rilascio nella profilassi della meningite linfomatosa nei linfomi non Hodgkin HIV-correlati [Phase II study of intrathecal long acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in HIV-related non-Hodgkin's lymphoma]. *Farmaci* 2008, 32 (5): 1-8 I.F.00.000/LINEA05
 36. Zotti P. La qualità della vita nei pazienti laringectomizzati. Un'indagine spiega il legame tra malattia e cattive abitudini. *Sottovoce* 2008, 126 (I.F.00.000

LIBRI E CAPITOLI DI LIBRO IN LINGUA INGLESE

1. Boffetta P., Dolcetti R. Infectious etiopathogenesis of extranodal lymphomas (Extranodal Lymphomas. Pathology and Management, Cavalli, F., Stein, H., and Zucca, E.). *Informa*, 2008: 24 - 33 p.
2. Brusadin G. Risk management in Oncologia Radioterapica *New Magazine*, 2008.
3. Buonamici F. B., De Angelis C., Iotti C., Paiusco M., Olmi P., Rosi A., Tabocchini M. A., Brusadin G. Rapporto ISTISAN 08/12. Indicazioni per l'Assicurazione di Qualità nella radioterapia ad intensità modulata Istituto Superiore di Sanità, 2008.
4. Liotta L. A., Belluco C., Petricoin E. F. Genomics and Proteomics (2) *in* DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. De Vita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A., DePinho, R. A., Weinberg, R. A. (eds.) 8. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008:
5. Santangelo M., Spiezia S., Clemente M., Renda A., Genovese A., Spadaro G., D'Orio C., Marone G., Federico S., Sabbatini M., Rotaia E., Piselli P., Cimaglia C., Serraino D. Immunodeficiency and Multiple Primary Malignancies (6) *in* Multiple Primary Malignancies. Renda, A. Milano, Springer, 2008:
6. Serraino D., Piselli P. Cancer Cohort Consortium Approach: Cancer Epidemiology *in* Immunosuppressed Groups (20) *in* Cancer Epidemiology. (Methods in Molecular Biology, Walker, J. M.). Verma, M. New York, Humana Press, 2008: 409 - 419 p.
7. Sopracordevole F. Carcinoma vulvare invasivo: diagnosi e stadiazione (205) *in* Patologia Vulvare. Testo Atlante. Boselli, F., Preti, M., Mariani, L. (eds.) -Mediacom, 2008: 216

- Libri e capitoli di libro in lingua italiana
- Comunicazioni pubblicate su riviste o volume degli atti
- Comunicazioni orali

LIBRI E CAPITOLI DI LIBRO IN LINGUA ITALIANA

1. [testi scritti dai ragazzi in cura presso l'Area Giovani del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano], Mascarin M., Truccolo I., Rossetti A., Furlan U., Bianchet K., Giacomello E., Michilin N., Venturrelli M. Non chiedermi come sto ma dimmi cosa c'è fuori : testimonianze di giovani malati di tumore Milano, Mondadori, 2008.
2. Berretta S., Berretta M. Patologia chirurgica dell'intestino tenue Roma, Aracne, 2008.
3. Brusadin G. Dal CORE COMPETENCE al CORE CURRICULUM. Il Corso di Laurea in Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia in prospettiva europea (1) *in* Dal Core Competence al Core Curriculum - Il Corso di Laurea in Tecniche di Radiologia Medica per Immagini e Radioterapia in prospettiva europea. Ascolese, F., Binetti, P., Beomonte Zobel, B. (eds.) SEU, 2008.
4. Brusadin G. Oncologia Radioterapia (4) *in* Quesiti di scienze delle professioni sanitarie tecniche- prove di ammissione ai corsi di laurea magistrale e ai master universitari. Ghizzoni, A. M., D'Addio, C., Beux, A., Brancato, G., Casalino, P. (eds.) The Mc Graw -Hill Companies, 2008: 127 - 132 p.
5. De Re V., Simula M. P., Cannizzaro R., Toffoli G. Studio di proteomica nell'infezione da HCV: Prospettive future per l'analisi delle risposte cliniche ai nuovi farmaci (Tumori ed infezioni da HIV: Linee guida nella terapia di combinazione chemioterapia-HAART, Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori). Biomedica, 2008: 73 - 82 p.
6. Fratino L. Vulnerabilità e fragilità nell'anziano. L'approccio umano nella presa in carico. I tumori dell'anziano. "ONCOFORM" Corso di Formazione in Oncologia, 2008
7. Lestuzzi C., Piazza R., Comoretto M. Masse intracavitarie e paracardiache (31) *in* Manuale di Ecocardiografia Clinica. Nicolosi, G. L., Antonini-Canterini, F., Pavan, D., Piazza, R. (eds.) Padova, Piccinin, 2008:
8. Mocchegiani R., Badano L., Nataloni M., Pergolini M., Greci G., Pavan D., Scalise L., Morbiducci U., Piazza R., Lestuzzi C., Nicolosi G. L. Protesi valvolari cardiache (26) *in* Manuale di Ecocardiografia Clinica. Nicolosi, G. L., Antonini-Canterini, F., Pavan, D., Piazza, R. (eds.) Padova, Piccinin, 2008.
9. Pavan D., Mantero A., Antonini-Canterini F., Massironi L., Bosotti L., Lestuzzi C. L'esame ecocardiografico bidimensionale e M-mode (6) *in* Manuale di Ecocardiografia Clinica. Nicolosi, G. L., Antonini-Canterini, F., Pavan, D., Piazza, R. (eds.) Padova, Piccinin, 2008:
10. Spina M., Chimienti E., Martellotta F., Zanet E., Nigri P., Berretta M., Rupolo M., Michieli M., Tirelli U. Linfomi non-Hodgkin e linfoma di Hodgkin associati ad HIV: linee guida di terapia antitumorale (Tumori ed infezioni da HIV: Linee guida nella terapia di combinazione chemioterapia-HAART, Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori). Biomedica, 2008: 27 - 34 p.
11. Tirelli U., Lazzarin A., Antinori A., Landonio G., Rizzardini G., Serraino D., [a cura di Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori GICAT]. Tumori ed infezioni da HIV: Linee guida nella terapia di combinazione chemioterapia-HAART Milano, Biomedica, 2008. 1 - 110 p.
12. Vaccher E., Lleshi A., Manuele R., Schioppa O., Bearz A., Fratino L., Spazzapan S., Tirelli U. Sarcoma di Kaposi e tumori solidi: Linee guida di terapia antitumorale (Tumori ed infezioni da HIV: Linee guida nella terapia di combinazione chemioterapia-HAART, Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori). Biomedica, 2008: 35 - 43 p.
13. Vaccher E. Linee guida nella terapia di combinazione chemioterapia-HAART (Tumori ed infezioni da HIV: Linee guida nella terapia di combinazione chemioterapia-HAART, Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori). Biomedica, 2008: 23 - 26 p.
14. Zucchetto A., Suligo B., De Paoli A., Bruzzone S., Dal Maso L., Rezza G., Serraino D. Sopravvivenza post-AIDS in Italia, 1999-2006: il ruolo delle patologie associate all'AIDS (Tumori ed infezioni da HIV: Linee guida nella terapia di combinazione chemioterapia-HAART, Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori). Biomedica, 2008: 5 - 12 p.

COMUNICAZIONI PUBBLICATE SU RIVISTE O VOLUMI DEGLI ATTI

1. Aapro M., Crivellari D. The use of adjuvant endocrine therapy in older women with estrogen receptor-positive (ER1) breast cancer (BC).33rd ESMO Congress, Stockholm, Sweden, 12-16 September, 2008. Ann Oncol 2008, (supp 8): VIII208 -
2. Annunziata M. A. Il "distress" psichico nella patologia oncologica: sesto parametro vitale?II° Conferenza regionale Ospedali per la promozione della salute – HPH – Rete Friuli Venezia Giulia, Monfalcone, (GO), 14-15 Febbraio, 2008. Volume degli atti 2008, (-): 455 - 473.
3. Annunziata M. A., Bufalino R., Truccolo I. Segreteria Scientifica.Corso di Formazione per Volontari dei Punti di

- Accoglienza e Informazione in Oncologia - Programma 1-WP5, Roma, 11-13 Dicembre, 2008. Volume degli atti 2008
4. Annunziata M. A. Lezione teorica: La Comunicazione. Corso di Formazione per Volontari dei Punti di Accoglienza e Informazione in Oncologia - Programma 1-WP5, Roma, 11-13 Dicembre, 2008. Volume degli atti 2008,
 5. Annunziata M. A., Muzzati B., Del Rizzo L. L'impatto psicologico del trapianto autologo di cellule staminali: una rassegna della letteratura. VIII Convegno Nazionale SIPCO, Firenze, 25-27 Settembre, 2008. Volume degli atti 2008, (-): 32
 6. Annunziata M. A., Muzzati B. Il Needs Evaluation Questionnaire: primo studio di dimensionalità attraverso analisi fattoriale Esplorativa. X Congresso Nazionale della Sezione di Psicologia Clinica Dinamica, Padova, 12-14 Settembre, 2008. Volume degli atti 2008, (-): 266 -
 7. Annunziata M. A., Bianchet K., Muzzati B., Biancat R., Berretta M., Tirelli U., De Candido R., Del Ben G. Riabilitazione fisica e psicosociale dei pazienti guariti o lungoviventi oncologici. XII Conferenza Nazionale degli Ospedali e Servizi Sanitari per la Promozione della Salute. Health Promoting Hospitals & Health Services (HPH), Milano, 16-18 Ottobre, 2008. Volume degli atti 2008,
 8. Annunziata M. A., Muzzati B., Del Rizzo L., Bidoli E. Caregiving e patologia oncologica: il peso percepito dal principale caregiver. VIII Congresso Nazionale S.I.P.Sa., Rovigo, 1-4 ottobre, 1-4 Ottobre, 2008. Volume degli atti 2008, (-): 182 - 183.
 9. Avanzo M., Dassi A., Drigo A., Sartor G., Capra E., Cappelletto C., Ren Kaiser S. In vivo skin dosimetry with EBT Radiochromic films in Helical Tomotherapy treatments. 50th AAPM Annual Meeting Program, Houston, Texas, 27-31 July, 2008. Med Phys 2008, (6): 2770 -
 10. Avanzo M., Franchin G., Sartor G., Gigante M. Tumor control probability of undifferentiated nasopharyngeal cancer. 50th AAPM Annual Meeting Program, Houston, Texas, 27-31 July, 2008. Med Phys 2008, (6): 2933 -
 11. Balbo Silvia, Wang Mingyao, Hecht Stephen, Canova Cristina, Simonato Lorenzo, Merletti Franco, Richiardi Lorenzo, Znaor Ariana, Talamini Renato, Barzan Luigi, Agudo Antonio, Castellsague' Xavier, Bencko Vladimir, Holcatova Ivana, Metspalu Andres, Nelis Mari, Hashibe Mia, Brennan Paul, Boffetta Paolo. Investigation of the role of alcohol-metabolizing genes and DNA repair genes in the increase of levels of N2-ethylidenedeoxyguanosine. AACR Annual Meeting, San Diego, CA, 12-16 April, 2008. AACR Meeting Abstracts 2008, (1 Annual Meeting): 1885
 12. Barana D., Marcon A., Pastrello C., Beghelli S., Sala P., Montagna M., Viel A., Bertario L., Scarpa A., D'Andrea E., Oliani C. Inherited tumor predispositions: the cancer family clinic of the "Lega Italiana-Lotta Contro i Tumori (LILT)" in Verona. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 October, 2008. Ann Oncol 2008, (supp 9): Session H: gastrointestinal cancer-colon-rectal - IX82.
 13. Basso U., Bassi C., Falci C., Sambiasi D., Crivellari D., Molino A., Lonardi S., Fiduccia P., Jirillo A., Monfardini S. Does multidimensional geriatric assessment influence the prescription of adjuvant chemotherapy to elderly women with early breast cancer in a multivariate model? ASCO Meeting. J Clin Oncol 2008, (Suppl 15): Session: Patient Care - 20541.
 14. Bearz A., Garassino I., Cavina R., Talamini R., Favaretto A., Boccalon M., Simonelli C., Spazzapan S., Fratino L., Tirelli U. Pemetrexed in second-line treatment in advanced NSCLC: An experience on 131 patients. 44th ASCO Annual Meeting, Chicago, May 30-June 3, 2008. J Clin Oncol 2008, (Suppl 15): Session: Lung Cancer-Metastatic Lung Cancer - 19114.
 15. Bearz A., Vaccher E., Spina M., Lleshi A., Schioppa O., Giacalone A., Tirelli U. Second-line treatment for non-small-cell lung cancer: are the costs affordable? 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. Ann Oncol 2008, (supp 9): Session P: organization and pharmacoeconomic aspects, patient care and elderly - IX124.
 16. Belletti B., Pellizzari I., Fabris L., Berton S., Wolf K., Lovat F., Schiappacassi M., D'Andrea S., Lovisa S., Nicoloso M. S., Colombatti A., Friedi P., Baldassarre G. p27KIP1 controls cell morphology and motility in 3D-contexts through the regulation of MT dynamics. 50th Annual meeting of Italian cancer society, Napoli, 6-9 October, 2008. Abstract 2008, (-): 85 -
 17. Belletti B., D'Andrea S., Perin T., Colombatti A., Massarut S., Baldassarre G. Effects of intraoperative radiotherapy on breast cancer cell proliferation and invasion. American Association for Cancer Research (AACR) Centennial Conference: Translational Cancer Medicine 2008: Cancer Clinical Trials and Personalized Medicine, Monterey, Canada, 20-23 July, 2008. Volume degli atti 2008, (Poster Session B): Clinical Trials - 35.
 18. Belletti B., D'Andrea S., Perin T., Colombatti A., Massarut S., Baldassarre G. Effects of intraoperative radiotherapy on breast cancer cell proliferation and invasion. AACR Centennial Conference: Translational Cancer Medicine, Monterey, CA, 20-23 July, 2008. AACR Meeting Abstracts 2008, (2 Translational Cancer Medicine Meeting): B7 -
 19. Benedetti D., Zucchetto A., Dal B. M., Tripodo C., Bossi F., Bomben R., Marconi D., Degan M., Del P. G., Deaglio S., Gaidono G., Tedesco F., Malavasi F., Gattei V. Gene expression profiling of CD38+CD49D+ chronic lymphocytic leukemia cells: role of the chemokines CCL3 and CCL4 in the cross-talk between CLL cells and

tumor microenvironment. X Congress of the Italian Society of Experimental Hematology, Bari, 24-26 Settembre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S3): Session: Chronic Lymphocytic Leukemia (I) - S90.

20. Berretta M., Lleshi A., Simonelli C., Bearz A., Tirelli U. Clinical presentation and outcome of colorectal cancer in HIV-infected patients: a clinical case-control study. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session H: gastrointestinal cancer-colon-rectal - IX84.
21. Berretta M., Lanzafame M., Montesarchio V., Ortolani P., Cinelli R., Di Benedetto F., Spina M., Lleshi A., Simonelli C., Tirelli U. FOLFOX4 and concomitant highly active antiretroviral therapy (HAART) in metastatic colorectal cancer (M-CRC) HIV-positive patients (pts): A GICAT experience. 44th ASCO Annual Meeting, Chicago, May 30-June 3, 2008. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Gastrointestinal (Colorectal) Cancer - 15046.
22. Berretta M., Torresin A., Giacomazzi D., Nurrari G., Izzi I., Simonelli C., Bearz A., Martellotta F., Tirelli U. Clinical presentation and outcome of colorectal cancer in HIV-infected patients: A clinical case-control study. Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, Florida, 25-27 Gennaio, 2008. Educational Book 2008, (-): General Poster Session E - Abstract n. 395.
23. Berretta M., Lazzarelli S., Simonelli C., Lleshi A., Giovanni L., Mattioli R., Della Chiesa M., Passalacqua R. Dose-finding/phase II trial with a combination of bevacizumab (B) plus immunotherapy plus chemotherapy (BIC) in patients with metastatic renal cell cancer (mRCC): A GOIRC multicentre study. ASCO Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, 14-16 February, 2008. Educational Book 2008, (-): Abstract n. 354 -
24. Berton S., Belletti B., Wolf K., Lovat F., Colombatti A., Friedl P., Baldassarre G. P27Kip1 affects cell migration and invasion by regulating the switch from mesenchymal to amoeboid motility. Joint Metastasis Research Society-AACR Conference on Metastasis (American Association for Cancer Research), Vancouver, Canada, 3-7 August, 2008. AACR Annual Meeting 2008, (-): 53 -
25. Bianchet K. La scheda per la valutazione dello stile comunicativo: esercitazione pratica. Corso di Formazione per Volontari dei Punti di Accoglienza e Informazione in Oncologia - Programma 1-WP5, Roma, 11-13 Dicembre, 2008. Volume degli atti 2008,
26. Blom A. M., Okroj M., Mark L., Korodi Z., Tedeschi R., Dillner J., Spiller O. B. Screening for naturally occurring anti-KCP (KSHV complement control protein; ORF4) antibodies in KSHV-infected patients and generation of specific monoclonal antibodies for pathogenesis studies. 11th International Workshop on KSHV & Related Agents, Birmingham, UK, 22-26 July, 2008. Volume degli atti 2008, (-): 69
27. Bomben R., Dal Bo M., Capello D., Forconi F., Zucchetto A., Maffei R., Laurenti L., Bertoni F., Bulian P., Rossi D., Del Principe M. I., Ilariucci F., Sozzi E., Zucca E., Degan M., Lauria F., Del Poeta G., Efremov D. G., Marasca R., Gaidano G., et al. Novel molecular and clinical features of CLL expressing or not expressing stereotyped B cell receptors: results of an Italian multicentric study. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, 12-15 Giugno, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S1): Session: Chronic lymphocytic leukemia - Biology and Clinical prognosis - S27.
28. Bomben R., Dal Bo M., Capello D., Forconi F., Zucchetto A., Maffei R., Laurenti L., Bertoni F., Bulian P., Rossi D., Del Principe M. I., Ilariucci F., Sozzi E., Spina V., Zucca E., Degan M., Lauria F., Del Poeta G., Efremov D. G., Marasca R., et al. Molecular and clinical features of B-Cell chronic lymphocytic leukemia with or without stereotyped B-Cell receptors: an Italian multicentric experience. X Congress of the Italian Society of Experimental Hematology, Bari. *Haematol-Hematol J* 2008, (S2): Session: Chronic Lymphocytic Leukemia (I) - S91.
29. Borsatti E., Balestreri L., Canzonieri V., De Paoli A., Baresic T., Bagatin E., De Marchi F., Cimitan M. 18FDG-PET/CT and Nuclear Magnetic Resonance in pre-operative restaging of chemo-radiotreated rectal cancer: are they both essential for surgical planning. Annual Congress of the EANM 2008, Munich, Germany. *Eur J Nucl Med Mol I* 2008, (supp 2): S206 - S207.
30. Bortolussi R., Fabiani F., Matovic M., Mascarin M., De Cicco M. Sindrome da dipendenza fisica da oppioidi resistente alla procedura di svezzamento. Convegno Nazionale S.I.C.P., Taormina, 5 Novembre, 2008. Abstract 2008
31. Bossi F., Rizzi L., Bulla R., Munaut C., Berton S., Baldassarre G., Frankenne F., Tedesco F. C1q: A novel angiogenic factor? *Mol Immunol* 2008, (16): DOI -
32. Bossi Fleur, Rizzi Lucia, Munot Carine, Berton Stefania, Lorenzetto Erica, Baldassarre Gustavo, Frankenne Francis, Tedesco Francesco. The complement component C1q: A novel angiogenic factor? *Am J Reprod Immunol* 2008, (1): 89
33. Brunello A., Monfardini S., Crivellari D., Puglisi F., Nascimben O., Scattolin G., Molino A., Mustacchi G., Beda M., Basso U. Multicenter analysis of activity and safety of trastuzumab plus chemotherapy in advanced breast cancer in elderly women (≥ 70 years). ASCO Meeting. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Breast Cancer-Metastatic Breast Cancer - 1096.
34. Brusadin G. Communicational models patient/health care professional: The Radiation Therapy Oncologist. XVIII Congresso Nazionale AIRO, Milano, 15-18 Novembre, 2008. *Tumori* 2008, (supp 2): S69 - S70.
35. Bryce J., Falanga M., Catapano M., Catania G., Colussi A. M., Connola M., Bell C. Advancing the practice of

clinical research nurses: The nurse researcher role. *Oncol Nurs Forum* 2008, (3): 2888

36. Bucca E., Beneduce L., Leon A. E., Fabricio A. S. C., Michilin S., Steffan A., Durante C., Belluco C., Rizzo A., Berlanda B., Perasole A., Zampieri F., Zuin J., Fassina G., Gion M. The combination of free CA15.3 and CA15.3-IGM complexes enhances discrimination between healthy subjects and breast cancer patients. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): IX95
37. Bulian P., Del Principe M. I., Zucchetto A., Maurillo L., Bomben R., Buccisano F., Dal Bo M., Luciano F., Rossi F. M., Venditti A., Degan M., Amadori S., Gattei V., Del Poeta G. High CD54 cell surface expression on B cells in chronic lymphocytic leukemia is an independent predictor of poor outcome. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, 12-15 Giugno, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S1): Session: Chronic lymphocytic leukemia - Prognostic factors - S213.
38. Buonadonna A., Cannizzaro R., Colussi A. M., Rosalen S., Turchet E., Tabaro G., Frustaci S. Combination chemotherapy (CT) with docetaxel (D), oxaliplatin (O), capecitabine (C) in patients (PTS) with advanced gastric cancer (AGC): preliminary results on toxicity of a pilot study. XIV National Congress of Digestive Diseases, Rimini, 8-12 Marzo, 2008. *Digest Liver Dis* 2008, (supp 1): S119
39. Burnelli R., Rinieri S., Todesco A., Locatelli F., Sala A., Buffardi S., Garaventa A., D'Amico S., Russo L., Bianchi M., Farruggia P., Favre C., Santoro N., Indolfi P., Porta F., Cornelli P., Iaria G., Lippi A., Zanazzo G., De Santis R., et al. Protocollo AIEOP-LH 2004 per la terapia del linfoma di Hodgkin in età pediatrica: analisi ad interim. XXXV Congresso Nazionale Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, Ancona, 26-28 Ottobre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S4): s27
40. Burnelli R., Rinieri S., Carli M., Bianchi M., Garaventa A., Locatelli F., Farruggia P., Indolfi P., Sala A., D'Amico S., De Santis R., Santoro N., Lippi A., Farruggia P., Bertolini P., Balter R., Buffardi S., Russo L., Zanazzo G., Cellini M., et al. Protocollo AIEOP-MH'96 per la terapia del linfoma di Hodgkin in età pediatrica: risultati a lungo termine. XXXV Congresso Nazionale Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, Ancona, 26-28 Ottobre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S4): Session: Leucemie e Linfomi - s26.
41. Buti S., Lazzarelli S., Rivoltini L., Castelli C., Camisaschi C., Simonelli C., Lo Re G., Mattioli R., Mazza G., Brighenti M., Passalacqua R. Bevacizumab (B) plus low-doses immunotherapy (IT) plus chemotherapy (CT) (BIC) in metastatic renal cell cancer (MRCC): antitumor effects and variations of t-regulatory cells (TREG) and other T lymphocytes subsets. a study of the italian oncology group for clinical research (GOIRC). 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session E: genitourinary and gynaecologic cancer - IX44-45.
42. Caliendo E., Antonione R., Guarnieri G., De Cicco M., Biolo G. Treating hyperglycemia improves skeletal muscle protein metabolism in the critically ill. 30th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Congress, Firenze, 13-16 Settembre, 2008. *Abstract 2008*, (-): Session: Critical Care 1 - 35.
43. Campagnutta E. Diagnosi precoce e terapia chirurgica del carcinoma della cervice uterina. Convegno Tumori genitali Femminili (evento ECM), Lecce, 17-18 Gennaio, 2008. Volume degli atti 2008,
44. Campagnutta E., Sopracordevole F., Franzo F., Zanier A. Vulvectomia radicale: aspetti attuali della modulazione della radicalità. Congresso AOGOI: Dall'anatomia chirurgica alla chirurgia anatomica in ginecologia, Nova Levante, Bolzano, 16-18 Aprile, 2008. *Abstract 2008*,
45. Campagnutta E. Quando la linfadenectomia e con quale estensione? esperienze istituzionali a confronto. 84° Congresso Nazionale SIGO - 49° Congresso AOGOI: Le età della donna tra natura e tecnologia, Torino, 5 - 8 Ottobre, 2008. *Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia 2008*, (CD-ROM):
46. Cannizzaro R., De Re V., Caggiari L., Simula M. P., Spina M., Canzonieri V. Relationship between Galectin-10 expression and severity of Celiac Disease Abolished in the presence of Gamma/Delta+T Cell Clonal Expansion. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute, San Diego, 17-22 Maggio, 2008. *Gastroenterology* 2008, (4 supp 1): A-81
47. Cannizzaro R., Maiero S., Buonadonna A., Frustaci S., De Paoli A., Sigon R., Canzonieri V., Lacchin T., Fornasari M., De Marchi F. EUS in gastric cancer treated by neoadjuvant chemotherapy (NAC). XXXI Congresso Nazionale SICO, Forli, 19-21 Giugno, 2008. Volume degli atti 2008,
48. Canzonieri V., Simula M. P., De Re V., Marin D., Perin T., Colarossi C., Cannizzaro R. Relationship between Galectin-10 expression and severity of celiac disease abolished in the presence of gammadelta-positive T cell clonal expansion. *Journal of Hemato pathology* 2008, (2): 189
49. Canzonieri V., Belluco C., De Paoli A., Belardinelli V., Perin T., Sigon R., Cannizzaro R., Lise M., De Marchi F. Intraoperative tumor regression grade (TRG) assessment after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. 2008 Annual Meeting SSO (Society of Surgical Oncology), Chicago, USA, 13 Marzo, 2008. *Ann Surg Oncol* 2008, (S2): 51
50. Canzonieri V., De Re V., Racanelli V., Pavan A., Perin T., Sansonno S. Clonal CD27+ CD19+ B-cell expansion through inhibition of FCγRII in HCV+ cryoglobulinemic patients. *Journal of Hemato pathology* 2008, (2): 190 -

51. Canzonieri V., De Re V., Simula M. P., Pavan A., Caggiari L., Perin T., Sansonno S. Characterization of antibodies direct against the idiotypic VK chain of HCV-related type-II mixed cryoglobulinemia and B-cell proliferations. *Journal of Hemato pathology* 2008, (2): 190 -
52. Capello D., Deambrogi C., Poretti G., Scandurra M., Kwee I., Rancoita P., Cerri M., Gloghini A., Larocca L. M., Rinaldi A., Rossi D., Ponzoni M., Montes M. S., Zucca E., Piris M. A., Canzonieri V., Spina M., Tirelli U., Carbone A., Gaidano G., et al. Identification by comparative genome-wide DNA profiling of recurrent genetic lesions specifically associated with HIV-related non-hodgkin lymphoma. X Congress of the Italian Society of Experimental Hematology, Bari, 24-26 Settembre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S2): Session: Chronic Lymphocytic Leukemia and Lymphomas - s31.
53. Cappelletti P., Bulian P., Rubin D., Cassin M., Nicolosi G. A new score for risk stratification in coronary care unit populations. AACC ANNUAL MEETING, Washington, 27-31 Luglio, 2008. *Clin Chem* 2008, (S6): B106 -
54. Caragnano A., Del Col L., Tonin E., Viel A., Maestro R., Santarosa M. Inter-strand cross link inducers lead to senescence in BRCA1-defective cells. 50th Annual meeting of Italian cancer society, Napoli, 6-9 October, 2008. Abstract 2008, (-): 42 -
55. Carbone A., Botti G., Gloghini A., Simone G., Truini M., Verderio P. High interlaboratory reproducibility of the silver in situ hybridization assay (SISH) for the detection of HER2 gene status in breast carcinoma: A study reporting results from five cancer institutes. Annual Meeting, Denver, Colorado, 1-7 Marzo, 2008. *Lab Invest* 2008, (S1): 26A -
56. Carbone A., Botti G., Gloghini A., Simone G., Truini M., Verderio P. High interlaboratory reproducibility of the silver in situ hybridization assay (SISH) for the detection of HER2 gene status in breast carcinoma: A study reporting results from five cancer institutes. Annual Meeting, Denver, Colorado, 1-7 Marzo, 2008. *Modern Pathol* 2008, (S1): 26A -
57. Caserta L., Giorda G., De Piero G., Sopracordevole F., Zanin G., Del Pup L., Lucia E., Campagnutta E. La gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) come terapia palliativa nell'occlusione dell'alto tratto intestinale nel carcinoma ovarico in fase avanzata. 84° Congresso Nazionale SIGO - 49° Congresso AOGOI: Le età della donna tra natura e tecnologia, Torino, 5-8 Ottobre, 2008. *Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia* 2008, (CD-ROM)
58. Cattaruzza L., Normanno N., Mazzucato M., De Luca A., Colombatti A., Aldinucci D. Gefitinib and bone metastases: inhibitory role in the crosstalk between prostate cancer cells and bone microenvironment. 50th Annual meeting of Italian cancer society, Napoli, 6-9 October, 2008. Abstract 2008, (-): 99 -
59. Cerri M., Deambrogi C., Capello D., Cresta S., Rasi S., Sozzi E., De Paoli L., Gattei V., Forconi F., Gaidano G., Rossi D. TP53 mutations and del17P13 predict similar outcome and chemorefractoriness in chronic lymphocytic leukemia. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, 12-15 Giugno, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S1): Session: Chronic lymphocytic leukemia - Biology and Clinical - S163-164.
60. Chimienti E., Spina M., Rossi G., Antinori A., Allione B., Talamini R., Tirelli U. Vebep regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients (PTS) with HD and HIV infection (HD-HIV). 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session A: haematological malignancies - IX8.
61. Chimienti E., Spina M., Gastaldi R., Rossi G., Gabarre J., Talamini R., Tirelli U. Clinical characteristics and outcome of 290 patients (PTS) with Hodgkin's disease and HIV infection (HD-HIV) in pre- and haart (highly active antiretroviral therapy) era. 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 4-7 June, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 4): Session: Hodgkin's lymphoma - IV136.
62. Cimitan M., Bagatin E., Bortolus R., Canzonieri V., Morassut S., Borsatti E., Trovò M. 18F-choline PET/CT for distant metastases at early stage of prostate cancer recurrence (PSA < 2 ng/ml), when local salvage radiotherapy is intended. Annual Congress of the EANM 2008, Munich, Germany. *Eur J Nucl Med Mol I* 2008, (supp 2): S157 -
63. Colarossi C., Aiello E., Scarpulla S., Perin T., Memeo L., Canzonieri V. Mucins expression in gastric neoplasms. *Virchows Archiv* 2008, (S1): S210 -
64. Cozzi M. R., Mazzucato M., Battiston M., Jandrot Perrus M., Ruggeri Zaverio M., De Marco L. Glycoproteins (GP)IB-IX-V, GPVI and integrin ALPHA2BETA1 dependent calcium signals cooperatively regulate platelet adhesion to collagen under flow. XX Congress of the Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) (Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis), Firenze, 25-28 Settembre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S3): Session: Hemostasis and Vascular Biology: Basic Aspects - s38.
65. Cozzi M. R., Battiston M., Mazzucato M., Jandrot Perrus M., Ruggeri Zaverio M., De Marco L. L'aumento del calcio intracellulare nella regolazione dell'adesione piastrinica: ruolo cooperativo di GPIb-IX-V, GPVI ed integrina alpha2beta1. IX Riunione Gruppo di Studio Piastrine, S. Pellegrino Terme, (BG), 12-14 Ottobre, 2008. Volume degli atti 2008, (-): Sessione 2: Biochimica e fisiologia delle piastrine -
66. Crivellari D., Miolo G., Lombardi D., Massarut S., Perin T., Venturini S., Di Lauro V., Dolcetti R., Tumolo S., Veronesi A. HER2 guided neoadjuvant treatment of advanced breast cancer: Clinico-biological correlations. ASCO

- Meeting. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Breast Cancer-Local-Regional and Adjuvant Therapy - 11559.
67. Da Ponte A., De Appollonia L., Talamini R., De Re V., Maiero S., Cannizzaro R. Blood donation and iron deficiency: another possible face of celiac disease. XIV National Congress of Digestive Diseases, Rimini, 8-12 Marzo, 2008. *Digest Liver Dis* 2008, (supp 1): S21 - S22.
 68. Dagklis Antonis, Ponzoni Maurilio, Ferreri Andres JM, Cangì Maria Giulia, Pecciarini Lorenza, Dolcetti Riccardo, Stamatopoulos Kostas, Doglioni Claudio, Ghia Paolo. Immunoglobulin Gene Repertoire in Ocular Adnexa Lymphomas (OAL): Hints on the Nature of the Antigenic Stimulation. ASH Annual Meeting, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Oral Session: Low Grade B-cell Lymphoma: Biology - 623.
 69. Dal Col J., Bergamin S., Zancai P., Dolcetti R. AKT and mTOR constitutive activation contribute to cyclin D1 protein stability in mantle cell lymphoma through GSK-3 β inhibition. 50th Annual meeting of Italian cancer society, Napoli, 6-9 October, 2008. *Abstract* 2008, (-): 88 -
 70. Dal Maso L., Zucchetto A., Talamini R., Serraino D., Stocco C. F., Vercelli M., Falcini F., Franceschi S. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session L: breast cancer - IX96-97.
 71. Dal Maso L., Zucchetto A., Talamini R., Serraino D., Stocco Calzavara S., Vercelli M., Falcini F., Franceschi S. Effetto di obesità ed altri stili di vita sulla sopravvivenza nelle donne con tumore della mammella. XXXII Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana di Epidemiologia. Volume degli atti 2008, (-): 79 -
 72. Dal Maso L., Zucchetto A., Talamini R., Serraino D., Stocco Calzavara S., Vercelli M., Falcini F., Franceschi S. Effetto di obesità ed altri stili di vita sulla sopravvivenza nelle donne con tumore della mammella. XII Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori. Volume degli atti 2008, (-): 31 -
 73. Dal Maso L., Franceschi S., Polesel J., Clifford G., Rickenbach M., Bordoni A., Bouchardey C., Ess S., Jundt G., Konzelmann I., Levi F., Frick H. Swiss HIV cohort study (SHCS): impact of long term haart use and hepatitis viruses on non-hodgkin lymphoma incidence. 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 4-7 June, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 4): Session: aggressive lymphoma - IV151.
 74. Dansin E., Mezger J., Isla D., Barlesi F., Bearz A., Lopez P. Garrido, Laskin J. J., Pavlakakis N., Thatcher N., Crino L. Safety of bevacizumab-based therapy as first-line treatment of patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): MO19390 (SAiL). 44th ASCO Annual Meeting, Chicago, May 30-June 3, 2008. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Lung Cancer-Metastatic Lung Cancer - 8085.
 75. De Cicco M., Malafronte M., Fantin D., Fracasso A., Pegolo M., Caserta M., Santantonio C., Fabiani F., Bertuzzi C. A., Biolo G. Treatment of hyperglycemia for skeletal muscle metabolism in cancer patients after major surgery. ASCO Meeting. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Patient Care - 20578.
 76. De Luca A., Gallo M., Aldinucci D., De Filippi R., Ribatti D., Napolitano M., D'Alessio A., Mancino M., Pinto A., Normanno N. The role of the EGFR ligand/receptor system in the vegf-mediated cross-talk between multiple myeloma and bone marrow stromal cells. 50th Annual meeting of Italian cancer society, Napoli, 6-9 October, 2008. *Abstract* 2008, (-): 100 - 101.
 77. De Luca A., Gallo M., Maiello M., Rachiglio A., Lamura L., D'Alessio A., Pinto A., Aldinucci D., Normanno N. Zoledronic acid affects the expression of VEGF in breast cancer cells and in bone marrow stromal cells through direct and indirect mechanisms. AACR Annual Meeting, San Diego, CA, 12-16 April, 2008. *AACR Meeting Abstracts* 2008, (1 Annual Meeting): 294 -
 78. De Paoli A., Bertola G., Boz G., Innocente R., Fantin D., Sartor G., Canzonieri V., Frustaci S., De Marchi F., Trovò M. G., Rossi C. Preoperative and intraoperative radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcomas (RPS). Results of a pilot study. 5th International Conference of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy (ISIORT), Madrid, 10-13 June, 2008. *Revisión en Cancer* 2008, (-): 55 -
 79. De Paoli A., Sigon R., Pucciarelli S., Coco C., Boz G., Friso M. L., Gambacorta M., Innocente R., Canzonieri V., Nitti D., Rossi C., De Marchi F., Valentini V. Preoperative chemoradiation and local excision for selected T2-T3 rectal cancer patients: long term results of a pooled analysis. ESTRO 2008, Goteborg, Swden, 14-18 September, 2008. *Radiother Oncol* 2008, (supp2): Poster Session: Clinical/Disease sites: Gastrointestinal Tumors - s231-2.
 80. De Re V., Caggiari L., Simula M. P., Spina M., Canzonieri V., Cannizzaro R. Relationship between galectin-10 expression and severity of celiac disease abolished in the presence of t cell clonal expansion. XIV National Congress of Digestive Diseases, Rimini, 8-12 Marzo, 2008. *Digest Liver Dis* 2008, (supp 1): S49 - S50.
 81. De Re V., Caggiari L., De Zorzi M., Da Ponte A., Maiero S., Canzonieri V., Cannizzaro R. B*08-CW*07 predisposing for adult celiac disease. XIV National Congress of Digestive Diseases, Rimini, 8-12 Marzo, 2008. *Digest Liver Dis* 2008, (supp 1): S92 -
 82. De Re V., Pavan A., Racanelli V., Sansonno S., Toffoli G. Clonal CD27+ CD19+ B-Cell Expansion through Inhibition of FCgIIIR in HCV+ Lymphoproliferative Disorders. ASH Annual Meeting, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Session: Lymphocytes and Lymphocyte Activation - 4923.
 83. De Re V., Simula M.P., Pavan A., Marin D., Caggiari L., Toffoli G. Characterization of Antibodies Direct against

the Idiotypic VK3 Chain of HCV-Related Type-II Mixed Cryoglobulinemia and B-Cell Proliferations. ASH Annual Meeting, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Session: Lymphoma: Pre-Clinical - Chemotherapy and Biologic Agents - 4988.

84. De Vita F., Pinto C., Orditura M., Chiarion-Sileni V., Martinelli E., Innocente R., Vecchione L., Pini S., Catalano G., Ciardiello F. Neoadjuvant chemoradiotherapy with Folfox-4 and cetuximab in locally advanced esophageal cancer: preliminary data from B152 trial. 33rd ESMO Congress, Stockholm, Sweden, 12-16 September, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 8): Session: gastrointestinal tumors - VIII 70.
85. De Vita F., Pinto C., Orditura M., Chiarion-Sileni V., Vecchione L., Innocente R., Martinelli E., Pini S., Catalano G., Ciardiello F. Primary chemoradiation with Folfox-4 and Cetuximab in locally advanced esophageal cancer: preliminary data from B152 trial. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session G: gastrointestinal cancer (colon-rectal excluded) - IX63.
86. De Vita F., Sr., Orditura M., Innocente R., Pinto C., Sileni V. C., Martinelli E., Vecchione L., Ancona E., Catalano G., Ciardiello F. Induction primary CT with Folfox-4 and cetuximab followed by RT and cetuximab in locally advanced esophageal cancer (LAEC): Analysis of preliminary data from B152 Trial. ASCO Meeting. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer - 15524.
87. De Zen L., Borsatti E., Bulian P., Dall'Amico R., Kiren V., Gigante M., Mascarin M. Osteolisi massiva paraneoplastica rilevata da PET-TC in paziente con malattia residua minima per leucemia linfoblastica acuta. XXXV Congresso Nazionale Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, Ancona, 26-28 Ottobre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S4): Session: Leucemie e Linfomi - s34.
88. De Zen L., Borsatti E., Dall'Amico R., Todesco A., Mascarin M. PET-TC nell'istiocitosi a cellule di Langerhans. XXXV Congresso Nazionale Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, Ancona, 26-28 Ottobre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S4): Session: Ematologia e coagulazione - s48.
89. Del Poeta G., Del Principe M. I., Bulian P., Maurillo L., Buccisano F., Gianni L., Luciano F., Zucchetto A., Degan M., Dal Bo M., Siniscalchi A., Venditti A., De Fabritiis P., Gattei V., Amadori S. CD49D protein expression refines the prognostic impact of the tumor load markers in chronic lymphocytic leukemia. X Congress of the Italian Society of Experimental Hematology, Bari, 24-26 Settembre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S2): Session: Chronic Lymphocytic Leukemia (II) - S98.
90. Del Poeta G., Del Principe D., Maurillo L., Siniscalchi A., Buccisano F., Coletta A., Bulian P., Venditti A., Niscola P., Gattei V., Simotti C., Perrotti A. P., De Fabritiis P., Amadori A. Oral fludarabine plus rituximab result in high complete remission rate in B-CELL chronic lymphocytic leukemia. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, 12-15 Giugno, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S1): Session: Chronic lymphocytic leukemia - Biology and Clinical prognosis - S37.
91. Del Poeta G., Del Principe D., Siniscalchi A., Maurillo L., Buccisano F., Venditti A., Luciano F., Niscola P., Zucchetto A., Gattei V., Perrotti A. P., De Fabritiis P., Amadori S. Rituximab consolidation and maintenance therapy prolong response duration in B-CELL chronic lymphocytic leukemia. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, 12-15 Giugno, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S1): Session: Chronic lymphocytic leukemia - Biology and Clinical prognosis - S34.
92. Del Poeta G., Del Principe M.I., Zucchetto A., Buccisano F., Simotti C., Maurillo L., Gianni L., Bulian P., Venditti A., Coletta A., Niscola P., De Fabritiis P., Gattei V., Amadori S. High CD79b Expression Predicts a Poor Outcome in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL). ASH Annual Meeting, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Poster Session: Chronic Lymphocytic Leukemia - Biology and Pathophysiology, Excluding Therapy Poster I - 1054.
93. Del Poeta G., Del Principe M.I., Buccisano F., Maurillo L., Neri B., Ottaviani L., Luciano F., Piccioni D., Consalvo M.I., Ammatuna E., Bruno A., De Fabritiis P., Gattei V., Venditti A., Lo Coco F., Amadori S. The Amount of Mitochondrial Apoptosis Exerts Prognostic Impact on Normal Karyotype Acute Myeloid Leukemia. ASH Annual Meeting, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Poster Session: Leukemias - Biology, Cytogenetics and Molecular Markers in Diagnosis and Prognosis Poster I - 1481.
94. Del Principe M. I., Del Poeta G., Buccisano F., Maurillo L., Neri B., Siniscalchi A., Ottaviani L., Ammatuna E., Luciano F., Irno C. M., Bruno A., Venditti A., Lo Coco F., Gattei V., De Fabritiis P., Amadori S. Mitochondrial apoptosis proteins level predict outcome in acute myeloid leukemia. X Congress of the Italian Society of Experimental Hematology, Bari, 24-26 Settembre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S2): Session: Acute Leukemias (I) - S79-80.
95. Del Principe M. I., Bulian P., Maurillo L., Buccisano F., Gianni L., Siniscalchi A., Luciano F., Zucchetto A., Degan M., Venditti A., de Fabritiis F., Gattei V., Amadori S., Del Poeta G. High CD54 adhesion molecule expression predicts a short progression free survival in B-Cell chronic lymphocytic leukemia. X Congress of the Italian Society of Experimental Hematology, Bari, 24-26 Settembre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S2): Session: Chronic Lymphocytic Leukemia (I) - S95.
96. Del Pup L., Giorda G., De Piero G., Sopracordevole F., Zanin G., Campagnutta E. Protezione della fertilità nelle pazienti affette da tumori sensibili agli estrogeni: come ridurre il rischio medico legale? 84° Congresso Nazionale

- SIGO - 49° Congresso AOGOI: Le età della donna tra natura e tecnologia, Torino, 5-8 Ottobre, 2008. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia 2008, (CD-ROM):
97. Del Pup L. La menopausa nelle pazienti oncologiche.84° Congresso Nazionale SIGO - 49° Congresso AOGOI: Le età della donna tra natura e tecnologia, Torino, 5-8 Ottobre, 2008. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia 2008, (CD-ROM):
 98. Del Pup L., Campagnutta E., Giorda G., De Piero G., Sopracordevole F., Sisto R., Veronesi A., Magri M. D., Crivellari D., Tirelli U., Spina M., Michieli M. Improving quality of life of menopausal cancer patients .13 th World Congress of Gynecological Endocrinology, Firenze, 28 Febbraio - 2 Marzo, 2008. Gynecol Endocrinol 2008, (supp 1): 26 -
 99. Dolcetti R., Martorelli D., Houali K., Caggiari L., Vaccher E., Barzan L., Franchin G., Gloghini A., Pavan A., Da Ponte A., Tedeschi R. M., De Re V., Carbone A., Ooka T., De Paoli P. Spontaneous T Cell responses to epstein-barr virus-encoded BARRF1 protein and derived peptides in patients with nasopharyngeal carcinoma: bases for improved immunotherapy.10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. Ann Oncol 2008, (supp 9): Session F: respiratory tract, head and neck cancer, thyroid carcinoma and thymic tumour - IX59.
 100. Fabris F., Belletti B., Pellizzari I., Baldassarre G. p27KIP1 regulates adhesion-dependent mapk activity.50th Annual meeting of Italian cancer society, Napoli, 6-9 October, 2008. Abstract 2008, (-): 89 -
 101. Fabris F., Belletti B., Pellizzari I., Baldassarre G. P27Kip1 contributes to the control of adhesion-dependent signal transduction via modulation of vesicular trafficking.ABCD “Mechanisms of signal transduction in cell adhesion and differentiation”, Certosa di Pontignano, (SI), 28-29 Marzo, 2008. AACR Annual Meeting 2008, (-): 14 -
 102. Fabris M., Pasini E., Quartuccio L., Lerussi A., Dolcetti R., De Vita S. Studio sul possibile ruolo patogenetico dell’infezione cronica da Chlamydia Psittaci nell’artrite reumatoide: risultati preliminari e possibili implicazioni terapeutiche.XLV Congresso Nazionale della Società Italiana di Reumatologia, Venezia, 15-18 Ottobre, 2008. Reumatismo 2008, (3 (Numero Speciale 1)): 200 - 201.
 103. Ferrandina G., Lorusso D., Ludovisi M., Pignata S., Sorio R., Mangili G., Breda E., Legge F., Pisconti S., Scambia G., MITO Group. Phase II study on pemetrexed in advanced and/or recurrent cervical cancer patients: a MITO study.ASCO Meeting. J Clin Oncol 2008, (Suppl 15): Session: Gynecologic Cancer - 5515.
 104. Ferrari S., Cefalo G., Tamburini A., Brach del Prever A., Cozza R., Bisogno G., Hanau G., Favre C., Mascarin M., Abate M., Luksch R., Manfrini M., Capanna R., Mappelli S., Mercuri M., Fossati Bellani F., Bacci G. ISG/OS-1 studio randomizzato di chemioterapia neoadiuvante in pazienti con osteosarcoma non metastatico delle estremità. Analisi della risposta istologica e della tossicità.XXXV Congresso Nazionale Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, Ancona, 26-28 Ottobre, 2008. Haematol-Hematol J 2008, (S4): Session: Tumori solidi - s2.
 105. Ferreri A., Dama E., Pession A., Rondelli R., Pascucci C., Locatelli F., Ferrari S., Mascarin M., Merletti F., Masera G., Aricò M., Pastore G. Gli adolescenti con tumore in Italia: valutazione comparativa del numero dei casi osservati nei centri AIEOP e dei casi attesi.XXXV Congresso Nazionale Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, Ancona, 26-28 Ottobre, 2008. Haematol-Hematol J 2008, (S4): s52 -
 106. Ferreri A. J., Dolcetti R., Dognini G. P., Malabarba L., Vicari E., Pasini E., Ponzoni M., Cangi M. G., Pecciarini L., Giordano Resti A., Doglioni C., Rossini S., Magnino S. Chlamydomydia psittaci (CP) is viable and infectious in the conjunctiva and peripheral blood of patients with ocular adnexal malt lymphoma (OAML): results of a prospective trial.10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 4-7 June, 2008. Ann Oncol 2008, (supp 4): Session II: extranodal lymphoma - IV188.
 107. Ferreri J. M., Dolcetti R., Dognini G. P., Malabarba L., Vicari N., Pasini E., Ponzoni M., Cangi M. G., Pecciarini L., Giordano Resti A., Rossini S., Doglioni C., Magnino S. Chlamydomydia psittaci (CP) is viable and infectious in the conjunctiva and peripheral blood of patients with ocular adnexal malt lymphoma (OAML): results of a prospective case-control study.13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, 12-15 Giugno, 2008. Haematol-Hematol J 2008, (S1): Session: Non-Hodgkin’s lymphoma - Biology and Clinical - S98.
 108. Filipazzi P., Pilla L., Patuzzo R., Castelli C., Maurichi A., Tragni G., Maio M., Parmiani G., Santinami M., Rivoltini L. Adjuvant multi-peptide vaccination in high-risk early melanoma patients.ASCO Meeting. J Clin Oncol 2008, (Suppl 15): Session: Developmental Therapeutics: Immunotherapy - 3014.
 109. Fiore F., Gadaleta C. D., Granetto C., Middleton M., Sorio R., Labianca R., Valota O., Pirota R. N., Battaglia R., Izzo F. Nemorubicin hydrochloride (nemorubicin) in combination with cisplatin (cDDP): Phase I in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC).ASCO Meeting. J Clin Oncol 2008, (Suppl 15): Session: Developmental Therapeutics: Cytotoxic Chemotherapy - 2572.
 110. Fiorica F., Cartei F., Ursino S., Cabibbo G., Berretta M., Camma C. Can chemotherapy concurrently delivered to radiotherapy improve the results of radiotherapy as (Neo-) adjuvant therapy in rectal cancer? A systematic review and meta-analysis.American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), 2008. Int J Radiat Oncol 2008, (S1): S246 - S247.
 111. Fiorica F., Cartei F., Ursino S., Berretta M., Berretta S. Adjuvant therapy radiotherapy-based on older and oldest

- elderly rectal cancer patients. ESTRO 2008, Goteborg, Swden, 14-18 September, 2008. *Radiother Oncol* 2008, (supp2): Poster Session: Clinical/Disease sites: Gastrointestinal Tumors - s222.
112. Forconi F., Rinaldi A., Kwee I., Sozzi E., Raspadori D., Rancoita P., Rossi D., Deambrogi C., Capello D., Zucca E., Marconi D., Bomben R., Gattei V., Lauria F., Gaidano G., Bertoni F. Genome-wide DNA analysis identifies recurrent imbalances predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia with 17P deletion. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, 12-15 Giugno, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (s1): Session: Chronic lymphocytic leukemia - Biology and Clinical prognosis - S25.
 113. Forconi F., Rossi D., Rinaldi A., Sozzi E., Kwee I., Tassi M., Raspadori D., Rancoita P., Deambrogi C., Capello D., Zucca E., Marconi D., Bomben R., Gattei V., Gaidano G., Lauria F., Bertoni F. Genome-wide DNA analysis identifies recurrent imbalances predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia with 17P deletion. X Congress of the Italian Society of Experimental Hematology, Bari, 24-26 Settembre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (s2): Session: Chronic Lymphocytic Leukemia and Lymphomas - S31-32.
 114. Franceschi S., Dal Maso L., Rickenbach M., Polesel J., Clifford G., Swiss HIV Cohort Study. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV cohort study before and after highly active antiretroviral therapy. 11th International Conference on Malignancies in AIDS and Other Acquired Immunodeficiencies (ICMAOI): Basic, Epidemiologic and Clinical Research, Bethesda, 6-7 October, 2008. *Abstract* 2008, (-): 66 -
 115. Fratino L., Bearz A., Simonelli C., Giacalone A., Sartor I., Colussi A. M., Berretta M., Vaccher E., Spina M., Tirelli U. Use of targeted agents in elderly cancer patients (ECP) according to the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA). 44th ASCO Annual Meeting, Chicago, May 30-June 3, 2008. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Patient Care - 20619.
 116. Fratino L., Simonelli C., Bearz A., Spina M., Colussi A. M., Tirelli U. Targeted agents in the treatment of Elderly Cancer Patients (ECP) according to comprehensive geriatric evaluation: a monoinstitutional experience. 33rd ESMO Congress, Stockholm, Sweden, 12-16 September, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 8): Session: geriatric oncology - VIII209.
 117. Fratino L., Bearz A., Simonelli C., Giacalone A., Sartor I., Colussi A. M., Spazzapan S., Berretta M., Spina M., Vaccher E., Tirelli U. Targeted agents (TA) in the treatment of elderly cancer patients (ECP) according to comprehensive geriatric assessment (CGA) : a mono-institutional experience. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session P: organization and pharmacoeconomic aspects, patient care and elderly - IX121.
 118. Fratino L., Simonelli C., Giacalone A., Nigri P., Sartor I., Tartuferi L., Tedeschi R., Steffan A., Talamini R., Spazzapan S., Berretta M., Vaccher E., Tirelli U. Use of Sorafenib in elderly patients (EP) affected by metastatic renal cell carcinoma (RCC) according to the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA). SIOG Meeting, Montreal, 16-18 October, 2008. *Crit Rev Oncol Hemat* 2008, (supp 2): Session X A - S46.
 119. Fratta E., Sigalotti L., Colizzi F., Covre A., Nicolay H. J. M., Cortini E., Calabro L., Maio M., Fonsatti E., Coral S. Clonal heritability of CTA expression and promoter methylation patterns in melanoma cells: Bases for epigenetic therapy? *Cell Oncol* 2008, (3): 226 -
 120. Frustaci S., Buonadonna A., Cannizzaro R., Canzonieri V., Sigon R., Belluco C., De Marchi F. Neoadjuvant regimen in patients (pts) with locally advanced gastric cancer (LAGC): a possible role of a combination chemotherapy (CT) with Docetaxel (D), Oxaliplatin (O), Capecitabine (C) tested in a pilot study on pts with AGC. XXXI Congresso Nazionale SICO, Forlì, 19-21 Giugno, 2008. *Volume degli atti* 2008,
 121. Frustaci S., Buonadonna A., Colussi A. M., Tabaro G., Cannizzaro R., Sigon R., De Marchi F., Tumolo S. A pilot study of a combination chemotherapy (CT) with docetaxel (D), oxaliplatin (O), capecitabine (C) in patients (PTS) with advanced gastric cancer (AGC): results on toxicity. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session G: gastrointestinal cancer (colon-rectal excluded) - IX70.
 122. Frustaci S., Buonadonna A., Turchet E., Rosolen S., Tumolo S., Cannizzaro R., Belluco C., De Marchi F. Combination chemotherapy (CT) with Docetaxel (D), Oxaliplatin (o), Capecitabine (C) in Patients (PTS) with Advanced Gastric Cancer (AGC): results on toxicity of a pilot study. 33rd ESMO Congress, Stockholm, Sweden, 12-16 September, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 8): Session: gastrointestinal tumors - VIII183.
 123. Galdi F., Pierobon M., Mammano E., Pucciarelli S., Agostini M., De Marchi F., Canzonieri V., De Paoli A., Liotta L., Petricoin E., Belluco C., Nitti D. Comprehensive phosphoproteomic signal pathway analysis for the identification of prognostic biomarkers for neoadjuvant therapy for rectal cancer. AACR Annual Meeting, San Diego, CA, 12-16 April, 2008. *AACR Meeting Abstracts* 2008, (1 Annual Meeting): 5148 -
 124. Gandola L., Scarzello G., Barra S., Mascarin M., Mussano A., Urgesi A., Scoccianti S., Pecori E., Berretta S., Pignoli E., Modena P., Poggi G., Solero C., Garrè M. L., Genitori L., Fidani P., Sardi I., Giangaspero F., Massimino M. Preliminary results of the second national aieop (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) protocol for intracranial ependymoma. XVIII Congresso Nazionale AIRO, Milano, 15-18 Novembre, 2008. *Tumori* 2008, (supp 2): S103 - S104.

125. Gasparollo A., Steffan A., De Marco L. Flow cytometry analysis of reticulated platelets: A new-sensitive test for the detection of ribonucleic acids content by an anti-bromodeoxyuridine monoclonal antibody. XXV Conferenza Nazionale di Citometria, Roma-Città del Vaticano, 3-6 Ottobre, 2007. *Cytometry Part A* 2008, (1): 82 - 82.
126. Gasparotto D., Colladel R., Marzotto A., Sulfaro S., Barzan L., Maestro R. Overexpression of Twist transcription factors in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). 50th Annual meeting of Italian cancer society, Napoli, 6-9 October, 2008. Abstract 2008, (-): 56 -
127. Gennaro G., Toledano A., Baldan E., Bezzon E., Di Maggio C., La Grassa M. Inter-reader variabilità: Tomosynthesis versus digital mammography. Annual RSNA Meeting, Chicago, USA, 30 November - 5 December, 2008. Volume degli atti 2008, Session: ISP: Breast Imaging (Digital/Tomosynthesis) -
128. Gobitti C., Borsatti E., Drigo A., Arcicasa M., Roncadin M., Franchain G., Minatel E., Trovò M., Tuniz F., Zanotti B., Skrap M., Capra E. Gliasite brachytherapy for recurrent high grade gliomas. XVIII Congresso Nazionale AIRO, Milano, 15-18 Novembre, 2008. *Tumori* 2008, (supp 2): S131 -
129. Guglielmini G., Cozzi M. R., Battiston M., Mazzucato M., Gresele P., De Marco L. Caratterizzazione della produzione di ossido nitrico da parte delle piastrine in condizioni di flusso per mezzo dell'analisi in sequenza di immagini microscopiche. IX Riunione Gruppo di Studio Piastrine, S. Pellegrino Terme, (BG), 12-14 Ottobre, 2008. Volume degli atti 2008, (-): Sessione 5: Biochimica e fisiologia delle piastrine -
130. Guglielmini G., Cozzi M. R., Battiston M., Mazzucato M., Gresele P., De Marco L. Characterization of platelet nitric oxide production triggered by platelet adhesion under flow using microscopic image sequence analysis. XX Congress of the Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) (Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis), Firenze, 25-28 Settembre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S3): Session: Platelets: Biochemistry and Physiology - s3.
131. Hashibe Mia, Brennan Paul, Chuang Shu chun, Boccia Stefania, Castellsague Xavier, Chen Chu, Curado Maria Paula, Dal Maso Luigino, Daudt Alexander, Fabianova Eleonora, Fernandez Leticia, Wunsch-Filho Victor, Franceschi Silvia, Hayes Richard, Herrero Rolando, Kelsey Karl, Koifman Sergio, La Vecchia Carlo, Lazarus Philip, Levi Fabio, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: * pooled analysis in the INHANCE consortium. AACR Annual Meeting, San Diego, CA, 12-16 April, 2008. AACR Meeting Abstracts 2008, (1 Annual Meeting): 1057 -
132. Iaquinto G., Fornasarig M., Quaia M., Giardullo N., D'Onofrio V., Iaquinto S., Di Bella S., Cannizzaro R. Capsule endoscopy is useful and safe for small bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. XIV National Congress of Digestive Diseases, Rimini, 8-12 Marzo, 2008. *Digest Liver Dis* 2008, (supp 1): S21 - S22.
133. Iaquinto G., Fornasarig M., Quaia M., Giardullo N., D'Onofrio V., Iaquinto S., Di Bella S., Cannizzaro R. Capsule endoscopy is useful and safe for small bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute, San Diego, 17-22 Maggio, 2008. *Gastroenterology* 2008, (4 supp 1): A-339 -
134. Krempien R., Roeder F., Buchler M. W., De Paoli A., Bertola A., Boz G., Garcia-Sabrido J. L., Calvo F. A. Intraoperative radiation therapy (IORT) for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma: first results of a pooled analysis. 5th International Conference of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy (ISIORT), Madrid, 10-13 June, 2008. *Revisión en Cancer* 2008, (-): 56 -
135. Krempien R., Roeder F., Buchler M. W., De Paoli A., Bertola A., Boz G., Ferrer M., Alvarez A., Calvo F. A. Intraoperative radiation therapy (IORT) for primary and recurrent extremity soft tissue sarcoma: first results of a pooled analysis. 5th International Conference of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy (ISIORT), Madrid, 10-13 June, 2008. *Revisión en Cancer* 2008, (-): 56 -
136. Lacrima K., Rossi S., Garusi E., Nicolosi P., Cattaruzza S., Bruni L., Perris R. Defining the proteoglycan cell surface profile controlling tumor progression. 50th Annual meeting of Italian cancer society, Napoli, 6-9 October, 2008. Abstract 2008, (-): 65 - 66.
137. Laurenti L., Tarnani M., Bulian P., Gaidano G., Rossi D., Forconi F., Deaglio S., Bertoni F., Efremov D.G., Marasca R., Del Poeta G., Malavasi F., Gattei V. Multivariate Analysis of Prognostic Factors in CLL: A Study on 431 Patients Showing Usefulness of Novel Biological and Old Clinical Parameters in Predicting Shorter Survival: An Italian Multicentric Study. ASH Annual Meeting, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): 3143 -
138. Lleshi A., Bearz A., Minatel E., Rumeileh I. A., Fratino L., Simonelli C., Spazzapan S., Berretta M., Rupolo M., Sartor I., Tirelli U. Treatment of patients affected by locally advanced, stage III, non small cell lung cancer (NSCLC) with induction chemotherapy followed by concurrent tomotherapy and chemotherapy. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 October, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session C: lung cancer - IX30.
139. Lleshi A., Berretta M., Izzi I., Ortolani P., Tirelli U. Folfox4 and concomitant highly active antiretroviral therapy (haart) in metastatic colorectal cancer (MCRC) HIV-positive patients (PTS). 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 October, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session H: gastrointestinal cancer-colon-rectal - IX80.
140. Lombardi D., Miolo G., Canzonieri V., De Giacomi C., Della Puppa L., Dolcetti R., Scalone S., Veronesi A., Viel

- A. Characteristics of hereditary female breast cancers from carriers and non-carriers of BRCA1 and BRCA2 gene alterations in north-eastern Italy. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session L: breast cancer - IX92.
141. Lorenzon D., Perin T., De Re V., Caggiari L., Michieli M., Spina M., Bulian P., Colarossi C., Gattei V., Canzonieri V. HIV-Associated precursor T Lymphoblastic Leukaemia/Lymphoblastic Lymphoma: report of a case and review of literature. *Journal of Hemato pathology* 2008, (2): 189 -
 142. Lorenzon E., Schiappacassi M., Ligresti G., Marastoni S., Colombatti A., Mongiat M. Characterization of the extracellular matrix glycoprotein MULTIMERIN2 involvement in angiogenesis. XX1st FECTS Meeting, Marseille, 9-13 Luglio, 2008. Volume degli atti 2008,
 143. Lorusso D., Zanaboni F., Scalone S., Secomandi R., Ferrandina G., Scambia G., Jannuzzo M. G., Petroccione A., Comis S., Raspagliesi F. Phase II exploratory study of brostallicin in patients with ovarian cancer resistant/refractory to platinum-based chemotherapy. ASCO Meeting. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Gynecologic Cancer - 16520.
 144. Lucia E., Bertola G., Giorda G., Calcagnile F., De Piero G., Caserta L., Campagnutta E. Chemioterapia intraperitoneale ad alta temperatura (chemioipertermia) ed asportazione di metastasi epatiche nel trattamento chirurgico delle recidive di cancro ovarico? 84° Congresso Nazionale SIGO - 49° Congresso AOGOI: Le età della donna tra natura e tecnologia, Torino, 5-8 Ottobre, 2008. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia 2008, (CD-ROM):
 145. Lucia E., Giorda G., Boz G., De Piero G., Sopracordevole F., Zanin G., Del Pup L., Caserta L., Campagnutta E. Radiochemioterapia chirurgia radicale e radioterapia intraoperatoria (IORT) in pazienti con carcinoma del collo dell'utero localmente avanzato (LACC). 84° Congresso Nazionale SIGO - 49° Congresso AOGOI: Le età della donna tra natura e tecnologia, Torino, 5-8 Ottobre, 2008. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia 2008, (CD-ROM):
 146. Maiero S., Berto E., Pin E., Quaia M., Viel A., Cannizzaro R., Fornasarig M. Aspetti clinico-endoscopici nelle polipose sporadiche. VII Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio della Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori Gastrointestinali (AIFEG), Roma, 20-21 Novembre, 2008. Volume degli atti 2008,
 147. Maiero S., Simula M. P., Canzonieri V., Marin M. D., De Zorzi M., Caggiari L., Cannizzaro R., De Re V. PPAR signalling pathway is involved in CD-associated inflammation. XIV National Congress of Digestive Diseases, Rimini, 8-12 Marzo, 2008. *Digest Liver Dis* 2008, (supp 1): S9 -
 148. Maiero S., De Re V., Caggiari L., De Zorzi M., Da Ponte A., Spina M., Canzonieri V., Cannizzaro R. Identification of a new HLA-A*680102 variant, associated with ancestral haplotype B8-DR3 from two Italian patients from Friuli with celiac disease. XIV National Congress of Digestive Diseases, Rimini, 8-12 Marzo, 2008. *Digest Liver Dis* 2008, (supp 1): S90 -
 149. Marastoni S., Ligresti G., Lorenzon E., Colombatti A., Mongiat M. Extracellular matrix protein EMILIN2 cooperates with TRAIL in the apoptotic induction. XX1st FECTS Meeting, Marseille, 9-13 Luglio, 2008. Volume degli atti 2008,
 150. Marron M., Boffetta P., Ahrens W., Pohlman H., Benhamou S., Bouchardy C., Lagiou P., Georgila C., Bencko V., Holcatov I., Merletti F., Richiardi L., Kjaerheim K., Agudo A., Castellsague X., Macfarlane T. V., Macfarlane G. J., Talamini R., Barzan L., Canova C., et al. Alcohol drinking and the risk of upper aero digestive tract cancer: European multicenter case-control study ARCAGE. *Ejc Supplements* 2008, (9): 193 - 193.
 151. Marron M., Hashibe M., Ahrens W., Pohlman H., Benhamou S., Bouchardy C., Lagiou P., Georgila C., Bencko V., Holcatova I., Merletti F., Richiardi L., Kjaerheim K., Agudo A., Castellsague X., Macfarlane T., Talamini R., Barzan L., Canova C., Simonato L., et al. Types of alcoholic beverages, pattern of drinking and the risk of upper aerodigestive tract cancer: European multicenter case-control study ARCAGE. AACR Annual Meeting, San Diego, CA, 12-16 April, 2008. AACR Meeting Abstracts 2008, (1 Annual Meeting): 4161 -
 152. Martorelli D., Houali K., Caggiari L., Vaccher E., Barzan L., Franchin G., Gloghini A., Pavan A., Da Ponte A., Tedeschi R., De Re V., Carbone A., Ooka T., De Paoli P., Dolcetti R. BAF1 as new immunotherapeutic target for nasopharyngeal carcinoma. 13th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr virus and Associated Diseases, Guangzhou, China, 7-10 Novembre, 2008. Volume degli atti 2008, (-): 105 -
 153. Mascarin M., Trovò M., Drigo A., Dassi A., Gigante M., Avanzo M., Sartor G., Franchin G., Roncadin M., Trovò M. G. Tomotherapy for craniospinal irradiation in pediatric patients. XVIII Congresso Nazionale AIRO, Milano, 15-18 Novembre, 2008. *Tumori* 2008, (supp 2): S25 - S26.
 154. Mascarin M., Trovò M., Drigo A., Dassi A., Gigante M., Trovò M. G. Integral dose in pediatric patient comparing tomotherapy and conventional craniospinal irradiation. XVIII Congresso Nazionale AIRO, Milano, 15-18 Novembre, 2008. *Tumori* 2008, (supp 2): S204 -
 155. Mascarin M., Bianchet K., Birri S., Annunziata M. A., Byther E., Chimienti E., Gigante M., Lombardi D., Michieli M., Peratoner L., Scalone S., Spina M., Zotti P., Truccolo I. Psychological care: towards a dedicated unit for

- teenagers & young adults with cancer. ESTRO 2008, Goteborg, Sweden, 14-18 September, 2008. *Radiother Oncol* 2008, (supp2): Symposium - s138.
156. Mascarin M., Trovò M. G., Drigo A., Dassie A., Gigante M., De Zan L., Mazza C., Balter R., Skrap M., Nocerino D., Zanazzo G., Migliorati R., Peratoner D. Irradiazione craniospinale (CSI) con tomoterapia: una nuova modalità di irradiazione nei pazienti pediatrici. XXXV Congresso Nazionale Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, Ancona, 26-28 Ottobre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S4): Session: Tumori solidi - s12.
 157. Mascarin M., Bianchet K., Birri S., Bortolussi R., Byther E., Chimienti E., Gigante M., Lombardi D., Michilin N., Michieli M., Peratoner L., Scalone S., Spina M., Annunziata M. A., Truccolo I., Coiro E. Il "Progetto Area Giovani" del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (PN): una struttura dedicata all'assistenza e alla cura dell'adolescente e del giovane affetto da tumore. 12° Conferenza Nazionale degli Ospedali e servizi sanitari per la Promozione della salute (HPH): "Progetti per la Rete HPH. Obiettivi di qualità", Milano, 16-18 Ottobre, 2008. Volume degli atti 2008,
 158. Mascarin M., Bianchet K., Scalone S., Spina M., Byther E. Treatment of tumors, young adult oncology. UICC World Cancer Congress International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland, 27-31 August, 2008. Abstract 2008
 159. Mascarin M., Spina M., Chimienti E., Bianchet K., Birri S., Byther E., Gigante M., Lombardi D., Michieli M., Scalone S., Truccolo I., Annunziata M. A., Trovò M. G., Veronesi A., Tirelli U. "Youth area project": a dedicated unit at Aviano cancer center for teenagers and young adult with cancer. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session P: organization and pharmacoeconomic aspects, patient care and elderly - IX129.
 160. Mascarin M., Bianchet K., Birri S., Giacomello E., Foppa A., Caria G., Celotti Baldi E., Bares R., Moro K., Bassi I., Tassan L., Ros L., Chimienti E., Franchin G., Gigante M., Spina M., Annunziata M. A., Truccolo I., Trovò M. G. "Non chiedermi come sto ma dimmi cosa c'è fuori": oltre il letto di Procuste (La terapia a misura di paziente) : Area Giovani: uno spazio dedicato agli adolescenti e giovani adulti ammalati di cancro. 13° Congresso Nazionale Federazione Nazionale Collegi Professionali Tecnici Sanitari di Radiologia Medica: Mettiamo Ordine alla Professione, Riccione, 23-25 Ottobre, 2008. Abstract 2008,
 161. Mascarin M. Modello organizzativo di assistenza al paziente adolescente e giovane adulto. XXXV Congresso Nazionale Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, Ancona, 26-28 Ottobre, 2008. *Hematology Meeting Reports* 2008, (7): 110 - 112.
 162. Massarut S., Belletti B., Vaidya J. S., D'Andrea S., Roncadin M., Perin T., Candiani E., Trovò M. G., Colombatti A., Baldassarre G. TARGIT impairs breast cancer cell growth and motility induced by surgical wound fluid. International Society of Intraoperative Radiation Therapy (ISIRIOT), Madrid, Spain, 10-13 June, 2008. Volume degli atti 2008,
 163. Massimino M., Gandola L., Garre M. L., Genitori L., Modena P., Poggi G., Forni M., Scarzello G., Mascarin M., Sardi I., Giangaspero F. Preliminary results of the second AIEOP protocol for intracranial ependymoma (EPD). *Neuro-Oncology* 2008, (3): 408 - 409.
 164. Mattei P., Beltrami E., Boer E., Bosco M., Martone M., Milutinovic N., Viel A., Pastrello C., Colonna A., Melato M., Boscutti G. Neoplasie nel paziente trapiantato di rene: un raro caso di Sindrome di Muir-Torre (MTS). 49° Congresso Nazionale della Società Italiana di Nefrologia, Rimini, 8-11 Ottobre, 2008. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2008, (-): s43 -
 165. Mattei P., Beltrami E., Boer E., Bosco M., Martone M., Milutinovic N., Viel A., Pastrello C., Colonna A., Melato M., Montanaro D., Boscutti G. Carcinoma sebaceo della cute nel paziente trapiantato: chiave diagnostica della Sindrome di Muir-Torre. 32° Congresso Nazionale S.I.T.O., Sorrento, 14-16 Dicembre, 2008. Volume degli atti 2008
 166. Mazza R., Demarco M., Spina M., Magagnoli M., Castagna L., Siracusano L., Giordano L., Tirelli U., Santoro A., Balzarotti M. Intensified CHOP (ICHOP) +/- Rituximab in Primary Mediastinal Diffuse Large B Cell Lymphoma (PMBCL): The Role of Doxorubicin/Cyclophosphamide Dose-Intensity. ASH Annual Meeting, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Poster Session: Lymphoma: Chemotherapy and Clinical Trials Poster III - 3593.
 167. Merlo A., Turrini R., Bobisse S., Alaggio R., Dolcetti R., Rosato A. Adoptive immunotherapy with EBV-specific cytotoxic CD4+T lymphocytes: new perspectives from a preclinical mouse model of PTL. ESGCT 2008, Brugge, Belgium, 13-16 Novembre, 2008. *Human Gene Therapy* 2008, (10): 1187 - 1187.
 168. Miolo G., Baldo P., Bidoli E., Lombardi A., Scalone S., Sorio R., Veronesi A. Palmar-plantar erythrodysesthesia in women receiving pegylated liposomal doxorubicin. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session E: genitourinary and gynaecologic cancer - IX46-47.
 169. Miolo G., La Mura N., Magri M. D., Crivellari D., Scalone S., Freschi A., Sorio R., Veronesi A. Late tamoxifen in patients previously operated for breast cancer without postoperative tamoxifen: 5-year results of a randomized study. ASCO Meeting. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Breast Cancer-Local-Regional and Adjuvant Therapy - 594.
 170. Mongiat M., Marastoni S., Ligresti G., Lorenzon E., Colombatti A. An N-terminal region is responsible for EMILIN2

- induced extrinsic apoptosis. XXist FECTS Meeting, Marseille, 9-13 Luglio, 2008. Volume degli atti 2008
171. Montella M., Bidoli E., Talamini R., Crispo A., Polesel J., Bosetti C., Grimaldi M., Creazzola S., Franceschi S. Macronutrients, fatty acids, cholesterol and renal cell cancer risk. UICC 08 World Cancer Congress, Geneva, Switzerland, 25-31 August, 2008. *Int J Cancer* 2008, POS-C202 -
 172. Moroni N., Pierobon M., Galdi F., Belluco C., Zonfrillo M., Pierimarchi P., Serafino A., Nitti D., Garaci E., De Maria R., Liotta L., Petricoin E., Rasi G. Comparative cellular signal pathway analysis of metastatic colorectal cancer in human and preclinical animal model. AACR Annual Meeting, San Diego, CA, 12-16 April, 2008. AACR Meeting Abstracts 2008, (1 Annual Meeting): 5149 -
 173. Murgia V., Caffo O., Sorio R., Griso C., Scalone S., Ferro A., Caldara R., Soini B., Arisi E., Galligioni E. A multicentric phase II trial with gemcitabine (G) and epirubicin (E) in platinum-resistant or refractory advanced ovarian cancer (PROC). 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session E: genitourinary and gynaecologic cancer - IX45.
 174. Murgia V., Caffo O., Sorio R., Griso C., Scalone S., Ferro A., Caldara A., Arisi E., Lo Re G., Galligioni E. Gemcitabine (G) and epirubicin (E) combination, in platinum-resistant or refractory advanced ovarian cancer (PROC) patients: Results of a multicentric phase II trial. ASCO Meeting. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Gynecologic Cancer - 5566.
 175. Nicolosi P. A., Cattaruzza S., Braghetta P., Pazzaglia L., Benassi M. S., Bertani N., Lacrima K., Picci P., Bonaldo P., Perris R. Tumor cell NG2 proteoglycan controls cancer progression through its interaction with host Collagen type VI. *Ejc Supplements* 2008, (9): 23 - 23.
 176. Passalacqua R., Buti S., Rivoltini L., Castelli C., Camisaschi C., Simonelli C., Lo Re G., Mattioli R., Mazza G., Brighenti M., Lazzarelli S. Bevacizumab (B) plus low-doses immunotherapy (IT) plus chemotherapy (CT) (BIC) in metastatic renal cell cancer (mRCC): Antitumor effects and variations of T-regulatory cells (Treg) and other T lymphocytes subsets. A study of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). 44 TH ASCO Annual Meeting, Chicago, May 30-June 3, 2008. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Genitourinary Cancer - 5121.
 177. Pastrello C., Pin E., Agostini M., Barana D., Fornasari M., Berto E., Tibiletti M. G., Quaia M., Ponz De Leon M., Viel A. Valutazione integrata di unclassified variants in geni del mismatch repair. VII Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio della Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori Gastrointestinali (AIFEG), Roma, 20-21 Novembre, 2008. Abstract 2008,
 178. Pellizzari I., Belletti B., Fabris L., Baldassarre G. Role of p27Kip1/Stathmin interaction in the control of cell cycle progression. ABCD "Mechanisms of signal transduction in cell adhesion and differentiation", Certosa di Pontignano, (SI), 28-29 Marzo, 2008. AACR Annual Meeting 2008, (-): 23 -
 179. Pellizzari I., Belletti B., Fabris F., Baldassarre G. Role of p27KIP1/stathmin interaction in the control. 50th Annual meeting of Italian cancer society, Napoli, 6-9 October, 2008. Abstract 2008, (-): 93 -
 180. Pezzoli A., Cannizzaro R., Fusetti N., Bidoli E., Cantoni F., Casetti T., Zancanella L., Chilovi F., Melina R., Iaquinto G., Caravelli G., Monasta S., Gullini S. Prospective, randomized, double-blinded, multicenter study comparing PEG VS NAP for capsule endoscopy bowel preparation. XIV National Congress of Digestive Diseases, Rimini, 8-12 Marzo, 2008. *Digest Liver Dis* 2008, (supp 1): S21 -
 181. Piccinin S., Grizzo A., Zambon Bertoja A., Garziera M., Armellin M., Maestro R. Fra2 is an antagonist of p53. 20th Meeting of the European Association for Cancer Research, Lyon, France, 5-8 July, 2008. *Eur J Cancer* 2008, (9): 125
 182. Piccinin S., Demontis S., Rigo C., Sonogo M., Tonin E., Armellin M., Rossi S., Dei Tos A. P., Doglioni C., Maestro R. Twist1 is a key determinant in sarcoma development. 50th Annual meeting of Italian cancer society, Napoli, 6-9 October, 2008. Abstract 2008, (-): 44 -
 183. Pierobon M., Calvert V., Galdi F., Deng J., Wulfkühle J., Signore M., Belluco C., Mammano E., Zavagno G., Nitti D., Liotta L., Petricoin E. Comprehensive breast cancer signaling network analysis. AACR Annual Meeting, San Diego, CA, 12-16 April, 2008. AACR Meeting Abstracts 2008, (1 Annual Meeting): 3954 -
 184. Pilati L., Mocellin S., Mammano E., Corazzina S., Arman G., Lise M., Nitti D. Role of hepatic resection in patients with breast cancer liver metastases. SSO 2008 Annual Meeting. *Ann Surg Oncol* 2008, (S1): 54 -
 185. Pin E., Pastrello C., Mattei P. L., Boer E., Canzonieri V., Boscutti G., Viel A. Mutazione del gene MSH e fenotipo Muir-Torre in un paziente immunosoppresso trapiantato di rene. VII Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio della Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori Gastrointestinali (AIFEG), Roma, 20-21 Novembre, 2008. Volume degli atti 2008,
 186. Polesel J., Zucchetto A., Dal Maso L., De Paoli A., Lise M., Bidoli E., Levi F., La Vecchia C., Franceschi S., Serraino D., Talamini R. Consumo di alcol e tabacco: effetto dose-risposta nel rischio di tumori delle vie aerodigestive superiori. XXXII Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana di Epidemiologia. Volume degli atti 2008, (-): 133 -
 187. Polesel J., Spina M., Talamini R., Serraino D., Franceschi S., Tirelli U. The impact of tobacco smoking and alcohol drinking on survival of patients with non-Hodgkin Lymphoma. 10th International Conference on Malignant Lymphoma,

- Lugano, Switzerland, 4-7 June, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 4): Session: further abstracts epidemiology - IV197.
188. Ponzoni M., Ferreri A. J., Guidoboni M., Lettini A. A., Cangi M. G., Pasini E., Sacchi L., Pecciarini L., Grassi L., Dal Cin E., Stefano R., Magnino S., Dolcetti R., Doglioni C. Chlamydia infection and lymphoma: multiple defection methods highlight an association beyond lymphomas of the ocular adnexa. 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 4-7 June, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 4): Session: "focus on..." session: primary mediastinal and other extranodal lymphoma - IV95.
 189. Re A., Michieli M., Cattaneo C., Rupolo M., Casari S., Spina M., Allione B., Mazzucato M., Manuele R., Carosi G., Tirelli U., Rossi G. The GICAT (Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors) experience with high dose therapy and peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for HIV-related Lymphoma: long-term results and multivariate analysis for prognostic factor. 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 4-7 June, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 4): "focus on..." session: transplantation - IV91.
 190. Recchia L., De Pangher Manzini V., Pinto C., Marino A., Bearz A., Segati R., Oniga F., Siena S., Giannetta L., Cobelli S., Porta C., Bertolini A., Malugani F., Fasola G., Belvedere O., Errante D., Aversa S., Torri V., Cinquini M., Cafferata M., et al. The surgical presentation of malignant peritoneal mesothelioma (MPM). 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session F: respiratory tract, head and neck cancer, thyroid carcinoma and thymic tumour - IX60.
 191. Rinaldi A., Kwee I., Rancoita P. M., Ponzoni M., Bhagat G., Novak U., Murty V. V., Nandula S. V., Gaidano G., Marasca R., Mollejo M., Facchetti F., Dirnhofer S., Baldini L., Gattei V., Canzonieri V., Gloghini A., Soulier J., Thieblemont C., Forconi F., et al. Preliminary data of a large study of High-resolution genome wide-DNA profiling in marginal zone lymphomas (MZL). 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 4-7 June, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 4): Session II: extranodal lymphoma - IV186.
 192. Rinaldi A., Rancoita P., Bhagat G., Novak U., Nandula S., Murty Vundavalli V., Ponzoni M., Govi S., Ferreri A.J.M, Baldini L., Gascoyne R., Soulier J., Thieblemont C., Marasca R., Franceschetti S., Gaidano G., Canzonieri V., Gattei V., Facchetti F., Tucci A., et al. Array-CGH Identifies Both Common and Subtype-Specific Genomic Aberrations in Marginal Zone Lymphomas. *ASH Annual Meeting*, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Oral Session: Low Grade B-cell Lymphoma: Biology - 622.
 193. Rossi D., Capello D., Cerri M., Deambrogi C., Cresta S., Rasi S., Spina V., Conconi A., Gattei V., Gaidano G. Molecular and clinical prediction of diffuse large B-cell Lymphoma (DLBCL) arising in the context of chronic lymphocytic leukemia (CLL). 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 4-7 June, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 4): Session II: CLL - IV193.
 194. Rossi D., Zucchetto A., Rossi F. M., Capello D., Cerri M., Deambrogi C., Cresta S., Rasi S., De Paoli L., Lobetti Bodoni C., Bulian P., Del Poeta G., Ladetto M., Gattei V., Gaidano G. CD49D expression is an independent risk factor of progressive disease in early stage chronic lymphocytic leukemia. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark 12-15 Giugno, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S1): Session: Chronic lymphocytic leukemia - Biology and Clinical - S163.
 195. Rossi D., Cerri M., Forconi F., Deambrogi C., Sozzi E., Cresta S., Rasi S., Tassi M., De Paoli L., Raspadori D., Capello D., Gattei V., Lauria F., Gaidano G. TP53 mutations and DEL17P13 predict similar outcome and chemorefractoriness in chronic lymphocytic leukemia. X Congress of the Italian Society of Experimental Hematology, Bari, 24-26 Settembre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S2): Session: Chronic Lymphocytic Leukemia (I) - S91-92.
 196. Rossi D., Zucchetto A., Rossi F. M., Capello D., Cerri M., Deambrogi C., Cresta S., Rasi S., De Paoli L., Lobetti B. C., Bulian P., Del Poeta G., Ladetto M., Gattei V., Gaidano G. CD49D expression is an independent predictor of progressive disease in binet a chronic lymphocytic leukemia. X Congress of the Italian Society of Experimental Hematology, Bari, 24-26 Settembre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S2): Session: Chronic Lymphocytic Leukemia (I) - S93.
 197. Rossi D., Cerri M., Deambrogi C., Sozzi E., Cresta S., Rasi S., De Paoli L., Capello D., Gattei V., Forconi F., Lauria F., Gaidano G. The Prognostic Value of TP53 Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Is Independent of del17p13: Implications for Overall Survival and Chemorefractoriness. *ASH Annual Meeting*, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Poster Session: Chronic Lymphocytic Leukemia - Biology and Pathophysiology, Excluding Therapy Poster III - 3137.
 198. Rossi D., Spina V., Cerri M., Deambrogi C., De Paoli L., Laurenti L., Maffei R., Forconi F., Canzonieri V., Bertoni F., Martini M., Rasi S., Magni M., Deaglio S., Ladetto Marco, Cabras A., Nomdedeu Jo., Besson C.e, Marasca R., Larocca L., et al. Usage of IGHV4-39 with Stereotypic B Cell Receptor Is An Independent Risk Factor of Chronic Lymphocytic Leukemia Transformation to Richter Syndrome. *ASH Annual Meeting*, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Oral Session: B Cell Receptor Biology and Genetics - 778.
 199. Rupolo M., Michieli M., Manuele R., Spina M., Bulian P., Degan M., Mazzucato M., Abbruzzese L., Tirelli U. Maintenance immunotherapy after autologous bone marrow transplantation (ABMT) in relapsed follicular (R-FL) and mantle cell (R-MC) lymphomas (NHL). A monoinstitutional experience. *ASCO Meeting*. *J Clin Oncol* 2008,

(Suppl 15): Session: Leukemia - Myelodysplasia - and Transplantation - 18012.

200. Saber W., Moua T., Williams E.C., Verso M., Agnelli G., Couban S., Young A., De Cicco M., Biffi R., van Rooden C.J., Huisman M.V., Fagnani D., Cimminiello C., Moia M., Povoski S.P., Malak S., Lee A.Y. Independent Risk Factors of Catheter-Related Thrombosis (CRT) in Adult Cancer Patients: An Individual Patient-Level Data (IPD) Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials and Prospective Cohort Studies. *ASH Annual Meeting*, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Poster Session: Pathophysiology of Thrombosis Poster II - 3814.
201. Salvatore P., Del Bianco P., Serpentine S., Toppan P., De Paoli A., Capirci C., Efficace F., Cuicchi D., Amato A., Nitti D. Patient-reported outcomes following preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: A prospective multicenter observational study. *ASCO Meeting*. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Gastrointestinal (Colorectal) Cancer - 4099.
202. Sardanelli F., Giuseppetti G., Canavese G., Cataliotti L., Corcione S., Cossu E., Federico M., Marotti L., Martincich L., Panizza P., Podo F., Del Turco M. R., Zuiani C., Alfano C., Bazzocchi M., Belli P., Bianchi S., Cilotti A., Calabrese M., Carbonaro L., et al. Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus Document "Attualit in Senologia", Florence 2007. *Radiol Med* 2008, (8): 1085 - 1095.
203. Sarmiento R., Frustaci S., Buonadonna A., Ravaioli A., Oliviero G., Mattioli R., Tamburrano T., Gebbia V., Agueli R., Torino F., Lonoce V. A., Ver A. I., Gasparini G. Phase II study of the combination of bevacizumab (rhuMAB VEGF). 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 October, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session H: gastrointestinal cancer-colon-rectal - IX80-81.
204. Sarmiento R., Frustaci S., Buonadonna A., Ravaioli A., Oliviero G., Mattioli R., Tamburrano T., Gebbia N., Agueli R., Torino F., La Noce V., Veri A., Gasparini G. Phase II study of the combination of bevacizumab (RHUMAB VEGF) and oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) in patients with advanced colorectal cancer. 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain, 25-28 June, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 6): VII85 -
205. Sarmiento R., Frustaci S., Torino F., Ravaioli A., Mattioli R., Gebbia V., Veri A., Gasparini G. Phase II study of the combination of bevacizumab (RHUMAB VEGF) and oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) in patients with advanced colorectal cancer. 33rd ESMO Congress, Stockholm, Sweden, 12-16 September, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 8): Session: colorectal cancer - VIII44.
206. Scandurra M., Kwee I., Ponzoni M., Rancoita P., Greiner T., Chan W., Vose J., Inghirami G., Chiappella A., Montes-Moreno S., Piris M., Franceschetti S., Gaidano G., Ferreri A., Baldini L., Facchetti F., Rossi G., Canzonieri V., Gloghini A., Carbone A., et al. Array-CGH in diffuse large B-Cell lymphomas (DLBCL) treated with R-Chop identifies recurrent 11Q24.3 aberrations. 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 4): Session: aggressive lymphoma - IV141.
207. Schiappacassi M., Lovat F., Belletti B., Berton S., Colombatti A., Baldassarre G. p27Kip1 expression inhibits glioblastoma growth, invasion and tumor-induced neoangiogenesis. *Joint Metastasis Research Society-AACR Conference on Metastasis (American Association for Cancer Research)*, Vancouver, Canada, 3-7 August, 2008. *AACR Annual Meeting* 2008, (-): 100 -
208. Schiappacassi M., Lovat F., Belletti B., Berton S., Colombatti A., Baldassarre G. p27Kip1 expression inhibits glioblastoma growth, invasion and tumor-induced neoangiogenesis. *American Association for Cancer Research (AACR) Centennial Conference: Translational Cancer Medicine 2008: Cancer Clinical Trials and Personalized Medicine*, Monterey, Canada, 20-23 July, 2008. *Volume degli atti* 2008, (Poster Session A): Molecular Target/Pathway Directed Therapies - 24.
209. Schiappacassi M., Lovat F., Belletti B., Canzonieri V., Colombatti A., Baldassarre G. p27Kip1 expression inhibits glioblastoma growth, invasion and tumor-induced neoangiogenesis. *AACR Centennial Conference: Translational Cancer Medicine*, Monterey, CA, 20-23 July, 2008. *AACR Meeting Abstracts* 2008, (2 Translational Cancer Medicine Meeting): A15 -
210. Scolaro T., Ardizzoni A., Boni L., Selvaggi G., De Marinis F., Ricardi U., Bugatti L., Grossi F., D'Alessandro V., Parisi S. S., Grimaldi A., Caroti C., Minatel E. Induction chemotherapy followed by thoracic irradiation with or without concurrent chemotherapy in locally advanced inoperable NSCLC: a randomized phase III trial. XVIII Congresso Nazionale AIRO, Milano, 15-18 Novembre, 2008. *Tumori* 2008, (supp 2): S87 -
211. Serpentine S., Alducci E., Bianco P. D., Zotti P., Belluco G., Capovilla E. D., Toppan P., Pucciarelli S. Psychological well being in patients with locally advanced rectal cancer treated by Preoperative radio-chemotherapy and surgery: A prospective Multicenter study. *Psycho-Oncology* 2008, S97 -
212. Serraino D., Cannizzaro R., Fratino L., Fornasarig M., Canzonieri V., Toffoli G., Del Ben G. Population-based screening for colorectal carcinoma (CRC) in Friuli Venezia Giulia: a case multidisciplinary approach for elderly. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session H: gastrointestinal cancer-colon-rectal - IX83-84.
213. Silvestri A., Colombatti A., Calvert V., Deng J., Mammano E., Belluco C., De Marchi F., Nitti D., Liotta L., Petricoin E., Pierobon M. Pathway profiling of laser capture microdissected primary colorectal cancer: development of

- prognostic fingerprint based on functional signal trasduction biomarkers. Joint Metastasis Research Society-AACR Conference on Metastasis (American Association for Cancer Research), Vancouver, Canada, 3-7 August, 2008. AACR Annual Meeting 2008, (-): 91 -
214. Simonelli C., Fratino L., Giacalone A., Lleshi A., Sartor I., Colussi A. M., Spazzapan S., Bearz A., Vaccher E., Tirelli U. Sorafenib in elderly cancer patients (ECP) with renal cell carcinoma (RCC): a monoinstitutional experience. ASCO Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, 14-16 February, 2008. Educational Book 2008, (-): Abstract n. 382 -
 215. Simonelli C., Fratino L., Giacalone A., Lleshi A., Sartor I., Colussi A. M., Spazzapan S., Bearz A., Vaccher E., Tirelli U. Sorafenib: a therapeutical option for elderly patients with metastatic renal cell cancer (MRCC). 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. Ann Oncol 2008, (supp 9): Session E: genitourinary and gynaecologic cancer - IX52.
 216. Simonelli C., Fratino L., Giacalone A., Sartor I., Colussi A. M., Lleshi A., Spazzapan S., Bearz A., Vaccher E., Tirelli U. Comprehensive geriatric assessment (CGA) a screening tool for target-therapy treatment decision in elderly patients affected by metastatic renal cell cancer (MRCC): a prospective study. 33rd ESMO Congress, Stockholm, Sweden, 12-16 September, 2008. Ann Oncol 2008, (supp 8): Session: geriatric oncology - VIII210.
 217. Simonelli C., Spina M., Talamini R., Tedeschi R., Bearz A., Berretta M., Tirelli U. The impact of HCV co-infection on the outcome and the clinical features of HIV-related non-Hodgkin lymphoma (NHL). 44th ASCO Annual Meeting, Chicago, May 30-June 3, 2008. J Clin Oncol 2008, (Supp 15): Session: Lymphoma and Plasma Cell Disorders - 19504.
 218. Simula M.P., De Re V., De Zorzi M., Canzonieri V., Spina M., Cannizzaro R. Relationship Between Galectin-10 Expression and Severity of Celiac Disease Abolished in the Presence of Gammadelta-Positive T-Cell Clonal Expansion. ASH Annual Meeting, 16 November, 2008. Blood 2008, (11): Session: Lymphocytes and Lymphocyte Activation - 4922.
 219. Sonego M., Demontis S., Rigo C., Tonin E., Maestro R. TWIST1 interacts with TCF4 and activates the WNT Pathway. Epithelial-Mesenchymal Transition, New York, 17-20 March, 2008. Abstract 2008, (-): 39 -
 220. Sopracordevole F. La vaccinazione contro l'HPV per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina: conoscenze e aspettative del mondo femminile. XXIII Congresso Nazionale SICPCV, Asti, 27-29 Novembre, 2008. Volume degli atti 2008,
 221. Sopracordevole F. Condilomatosi genitale: protocolli terapeutici. Corso: Patologia genitale infettiva e neoplastica del basso tratto genitale femminile (evento ECM), Casinalbo, Modena, 7-8 Aprile, 2008. Volume degli atti 2008, (-): 85 - 90.
 222. Sopracordevole F. Qualità in colposcopia: come controllarla. XXIII Congresso Nazionale SICPCV, Asti, 27-29 Novembre, 2008. Volume degli atti 2008,
 223. Sopracordevole F. Trattamento conservativo dell'adenocarcinoma microinvasivo endocervicale. XXIII Congresso Nazionale SICPCV, Asti, 27-29 Novembre, 2008. Volume degli atti 2008,
 224. Sopracordevole F. Percorso terapeutico della VaIN. 2° Corso Regionale di formazione ed aggiornamento per i ginecologi colposcopisti del II° livello dello screening per il cervicocarcinoma (evento ECM), Verona, 11 Aprile, 2008. Volume degli atti 2008,
 225. Sopracordevole F. Condilomatosi vulvare: quadri clinici e gestione. Corso: HPV e patologia cervicovaginale e vulvare (evento ECM), Trento, 23 Giugno, 2008. Volume degli atti 2008, (-): 25 - 32.
 226. Sopracordevole F. La terapia cervicale ed i suoi esiti. 2° Corso Regionale di formazione ed aggiornamento per i ginecologi colposcopisti del II° livello dello screening per il cervicocarcinoma (evento ECM), Verona, 11 Aprile, 2008. Volume degli atti 2008,
 227. Sopracordevole F. Palliative care in cancer patients: experience on gynecological cancer. 4th APOCP, Beijing, 11-13 October, 2008. Abstract 2008, (-): 48 -
 228. Sopracordevole F. Terapia dell'adenocarcinoma in situ della cervice uterina. 84° Congresso Nazionale SIGO - 49° Congresso AOGOI: Le età della donna tra natura e tecnologia, Torino, 5-8 Ottobre, 2008. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia 2008, (CD-ROM):
 229. Sopracordevole F. Diagnosi e trattamento della VaIN. Corso: Gestione dell'ambulatorio di Ginecologia Preventiva (evento ECM), Soave, 20 Dicembre, 2008. Volume degli atti 2008,
 230. Sopracordevole F. Patologia Vulvare: inquadramento diagnostico-terapeutico. Corso: Gestione dell'ambulatorio di Ginecologia Preventiva (evento ECM), Soave, 20 Dicembre, 2008. Volume degli atti 2008,
 231. Sopracordevole F. Colposcopisti nel mondo: China Italy training corse in colposcopy and early detection of cervical cancer. XXIII Congresso Nazionale SICPCV, Asti, 27-29 Novembre, 2008. Volume degli atti 2008,
 232. Spazzapan S., Lombardi D., Miolo G., Bearz A., Viotto D., Garlatti P. La consapevolezza della terminalità (T) e la sedazione terminale o palliativa (ST/SP). Esperienza dell'Hospice Via di Natale (HVdN). Congresso Nazionale

Società Italiana Cure Palliative (SICP), Giardini Naxos, (ME), 3-6 Novembre, 2008. Volume degli atti 2008,

233. Spina M., Rossi G., Antinori A., Allione B., Chimienti E., Talamini R., Tirelli U. Vebep regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients (PTS) with HD and HIV infection (HD_HIV).10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 4-7 June, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 4): Session: aggressive lymphoma - IV152.
234. Spina M., Simonelli C., Vaccher E., Jaeger U., Sparano J. A., Talamini R., Tirelli U. Long-term follow-up of rituximab and infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) in combination with haart in HIV-related non-Hodgkin's Lymphomas (NHL).10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session A: haematological malignancies - IX5.
235. Spina M., Simonelli C., Vaccher E., Jaeger U., Sparano A., Talamini R., Tirelli U. Long-term follow-up of rituximab and infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) in combination with haart in HIV-related non-Hodgkin's Lymphomas (NHL).10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 4-7 June, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 4): Session: aggressive lymphoma - IV151-152.
236. Spina M., Antinori A., Neri V., Rossi G., Re A., Allione B., Chimienti E., Talamini R., Tirelli U.. VEBEP Regimen and Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Patients (pts) with HD and HIV Infection (HD-HIV): Final Results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) Study.ASH Annual Meeting, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Poster Session: Immunodeficiency, Including HIV and Other Infections Poster I - 1466.
237. Spina M., Simonelli C., Vaccher E., Jaeger U., Sparano J., Talamini R., Tirelli U.. Long-Term Follow-up of Rituximab and Infusional Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Etoposide (cde) in Combination with HAART in HIVRelated Non-Hodgkin's Lymphomas (NHL).ASH Annual Meeting, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Poster Session: Immunodeficiency, Including HIV and Other Infections Poster I - 1467.
238. Spina V., Capello D., Bomben R., Forconi F., Laurenti L., Martini M., Larocca L. M., Del Poeta G., Maffei R., Marasca R., Canzonieri V., Pileri S., Carbone A., Paulli M., Bertoni F., Gattei V., Gaidano G., Rossi D. CLL transforming to richter's syndrome carry stereotyped HCDR3S at very high frequency (> 50%) and display biased usage of homologous IGHV4-39 genes.X Congress of the Italian Society of Experimental Hematology, Bari, 24-26 Settembre, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S2): Session: Chronic Lymphocytic Leukemia (II) - S96-97.
239. Tedeschi R., Marus A., Bidoli E., Simonelli C., De Paoli P. KSHV DNA Quantification in matched plasma and PBMCs samples of HIV+ patients with KSHV-related lymphoproliferative diseases.11th International Workshop on KSHV & Related Agents, Birmingham, UK, 22-26 July, 2008. Volume degli atti 2008, (-): 112 -
240. Tirelli U., Balzarotti M., Uziel L., Ferreri A., Fratino L., Santoro A., Spina M. Comprehensive geriatric assessment-adapted chemotherapy in elderly patients (>70 years) with diffuse large B-cell non-Hodgkin's Lymphoma (DLBCL).10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session A: haematological malignancies - IX6.
241. Tirelli U., Berretta M., Di Benedetto F., Zanet E., Bearz A., Lleshi A., Simonelli C., Berretta S., Sparta D. Presurgical chemotherapy (CT) with FOLFOX4-regimen for patients (pts) with unresectable liver metastases (LM) from colorectal cancer (CRC).44th ASCO Annual Meeting, Chicago, May 30-June 3, 2008. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Gastrointestinal (Colorectal) Cancer - 15052.
242. Tirelli U., Balzarotti M., Uziel L., Ferreri A., Fratino L., Santoro A., Spina M. Comprehensive geriatric assessment-adapted chemotherapy in elderly patients (>70 years) with diffuse large B-cell non-Hodgkin's Lymphoma (DLBCL).10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 4-7 June, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 4): Session: aggressive lymphoma - IV148.
243. Toffoli G., Cecchin E., D'Andrea E., Buonadonna A., Mini E., Tumolo S., Pessa S., Pasetto L. M. Pharmacogenetics UGT1A1 dose-escalation study of irinotecan in colorectal cancer (CRC) patients (pts) treated with the FOLFIRI regimen.Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, Florida, 25-27 Gennaio, 2008. Educational Book 2008, (-): General Poster Session E - Abstract n. 409.
244. Toffoli G., Sorio R., Basso B., Aita P., Corona G., Rupolo M., Boiocchi M. Pharmacokinetic comparison of 120-hour infusion versus hyperfractionated oral administration of idarubicin (vol 16, pg 193, 2004). *J Chemotherapy* 2008, (3): 408 -
245. Tomio L., Ivaldi G. B., De Paoli A., Krengli M., Manfrida S., Spagnesi S., Maluta S., Arcangeli G., Ricardi U., Ceschia T., Coghetto F., Personeni A., Checcaglini F., Pergolizzi S., Vigna R., Ciabattini A. Intraoperative radiotherapy (IORT) in Italy. A survey by the study group of the itaian association for radiation oncology (AIRO).5th International Conference of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy (ISIORT), Madrid, 10-13 June, 2008. *Revisiones en Cancer* 2008, (-): 12 -
246. Torino F., Cascinu S., Ciardiello F., Ballestrero A., Lencioni M., Filipelli G., Martignetti A., Granetto C., Gasparini G., Frustaci S. A Phase II study of neoadjuvant antiangiogenic therapy combined with capecitabine (C) and Radiotherapy (RT) in patients with Locally Advanced Rectal Cancer (LARC).33rd ESMO Congress, Stockholm,

- Sweden, 12-16 September, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 8): Session: colorectal cancer - VIII42.
247. Trovò M., Linda A., El Naqa I., Bradley J. Early late lung injury following stereotactic radiation therapy. XVIII Congresso Nazionale AIRO, Milano, 15-18 Novembre, 2008. *Tumori* 2008, (supp 2): S156 - S157.
 248. Trovò M. G. New predictive factors of radiation lung injury. XVIII Congresso Nazionale AIRO, Milano, 15-18 Novembre, 2008. *Tumori* 2008, (supp 2): S96 - S98.
 249. Truccolo I., Santoro E. La valutazione di qualità tecnico-formale del materiale cartaceo e dei siti web: esercitazioni pratiche. Corso di Formazione per Volontari dei Punti di Accoglienza e Informazione in Oncologia - Programma 1-WP5, Roma, 11-13 Dicembre, 2008. Volume degli atti 2008,
 250. Truccolo I., Ricci R., Mestroni E., Michilin N., Ciolfi L., De Paoli P. Towards DARIOplus, nowadays CIGNOweb, the "second life" of the Italian Database of Information Resources in Oncology and allied sciences for patients and citizens. 11th European Conference of Medical and Health Libraries: Towards a New Information Space-Innovations and Renovations, Helsinki, Finland, 23-28 Giugno, 2008. Abstract 2008,
 251. Truccolo I. I portali per i pazienti nelle reti IRCCS: CIGNOweb. Workshop Bibliosan 2008: Le attività nelle Biblioteche del Sistema Bibliosan, Roma, 3 Dicembre, 2008. Workshop Bibliosan 2008: Atti 2008, 19 - 21.
 252. Truccolo I. Il Codice deontologico del Referente per il Servizio informativo ai pazienti: spunti da Caphis. Corso di Formazione per Volontari dei Punti di Accoglienza e Informazione in Oncologia - Programma 1-WP5, Roma, 11-13 Dicembre, 2008. Volume degli atti 2008,
 253. Truccolo I. Motori di ricerca e banche dati: Presentazione delle principali risorse web italiane ed estere (MedlinePlus, Startoncology, Cismef, Cignoweb). Corso di Formazione per Volontari dei Punti di Accoglienza e Informazione in Oncologia - Programma 1-WP5, Roma, 11-13 Dicembre, 2008. Volume degli atti 2008,
 254. Truccolo I., Ricci R., De Paoli P., [CRO Cignoweb Team], Ciolfi L., Michilin N., Giacomello E., Florio M., Capone D., Seroppi P., Bianchet K., Annunziata M. A., Mestroni E. CIGNOweb, the Italian Database of Information Resources in Oncology and allied sciences for patients and citizens. Electronic Library Conference, Belgrade, 25-28 September, 2008. Summary Book 2008, (-): 69 - 71.
 255. Vaidya J. S., Baum M., Tobias J. S., Massarut S., Wenz F. K., Hilaris B., Corica T., Kraus-Tiefenbacher U., Roncadin M., Keshtgar M., Saunders C., Joseph D. Efficacy of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost after breast-conserving surgery: Updated results. ASCO Meeting. *J Clin Oncol* 2008, (Suppl 15): Session: Breast Cancer-Local-Regional and Adjuvant Therapy - 565.
 256. Valeria S., Capello D., Bomben R., Forconi F., Laurenti L., Del Poeta G., Marasca R., Pileri S., Carbone A., Paulli M., Bertoni F., Gaidano G., Gattei V., Rossi D. CLL transforming to richter's syndrome carry stereotyped HCDR3S at very high frequency (>50%) and display biased usage of homologous IGHV4-39 genes. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, 12-15 Giugno, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S1): Session: Chronic lymphocytic leukemia - Biology and Clinical prognosis - S28-29.
 257. Venturini S., Fornasarig M., Balestreri L., Sigon R., Cannizzaro R. Preoperative "Virtual Colonoscopy" (VC) is useful in patients with stenosing colorectal cancer. XIV National Congress of Digestive Diseases, Rimini, 8-12 Marzo, 2008. *Digest Liver Dis* 2008, (supp 1): S165 -
 258. Veronesi A., Miolo G., Magri M. D., Crivellari D., Scalone S., Lombardi A., Freschi A. Late tamoxifen in patients previously operated for breast cancer without postoperative tamoxifen: 5-year results of a single institution randomized study. 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 Ottobre, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session L: breast cancer - IX88.
 259. Vidale C., [contributi alla revisione], Truccolo I., Pilotto L., Deangeli R. La ricerca medica nel web: modelli e stili. E-LIS 2008, (-): 1 - 14.
 260. Viel A., Pin E., Fornasarig M., Agostini M., Barana D., Tibiletti M., Ponz De Leon M., Pastrello C. Valutazione integrata di varianti di incerto significato in geni del mismatch repair (MMR). XI Congresso Nazionale SIGU, Genova, 23-26 Novembre, 2008. Abstract 2008,
 261. Volpi G., Bertani N., Pazzaglia L., Cattaruzza S., Malatesta P., Benassi S. Identification of Metastain-1 and -2 - two unusual rhogaps - as independent molecular switches linking cell shape to malignancy and controlling cell movement intracellularly. 50th Annual meeting of Italian cancer society, Napoli, 6-9 October, 2008. Abstract 2008, (-): 69
 262. Zanet E., Berretta M., Di Benedetto F., Bearz A., Lacchin T., Lleshi A., Balestreri L., Canzonieri V., Tirelli U. Presurgical chemotherapy (CT) with FOLFOX4- regimen for patients (PTS) with unresectable liver metastases (Im) from colorectal cancer (CRC). 10th National Congress of Medical Oncology, Verona, 11-14 October, 2008. *Ann Oncol* 2008, (supp 9): Session H: gastrointestinal cancer-colon-rectal - IX80.
 263. Zucchetto A., Bruzzone S., Suligoi B., De Paoli A., Polesel J., Longo B., Boros S., Piselli P., Dal Maso L., Camoni L., Rezza G., Serraino D. Risk of death among italian AIDS cases with AIDS-defining cancers in the post-haart era. 11th International Conference on Malignancies in AIDS and Other Acquired Immunodeficiencies (ICMAOI): Basic, Epidemiologic and Clinical Research, Bethesda, 6-7 October, 2008. Abstract 2008, (-): 27 -

264. Zucchetto A., Benedetti D., Bomben R., Tripodo C., Bossi F., Dal Bo M., Marconi D., Degan M., Del Poeta G., Deaglio S., Gaidano G., Tedesco F., Malavasi F., Gattei V. CCL3 CCL4, the major chemokines produced by CD38+ CLL cells, facilitate microenvironmental interactions of neoplastic cells via the CD49D/VCAM pair. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, 12-15 Giugno, 2008. *Haematol-Hematol J* 2008, (S1): Session: Chronic lymphocytic leukemia - Biology and Clinical prognosis - S27.
265. Zucchetto A., Suligoi B., De Paoli A., Boros S., Polesel J., Dal Maso L., Camoni L., Rezza G, Serraino D., Talamini R. Rischio di morte nei tossicodipendenti italiani con AIDS nell'era delle terapie antiretrovirali altamente efficaci. XXXII Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana di Epidemiologia. Volume degli atti 2008, (-): 176 -
266. Zucchetto A., Benedetti D., Bomben R., Tripodo C., Bossi F., Dal Bo M., Marconi D., Degan M., Del Poeta G., Deaglio S., Tedesco F., Gaidano G., Malavasi F., Gattei V. CCL3 and CCL4, the Major Chemokines Produced by CD38+ Chronic Lymphocytic Leukemia Cells, Facilitate Microenvironmental Interactions of Neoplastic Cells Via the CD49d/VCAM Pair. ASH Annual Meeting, 16 November, 2008. *Blood* 2008, (11): Poster Session: Chronic Lymphocytic Leukemia - Biology and Pathophysiology, Excluding Therapy Poster I - 1055.

COMUNICAZIONI ORALI

1. Abbruzzese L. Cellule staminali: le conquiste della ricerca. Università III età, Pordenone, Novembre, 2008.
2. Abu Rumeileh I. L'elaborazione del treatment planning nella tomoterapia. Corso: La diagnostica per immagini nel treatment planning della radioterapia (evento ECM), Trieste, 24-25 Giugno, 2008.
3. Annunziata M. A. Information and Communication: the communication of prognosis in oncology. ANTEA Worldwide Palliative Care Conference, Roma, 12-14 Novembre, 2008.
4. Annunziata M. A. Contributo della Psiconcologia all'umanizzazione delle cure in Oncologia. Convegno: Psiconcologia: un ponte tra biotecnologie e Medical Humanities. VII° Convegno Nazionale, Padova, 23 Maggio, 2008.
5. Annunziata M. A. La formazione alla comunicazione e alla relazione. Convegno: Parlare di cancro. Il Progetto HUCARE: proposta di umanizzazione in oncologia, Milano, 17 Novembre, 2008.
6. Annunziata M. A. La diagnosi infausta: tecniche comunicative efficaci per la gestione del colloquio. Corso di formazione per Medici. Azienda per i Servizi sanitari n° 3 "Alto Friuli" (evento ECM), Gemona del Friuli, (UD), 11-12 Aprile, 2008.
7. Annunziata M. A. Introduzione alla relazione di aiuto: tecniche di comunicazione efficace e prevenzione del burn-out in ambito oncologico. Corso di formazione per il Personale Sanitario (evento ECM), Aviano, (PN), 3-4-5-10 Marzo, 2008.
8. Annunziata M. A. Il ruolo della Psicologia nella Promozione della Salute in Oncologia. Convegno: HPH in Oncologia: Continuità della cura nei progetti degli Ospedali che promuovono la salute (evento ECM), Aviano, (PN), 29 Febbraio, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica; <http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=annunziata>
9. Annunziata M. A. La Psicologia Ospedaliera: esperienze in ambito regionale. Convegno: La Psicologia in Ospedale: percorsi ed interventi, Udine, 8 Febbraio, 2008.
10. Annunziata M. A. Psychosocial and Cognitive Concerns of Cancer Survivors. Convegno: Study Day: Life beyond cancer. Survivor: Person, not Patient anymore, Bari, 6-7 Maggio, 2008.
11. Annunziata M. A. La Comunicazione. Corso di formazione per Collaboratori di Studio di MMG organizzato da FIMMG e Fondo pensioni, Gorizia, 15 e 29 Maggio, 2008.
12. Annunziata M. A. Integrated Research Program. Rehabilitation Model for Cancer Survivors. Introduction of Italian Project. Convegno: Study Day: Life beyond cancer. Survivor: Person, not Patient anymore, Bari, 6-7 Maggio, 2008.
13. Annunziata M. A. ... Incontro di formazione con Volontari della Fondazione Biasotto, Villanova di Prata, (PN), 09 Ottobre, 2008.
14. Annunziata M. A. Aspetti psicologici e gestione del paziente stomizzato. Corso di Formazione (evento ECM), Aviano, (PN), 24 Novembre, 2008.
15. Annunziata M. A. La relazione empatica. Corso di Formazione per Volontari di INSIEME, Aviano (PN), 06 Novembre, 2008.
16. Annunziata M. A. ... Attività di sostegno e formazione per Volontarie ANDOS (Associazione Nazionale Donne Operate al Seno) – Comitato di Pordenone, Pordenone, 08 e 25 Gennaio; 12 e 29 Febbraio; 11 e 28 Marzo; 08 e 28 Aprile; 13 e 30 Maggio; 10 e 27 Giugno; 08 Luglio; 09 e 26 Settembre; 14 e 30 Ottobre; 10 e 28 Novembre; 09 Dicembre 2008.

17. Annunziata M. A. Psicologia "Area relazionale". Formazione complementare in Assistenza Sanitaria dell'Operatore Socio-Sanitario, Pordenone, 29-30 Aprile, 13 Maggio, 02-03-16 Dicembre, 2008.
18. Annunziata M. A. La comunicazione di cattive notizie in ambito oncologico: strategie per una relazione efficace e preventiva del burn-out. Corso di formazione per Medici (evento ECM), Aviano, (PN), 29-30 Settembre e 03 Ottobre, 2008.
19. Annunziata M. A. Introduzione alla relazione di aiuto: tecniche comunicative efficaci per il benessere del paziente e dell'operatore sanitario. Corsi di formazione per Infermieri, Fisioterapisti, Ostetriche. Azienda per i Servizi sanitari n° 3 "Alto Friuli" (evento ECM), Gemona del Friuli, (UD), 11-12 e 18-19 Aprile, 2008.
20. Annunziata M. A., Bianchet K., Muzzati B., Biancat R., Berretta M., Tirelli U., De Candido R., Del Ben G. Riabilitazione fisica e psicosociale dei Riabilitazione fisica e psicosociale dei pzaiientii guaritiit o llungoviiventii oncolloggiici. 12° Conferenza Nazionale degli Ospedali e servizi sanitari per la Promozione della salute (HPH): "Progetti per la Rete HPH. Obiettivi di qualità", Milano, 16-18 Ottobre, 2008.
21. Annunziata M. A. La comunicazione medico – paziente oncologico: introduzione alla gestione del colloquio efficace per la prevenzione del burn-out. Corso di formazione per Medici (evento ECM), Aviano, (PN), 3-4-18-19-20-21 Novembre, 2008.
22. Avanzo M. Radiobiologia nella radioterapia intraoperatoria. Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON) (evento ECM), Aviano, (PN), 13 Marzo, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=avanzo>
23. Baldassarre G. ... The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center per il seminario: The CDK inhibitor p27kip1 in the control of tumor growth and metastasis formation, Texas, 31 Luglio, 2008.
24. Baldassarre G. ... Seminario: Ruolo dell'interazione p27/statmin nel controllo della motilità e metastatizzazione cellulare, Milano, Istituto Nazionale Tumori, 4 Dicembre, 2008.
25. Baldassarre G. ... Seminario: Ruolo dell'interazione p27/statmin nel controllo della motilità e cellulare, Catanzaro, Università Magna Graecia, 10 Dicembre, 2008.
26. Baldo P. Un Centro di Informazione sul Farmaco per pazienti e cittadini. Incontri IRSE-CRO: Farmaci, costi ed efficacia: nuove frontiere in oncologia e non solo, Pordenone, 28 Maggio, 2008.
27. Balestreri L. Diagnostica radiologica. Tumori del cuore e vascolari: diagnostica e terapia (evento ECM), Aviano, (PN), 12 Dicembre, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=balestreri>
28. Balestreri L. Circumferential resection margin involvement in locally advanced rectal cancer treated by neo-adjuvant chemoradiation therapy: optimal preoperative evaluation by magnetic resonance imaging. 14th Congress of the European Society of Surgical Oncology, L'Aia, Olanda, 10-12 Settembre, 2008.
29. Basaglia G. Aggiornamenti in Microbiologia e Immunologia: Diagnostica micologica e parassitologica: concetti generali e aspetti particolari nel paziente oncologico e immunocompromesso. Corso: Progressi in medicina di laboratorio: l'uso di strumenti diagnostici nel processo decisionale clinico (evento ECM), Aviano, (PN), 28 Aprile, 24 Novembre, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=basaglia>
30. Basaglia G. Percorsi diagnostici: Polmoniti. Le criticità dell'iter diagnostico microbiologico: La fase pre-analitica. XXXVII Congresso Nazionale Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) (evento ECM), Stresa, (VB), 05-08 Ottobre, 2008.
31. Basaglia G. Importanza e problematiche generali della fase pre-analitica nella diagnostica microbiologica. III Congresso Nazionale Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie (SIMPIOS) (evento ECM), Grado, (GO), 7-9 Aprile, 2008.
32. Bearz A. Update sullo studio DISTAL. XXII Riunione Nazionale: Update sul trattamento del carcinoma polmonare, Napoli, 26 Giugno, 2008.
33. Bearz A. Metastasi ossee nel tumore del polmone. Metastasi ossee da oncotipi a bassa incidenza, Aviano, (PN), 13 Giugno, 2008.
34. Bearz A. Highlights in oncologia: neoplasia del polmone. Highlights in oncologia al CRO di Aviano (evento ECM), Aviano, (PN), 4 Dicembre, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=bearz>
35. Bearz A. Come trattare il paziente anziano. Convegno: Radioterapia e chemioterapia integrata nel tumore del polmone, Rionero in Vulture, (PZ), 7 Novembre, 2008.
36. Bearz A. Take home messages from ASCO lung cancer. Convegno: Take Home Messages from ASCO 2008, Udine, 12 Giugno, 2008.
37. Bearz A. Come gestire le tossicità dei nuovi farmaci biologici. XVI Conferenza Nazionale AIOM, Perugia, 11 Aprile, 2008.

38. Bearz A. I nuovi farmaci biologici: non più solo chemioterapia. Incontri IRSE-CRO: Farmaci, costi ed efficacia: nuove frontiere in oncologia e non solo, Pordenone, 14 Maggio, 2008.
39. Bearz A. Esperienze con il Docetaxel nel NSCLC. Convegno: Docetaxel in prima linea nel NSCLC avanzato: confronto aperto tra esperienze ed opinioni, Palmanova, (UD), 23 Maggio, 2008.
40. Bearz A. Pemetrexed as second line treatment in advanced in NSCLC: experience with 131 patients. 1st European Lung Cancer Conference, Ginevra, Svizzera, 25 Aprile, 2008.
41. Berretta M. Intorno al cuore. II Convegno Regionale ARCA Sicilia, Caltanissetta, (CL), 19-20 Marzo, 2008.
42. Berretta M. ... Convegno: Cancro: prevenzione e diagnosi precoce, Valverde, (CT), 10 maggio 2008.
43. Biason P. Pharmacogenetics of cytochromes in breast cancer treatment. XII Seminario nazionale per dottorandi in Farmacologia e Scienze Affini, Certosa di Pontignano, (SI), 22-25 Settembre, 2008.
44. Bidoli E. Esempi pratici di applicazioni GIS con dati ambientali e dati epidemiologici. Corso di formazione Nuove applicazioni dell'informazione geografica per la gestione e l'analisi di fenomeni ambientali e sanitari - Istituto Superiore di Sanità, Roma, 4-6 Novembre, 2008.
45. Bidoli E. Per capire di più. Per chiarire dubbi e timori.... ANDOS, Maniago, (PN), 20 Giugno, 2008.
46. Bidoli E. Aspetti teorici e pratici dei modelli bayesiani gerarchici per l'analisi della distribuzione geografica di fenomeni sanitari. Corso di formazione Nuove applicazioni dell'informazione geografica per la gestione e l'analisi di fenomeni ambientali e sanitari - Istituto Superiore di Sanità, Roma, 4-6 Novembre, 2008.
47. Bidoli E. Il problema della comunicazione dei dati. Registro Tumori e Studi Ambientali (evento ECM), Termoli, (CB), 3-4 Ottobre, 2008.
48. Bidoli E. Modelli Bayesiani per la valutazione del rischio. Registro Tumori e Studi Ambientali (evento ECM), Termoli, (CB), 3-4 Ottobre, 2008.
49. Bidoli E. Prevenzione e diagnosi in oncologia. Corso di formazione per volontario all'assistenza del malato oncologico e AIDS, Aviano, (PN), 13 Ottobre - 20 Novembre, 2008.
50. Bortolin M. T., Zanussi S., Pratesi C., Tedeschi R., Marus A., Talamini R., Simonelli C., De Paoli P. HIV-1 DNA in pazienti HIV+ con linfoma riceventi trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). XXXVII Congresso Nazionale Associazione Microbiologi Clinici Italiani, Stresa, (VB), 5-8 Ottobre, 2008.
51. Bortolus R. La ripresa biochimica di malattia. Confronti in Uro-oncologia: Dalle linee guida alla pratica clinica (evento ECM), Milano, 6 Giugno, 2008.
52. Bortolus R. Moderatore. Gruppo Uro-Oncologico del Nord-Est. "Il tumore della prostata ormono-refrattario. Aspetti prognostici e terapeutici (evento ECM), Padova, 24 Ottobre, 2008.
53. Bortolus R. Moderatore. GUONE – Tumore della vescica e QoL: cosa c'è di vecchio e di nuovo (evento ECM), Trieste, 14 Novembre, 2008.
54. Bortolus R. La radioterapia nel carcinoma della prostata, quale ruolo per la IORT. Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON) (evento ECM), Aviano (PN), 14 Marzo, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=bortolus>
55. Bortolus R. Moderatore. SIURU-GUONE: Highlights in tema di carcinoma prostatico (evento ECM), Aviano (PN), 20 Giugno, 2008.
56. Bortolus R. Quando e quale RT/C. Corso "Uroacademy 2008 – Prostata e dintorni (evento ECM), Trieste, 16-17 Giugno, 2008.
57. Bortolussi R. Le vie trans dermiche di somministrazione degli oppiacei. IV Convegno dei Centri di Terapia del Dolore (evento ECM), Mestre, (VE), 19 Aprile, 2008.
58. Bortolussi R. La polifarmacologia per os nella terapia del dolore. IV Convegno dei Centri di Terapia del Dolore (evento ECM), Mestre, (VE), 19 Aprile, 2008.
59. Bortolussi R. Organizzatore. Convegno: Terapia del dolore nelle cure palliative - 1° Memorial Giuseppe Mocavero (evento ECM), Muggia, (TS), 12 Dicembre, 2008.
60. Bortolussi R. La gestione del dolore nel malato terminale in ambulatorio e a domicilio. Convegno: Hospice "Via di Natale" (evento ECM), Aviano, (PN), 7 Maggio, 2008.
61. Bortolussi R. ... Relazione annuale assemblea Regionale Società Italiana di Cure Palliative sez. Friuli Venezia Giulia, San Vito al Tagliamento, (PN), 3 Aprile, 2008.
62. Bortolussi R. Idromorfone cloridrato: farmacologia e clinica. Convegno: Terapia del dolore nelle cure palliative (evento ECM), Muggia, (TS), 12 Dicembre, 2008.
63. Bortolussi R. Moderatore. Convegno: La sedazione nella malattia terminale (evento ECM), Aurisina, (TS), 18 Aprile, 2008.
64. Bortolussi R. Le procedure di sostegno vitali: atto medico o pura assistenza? Convegno: Esiste un limite alle cure

- mediche, Pordenone, 9 Maggio, 2008.
65. Bortolussi R. Il paziente terminale e il valore delle cure palliative. Corso volontari Associazione Insieme, Aviano, (PN), 27 Ottobre, 2008.
 66. Bortolussi R. Le Cure Palliative in Friuli Venezia Giulia. Convegno: 10 anni dell'Hospice Pineta del Carso, Aurisina, (TS), 19 Settembre, 2008.
 67. Bortolussi R. Le Cure Palliative Continue in Istituto Oncologico. Convegno: Le cure palliative in Friuli Venezia Giulia (evento ECM), Pordenone, 28 Novembre, 2008.
 68. Boz G. Terapia adiuvante: Radioterapia. Focus sulle neoplasie ginecologiche. Le neoplasie del corpo dell'utero (evento ECM), Udine, 7 Novembre, 2008.
 69. Boz G. Cancro Pancreatico: Nuovi approcci terapeutici. X° Edizione Aggiornamento continuo in Gastroenterologia: Nuove strategie e nuove problematiche in gastroenterologia (evento ECM), Napoli, 9-11 Ottobre, 2008.
 70. Boz G. La IORT nei tumori del fegato e delle vie biliari. Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON) (evento ECM), Aviano (PN), 14 Marzo, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=boz>
 71. Brusadin G. La dimensione della comunicazione in Oncologia. Corso AIRO: La rt/ct dei tumori del distretto testa-collo localmente avanzati. Nursing infermieristico, protocolli clinici-assistenziali. III Congresso Nazionale (evento ECM), Chieti, 25 -26 Ottobre, 2008.
 72. Brusadin G. La moderna radioterapia: il ruolo del TSRM. Corso: Tecnicamente parlando...2: aspetti innovativi tecnici e formativi per la professione TSRM. Organizzato da Associazione Italiana Tecnici Radiologia Interventistica (AITRI) (evento ECM), Chieti, 12-14 Giugno, 2008.
 73. Brusadin G. Modelli di comunicazione operatore/paziente, le problematiche del personale sanitario. XVIII Congresso Nazionale AIRO (evento ECM), Milano, 15-18 Novembre, 2008.
 74. Brusadin G. Responsabile Scientifico. XIII Congresso Nazionale FNCP TSRM. Corso monotematico AITRO " Il T.S.R.M. in Oncologia Radioterapia e Fisica Sanitaria: professionista che opera in team multidisciplinari e multiprofessionali, therapist e planner. Quale professionista sanitario? Quale risposta ai bisogni di salute della persona?, Riccione, 23-25 Ottobre, 2008.
 75. Brusadin G. ... Corsi: Associazioni Collegi Ordini e Fondazione: uno sviluppo scientifico culturale per migliorare la qualità assistenziale alla persona. Organizzati da Federazione nazionale Collegi Professionali Tecnici sanitari di Radiologia Medica (evento ECM), Milano, 23 Febbraio, 2008 - Messina, 17 Maggio, 2008.
 76. Brusadin G. Radioterapia e gestione del rischio clinico. Corso Centro Ricerca e Formazione CEREF (evento ECM), Padova, 19 Dicembre, 2008.
 77. Buonadonna A. HCC e Sorafenib. X° Edizione Aggiornamento continuo in Gastroenterologia: Nuove strategie e nuove problematiche in gastroenterologia (evento ECM), Napoli, 9-11 Ottobre, 2008.
 78. Buonadonna A. Role of adjuvant therapy in gastric cancer. Gastric Cancer: International Multidisciplinary Meeting, Vietri sul Mare, (SA), 28-30 Novembre, 2008.
 79. Caffau C. Aggiornamenti in Microbiologia e Immunologia: Dalla tolleranza immunologica all'autoimmunità: concetti generali. Corso: Progressi in medicina di laboratorio: l'uso di strumenti diagnostici nel processo decisionale clinico (evento ECM), Aviano, (PN), 28 Aprile, 24 Novembre, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=caffau>
 80. Campagnutta E. Trattamento forme iniziali del cancro della portio uterina - Chirurgia radicale (I° e II° chirurgia) del cancro ovarico. Corso: Chirurgia Radicale in Ginecologia Oncologica (evento ECM), Aviano, (PN), 21-24 Ottobre, 2008.
 81. Campagnutta E. Moderatore. Focus sulle Neoplasie del Corpo dell'Utero (evento ECM), Udine, 7 Novembre, 2008.
 82. Campagnutta E. Responsabile Scientifico. Corso: Chirurgia Radicale in Ginecologia Oncologica (evento ECM), Aviano, (PN), 21-24 Ottobre, 2008.
 83. Campagnutta E. ... Serata di informazione per le adolescenti e le giovani donne sulla vaccinazione contro il papilloma virus, Villanova di Prata, (PN), 18 Settembre, 2008.
 84. Campagnutta E. Moderatore. Convegno: Prevenzione dei tumori del collo dell'utero screening oncologico e vaccinazioni contro l'HPV.
 85. Campagnutta E. ... Prevenzione dei tumori del collo dell'utero da papilloma virus (HPV): programma di vaccinazione delle ragazze e delle giovani donne, Cimpello, (PN), 9 Maggio, 2008.
 86. Campagnutta E. Novità per la risoluzione dei disagi della menopausa. Università della Terza Età, Pordenone, 30 Gennaio, 2008.

87. Campagnutta E. Vaccini e prevenzione dei tumori del collo dell'utero da papilloma virus. Incontro all'Auditorium Concordia, Pordenone, 8 Febbraio, 2008.
88. Campagnutta E. Moderatore. Corso: Le controversie cliniche fra etica, deontologia e obiezione di coscienza (evento ECM), Passariano di Codroipo (UD), 6 Settembre, 2008.
89. Campagnutta E. Moderatore. Convegno: Screening e vaccini nella prevenzione dei tumori del collo dell'utero da Papilloma Virus (evento ECM), Aviano, (PN), 8 Febbraio, 2008.
90. Campagnutta E. Moderatore. Primo Corso SIOG di Chirurgia Oncologica Ginecologica (evento ECM), Aviano, (PN), 24-26 Giugno, 2008.
91. Campagnutta E. Vulvectomia radicale. Congresso AOGOI: Dall'Anatomia Chirurgica alla Chirurgia Anatomica in Ginecologia (evento ECM), Nova Levante, (BZ), 16-18 Aprile, 2008.
92. Campagnutta E. Moderatore. Corso sulla protezione della fertilità nelle pazienti neoplastiche in età pediatrica ed adolescenziale (evento ECM), Aviano, (PN), 11 Marzo, 2008.
93. Campagnutta E. Moderatore. Corso: Ormoni e tumori femminili (evento ECM), Aviano, (PN), 15 Ottobre - 5 Dicembre, 2008.
94. Candiani E. ... Convegno: FOCUS sul Carcinoma Mammario – Aggiornamenti basati sull'evidenza – V edizione, Udine, 24-25 Gennaio, 2008.
95. Candiani E. ... Giornate di senologia – Carcinoma della mammella: dallo screening alla terapia, Udine, 4 Aprile, 2008.
96. Candiani E. Complessità diagnostica e trattamento globale del carcinoma della mammella. HPH in oncologia : continuità della cura nei progetti degli Ospedali che promuovono la salute (evento ECM), Aviano (PN), 29 Febbraio, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=candiani>
97. Cannizzaro R. La Gastrite Autoimmune e gli Ipergastrinismi e HP e Tumori Gastrici. 1° Corso Aggiornamento in Medicina Interna (evento ECM), Vicenza, 4 Aprile, 2008.
98. Cannizzaro R. ... Tavola Rotonda con Esperti di Celiachia, Brugnera, (PN), 30 Marzo, 2008.
99. Cannizzaro R. Prevenzione delle malattie dell'apparato digerente. Vivaro, (PN), 17 Aprile, 2008.
100. Cannizzaro R. Malassorbimento del lattosio e sovracrescita batterica: Diagnostica e terapia. Maniago, (PN), 28 Maggio, 2008.
101. Cannizzaro R. ... Tavola Rotonda con Esperti di Celiachia, Morsano al Tagliamento, (PN), 23 Novembre, 2008.
102. Cannizzaro R. Moderatore: Hot topics nella diagnosi e terapia del tubodigerente. 4° Congresso Up-Date in Gastroenterologia (evento ECM), Udine, 19-20 Settembre, 2008. http://www.everywheretravel.it/user_files/front/Congressi/docum/107_Libretto.pdf
103. Cannizzaro R. Dispepsia. Casi Clinici in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (evento ECM), Aviano, (PN), 10 Dicembre, 2008.
104. Cannizzaro R. Moderatore: Immunologiche. Corso Nazionale Manifestazioni Extradigestive della Cirrosi Epatica (evento ECM), Napoli, 25-26 Gennaio, 2008. <http://www.scstudiocongressi.it/media/CorsoNazionaleAIGO/programma.pdf>
105. Cannizzaro R. Prevenzione del cancro colo-rettale. Maniago, (PN), 21 Novembre, 2008.
106. Cannizzaro R. Stomaco. Fisiologia e patologia gastrointestinale: i consigli del farmacista esperto (evento ECM), Aviano, (PN), 31 Maggio, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=cannizzaro>
107. Cannizzaro R. Il Carcinoma Gastrico Precoce ed Avanzato: Ruolo dell'Ecoendoscopia. 1° Corso Nazionale di Formazione In Ecoendoscopia (evento ECM), Castel S. Pietro Terme, (BO), 8-9 Maggio, 2008.
108. Cannizzaro R. Valutazione dei sintomi nei pazienti con MRGE. Update in Gastroenterologo (evento ECM), Ischia, (NA), 18-19 Ottobre, 2008.
109. Cannizzaro R. L'argomento scottante metastasi epatiche. Qual è la gestione ottimale? Cosa fare? 6° International Meeting Management of gastrointestinale and liver disease (evento ECM), Firenze, 8-9 Novembre, 2008.
110. Cannizzaro R. Moderatore: Oncologia Gastroenterologica. X° Edizione Aggiornamento continuo in Gastroenterologia: Nuove strategie e nuove problematiche in gastroenterologia (evento ECM), Napoli, 9-11 Ottobre, 2008.
111. Cannizzaro R. Moderatore: Clinical risk management. Corso Nazionale SIED: Le Complicanze in Endoscopia Digestiva (evento ECM), Ancona, 2-4 Ottobre, 2008. <http://www.scstudiocongressi.it/media/sied2008/mediciProgInt.pdf>
112. Cannizzaro R. Cancro colon: Displasia e stadiazione. 6° Campus AGGEI Associazione Giovani Gastroenterologi (evento ECM), Imola, (BO), 25-27 Settembre, 2008.

113. Cannizzaro R. Endosonographic staging of gastric cancer. Gastric Cancer: International Multidisciplinary Meeting, Vietri sul Mare, (SA), 28-30 Novembre, 2008.
114. Cannizzaro R. Colon Situazioni cliniche impegnative, difficili decisioni diagnostiche. Terapia neoadiuvante tumori apparato digerente: Ruolo del Gastroenterologo. 9° Congresso Nazionale delle Malattie Digestive (evento ECM), Rimini, 7-12 Marzo, 2008.
115. Cannizzaro R. Follow-up ecoendoscopico cancro esofago. Riunione Annuale FIMAD (evento ECM), Treviso, 29 Febbraio, 2008.
116. Cannizzaro R. Responsabile Scientifico. Gastric Cancer: International Multidisciplinary Meeting, Vietri sul Mare, (SA), 28-30 Novembre, 2008.
117. Cannizzaro R. Gastrointestinal Oncology: the modern operative structure. Postgraduate Course EAGE/ESGE (evento ECM), Firenze, 10 Novembre, 2008.
118. Cannizzaro R. Ecoendoscopia ed oncologia gastroenterologia. 1° Corso Nazionale di Formazione in Ecoendoscopia (evento ECM), Torino, 26-27 Febbraio, 2008.
119. Cannizzaro R. PEG: indicazioni, scelta degli accessi e razionalizzazione dei materiali. Gestione delle complicanze. Problematiche della Nutrizione Enterale Artificiale: l'integrazione efficace tra ospedale e territorio (evento ECM), Artegn, (UD), 19 Aprile, 2008.
120. Canzonieri V. Moderatore. Focus sul carcinoma mammario. Aggiornamenti basati sull'evidenza. V edizione (evento ECM), Udine, 24-25 Gennaio, 2008.
121. Canzonieri V. Diagnosi Patologica e Classificazione. Corso: Il paziente con GIST nel 2008 (evento ECM), Castello di Aviano, (PN), 23 Maggio, 2008.
122. Canzonieri V. Inquadramento anatomopatologico ed analisi immunoistochimiche in NHL. Corso di Aggiornamento: Caratterizzazione multiparametrica diagnostico/prognostica delle sindromi proliferative (evento ECM), Castello di Aviano, (PN), 10 Novembre, 2008.
123. Canzonieri V. Responsabile Scientifico. I Tumori del Cuore e Vascolari: Diagnostica e Terapia, Aviano, (PN), 12 Dicembre, 2008.
124. Canzonieri V. Radioterapia Intraoperatoria: dalla Sperimentazione Scientifica alla Pratica Clinica. Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON), Aviano, (PN), 14 Marzo, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=canzonieri>
125. Canzonieri V. Principi generali di immunoistochimica (IHC) e di ibridazione in situ (ISH). Progressi in medicina di laboratorio: l'uso di strumenti diagnostici nel processo decisionale clinico, Aviano, (PN), 4, 11, 17, 24 Novembre, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=canzonieri>
126. Canzonieri V. Linee Guida sulla Assicurazione di Qualità della IORT al CRO. Aspetti operativi con apparecchiatura dedicata (Mobetron). Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON), Aviano, (PN), 13 Marzo, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=canzonieri>
127. Cecchin E. Glutathione S transferase T1 and M1 polymorphisms in the early onset of oxaliplatin neuropathy after adjuvant folfox. First International Conference - Translational Research in Oncology (FICTRO), Forlì, (FC), 14-16 Maggio, 2008.
128. Coiro E., De Candido R., Collazzo R. Il mediatore comunicativo e relazionale in un IRCCS oncologico aderente alla rete HPH FVG. 12° Conferenza Nazionale degli Ospedali e servizi sanitari per la Promozione della salute (HPH): "Progetti per la Rete HPH. Obiettivi di qualità", Milano, 16-18 Ottobre, 2008. <http://172.17.177.14/fulltext/2008/comunicazioni/DSA350.pdf>
129. Corona G. Development of a sensitive and high throughput on-line LC-MS/MS method for the quantitation exemestane and 17-dehydroexemestane in human plasma. 26 th Informal Meeting on Mass Spectrometry, Primiero, (TN), 4-8 Maggio, 2008.
130. Cozzi M. R., Aliciano G. Moderatore Poster Gruppo A1: Diagnostica Ematologica. 22° Congresso Nazionale SIMeL, Rimini, 28-31 Ottobre, 2008.
131. Crivellari D. Bevacizumab. Export Forum FACE to FACE in Breast Cancer, Padova, 26 Maggio, 2008.
132. Crivellari D. Gli anticorpi monoclonali nella terapia del carcinoma mammario: Bevacizumab. Politiche sanitarie, appropriatezza e aspetti economici delle terapie ancillari, della chemioterapia e dei nuovi farmaci biologici, Padova, 21 Maggio, 2008.
133. Crivellari D. Esperienza con Bevacizumab nello studio Athena. Seminario presso Ospedale Agostara, Palermo, 29 Ottobre, 2008.

134. Crivellari D. Il carcinoma mammario avanzato. Le strategie di trattamento delle persone anziane. Scelte terapeutiche e prospettive future, Treviso, 25 Novembre, 2008.
135. Crivellari D. HER2 adiuvante. Second Conference Workshop Breast Cancer: Gruppo HER 2 adiuvante, Ischia, 17 Ottobre, 2008.
136. Crivellari D. Moderatore. Convegno: Tumore al seno, Treviso, 8 Novembre, 2008.
137. Crivellari D. La terapia ormonale adiuvante. Convegno: Women treating women, Verona, 1 Marzo, 2008.
138. Crivellari D. Moderatore: Top Ten ASCO/San Antonio. Focus sul carcinoma mammario. Aggiornamenti basati sull'evidenza. V edizione (evento ECM), Udine, 24-25 Gennaio, 2008.
139. Crivellari D. La chemioterapia neoadiuvante. X Forum Nazionale di Oncologia Medica, Castelfranco Veneto, (TV), 8 Maggio, 2008.
140. Crivellari D. Novità in endocrinoterapia. Convegno: Il progresso della conoscenza nel trattamento della neoplasia mammaria, Camposanpiero, (PD), 4 Aprile, 2008.
141. Crivellari D. Capecitabina e trattamento del carcinoma mammario: stato dell'arte. Corso di formazione GSK, Verona, 15 Maggio, 2008.
142. Crivellari D. Aggiornamento su temi di farmacogenomica e farmacogenetica. Capecitabina il suo ruolo nel carcinoma al seno, Padova, 12 Novembre, 2008.
143. Crivellari D. Terapia adiuvante. HER2 in breast cancer, Padova, 20 Novembre, 2008.
144. Crivellari D. Carcinoma della mammella nella persona anziana. XXII Seminario Nazionale Geriatria Oncologica, Cison di Valmarino (TV), 26 Settembre, 2008.
145. Crivellari D. Chemioterapia adiuvante del carcinoma della mammella a recettori positivi: Contro. X Congresso Nazionale di Oncologia Medica, Verona, 12 Ottobre, 2008.
146. Da Ponte A. HLA B*08-Cw*07 predisposing for adult celiac disease. XIV congresso nazionale delle malattie digestive FIMAD (AIGO, SIED, SIGE), Rimini, 8-12 Marzo, 2008.
147. Da Ponte A. La trasfusione nel paziente cronico. Convegno: La salute del donatore di sangue, Udine, 7 Giugno, 2008.
148. Da Ponte A. Identification of a new HLA-A*680102 variant, associated with ancestral haplotype B8-DR3, from Friulan individual celiac disease. XIV congresso nazionale delle malattie digestive FIMAD (AIGO, SIED, SIGE), Rimini, 8-12 Marzo, 2008.
149. Da Ponte A. Sideropenia e donazione periodica: un altro possibile volto della celiachia. XIV congresso nazionale delle malattie digestive FIMAD (AIGO, SIED, SIGE), Rimini, 8-12 Marzo, 2008.
150. Da Ponte A. Donazione di sangue, midollo e organi. Incontro AVIS, Pasiano di Pordenone, 12 Dicembre, 2008.
151. Da Ponte A. Tipizzazione HLA e donazione di cellule staminali emopoietiche. Convegno: Le nuove frontiere della donazione, Porcia, (PN), 28 Giugno, 2008.
152. Dal Maso L. ... 4° Convegno Nazionale ANDI, Cordenons, (PN), 20 Settembre, 2008.
153. Dal Maso L. Epidemiologia per la Prevenzione. XXXII Congresso Annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (evento ECM), Milano, 15-17 Ottobre, 2008.
154. Danussi C., Spessotto P., Petrucco A., Wasserman B., Doliana R., Bressan G. M., Colombatti A. EMILIN1 deficiency causes structural and functional defects of lymphatic vasculature. II Angiogenesis Workshop SIICA, Italian Society of Immunology Clinical Immunology and Allergology, Pontignano, (SI), 21-23 Maggio, 2008.
155. Danussi C., Spessotto P., Petrucco A., Wasserman B., Doliana R., Bressan G. M., Colombatti A. EMILIN1 deficiency causes structural and functional defects of lymphatic vasculature. Gordon Research Conference: Molecular Mechanisms in Lymphatic Function & Disease, Ventura, CA, 2-8 March, 2008.
156. Dassie A. Sistemi informatici per la gestione di dati, immagini ed apparecchiature in radioterapia. Meeting annuale gruppo AIFM Triveneto (evento ECM), Treviso, 12 Dicembre, 2008.
157. Dassie A. From static CRT to Helical Tomotherapy: advantages and open issues in a practical experience at CRO Aviano. 3rd AISCMP Meeting, Gratz, (Austria), 30-31 Maggio, 2008.
158. De Cicco M. Prevenzione delle infezioni da catetere venoso centrale: nuove tecnologie e nuove acquisizioni. VI° Congresso Nazionale GAVeCeLT (evento ECM), Roma, 4-5 Dicembre, 2008.
159. De Cicco M. TARGETING ZERO, il nuovo obiettivo nella prevenzione delle infezioni da catetere venoso centrale. Master di II livello "Accessi Venosi a Medio e Lungo termine". Policlinico "A Gemelli" (evento ECM), Roma, 26 Giugno, 2008.
160. De Cicco M. L'accesso vascolare nella terapia oncologica. Convegno: Tumori del cuore e vascolari: diagnostica e terapia (evento ECM), Aviano, (PN), 12 Dicembre, 2008.
161. De Cicco M. Scienza ed etica in Terapia Intensiva. XXII Congresso Nazionale S.I.T.I. Società Italiana di Terapia Intensiva (evento ECM), Pordenone, 11-12 Dicembre, 2008.

162. De Paoli A. New proposals in neoadjuvant radiochemotherapy. Gastric Cancer: International Multidisciplinary Meeting, Vietri sul Mare, (SA), 28-30 Novembre, 2008.
163. De Paoli A. I sarcomi delle parti molli. Ruolo e limiti delle terapie adiuvanti. XXXI Congresso Nazionale SICO (evento ECM), 20 Giugno, 2008.
164. De Paoli A. ... ESTRO 27, Goteborg, 14-18 Settembre, 2008.
165. De Paoli A. La contornazione delle aree linfonodali nella pianificazione radioterapica nel ca gastrico. Corso ISS: La contornazione delle aree linfonodali e gli indicatori di qualità nella pianificazione radioterapica 3D (evento ECM), Roma, 6-8 Maggio, 2008.
166. De Paoli A. IORT systematic review: 2008 update. 5th International Conference of the ISIIORT (evento ECM), Madrid, 10-13 Giugno, 2008.
167. De Paoli A. Radioterapia dei tumori del cuore. Tumori del cuore e vascolari: diagnostica e terapia (evento ECM), Aviano (PN), 12 Dicembre, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;[http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=de paoli](http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=de%20paoli)
168. De Paoli A. Gastric cancer: new proposals in neoadjuvant radio-chemotherapy. Gastric Cancer: International Multidisciplinary Meeting (evento ECM), Salerno, 28-29 Novembre, 2008.
169. De Paoli A. Carcinoma del retto: Nuove acquisizioni nella radioterapia. Starnetwork – Trattamenti integrati e translazionali nei tumori del tratto gastro-enterico (evento ECM), Bologna, 26 Novembre, 2008.
170. De Paoli A. IORT in Evidence-Based Medicine. Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON) (evento ECM), Aviano (PN), 14 Marzo, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;[http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=de paoli](http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=de%20paoli)
171. De Paoli A. La IORT nel Carcinoma del Retto. Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON) (evento ECM), Aviano (PN), 14 Marzo, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;[http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=de paoli](http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=de%20paoli)
172. De Paoli A. ... Strategie Diagnostiche e Terapeutiche nelle Forme Iniziali del Cancro del Retto (evento ECM), Pisa, 31 Gennaio - 1 Febbraio, 2008.
173. De Paoli A. Adenocarcinoma. Riunione Annuale FIMAD (evento ECM), Treviso, 29 Febbraio - 1 Marzo, 2008.
174. De Piero G. Dalla teoria alla pratica: casi clinici. Convegno: Screening e vaccini nella prevenzione dei tumori del collo dell'utero da Papilloma Virus (evento ECM), Aviano, (PN), 8 Febbraio, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;[http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=de piero](http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=de%20piero)
175. De Piero G. La vaccinazione anti Papillomavirus (HPV). Incontro al Liceo "G.Leopardi-E.Majorana", Palmanova, (UD), 4-5 Giugno, 2008.
176. De Piero G. La prevenzione dei tumori ginecologici. Incontro al'IPSIA "Della Valentina", Brugnera, (PN), 15 Novembre, 2008.
177. De Piero G. Perché una giovane di 17/18 anni deve avvicinarsi al ginecologo? Incontro al Liceo Sperimentale e Istituto magistrale "Giuseppe Antonio Pujatti", Sacile, (PN), 14 Gennaio e 18 Febbraio, 2008.
178. De Piero G. La prevenzione dei tumori ginecologici. Incontro al Liceo "G.Leopardi-E.Majorana", Cinto Caomaggiore, (VE), 18 Aprile, 2008.
179. De Piero G. Prevenzione, diagnosi e cura di alcune malattie femminili. Incontro al Liceo "G.Leopardi-E.Majorana", Pordenone, 16 Gennaio, 2008.
180. De Re V. ... Catania Course Syllabus: Bench to bedside cancer research, Catania, 7-11 Luglio, 2008.
181. De Re V. ... Ist Tumore e GICAT, Milano, 26-27 Giugno, 2008.
182. De Re V. Brainstorming su leucemia linfatica cronica. Discussion su "epitome excision" e "clusters ed epitopi immunogenici", Aviano, (PN), 1 Febbraio, 2008.
183. De Re Valli. Clonal CD27+ CD19+ B-cell expansion through inhibition of FCγIIR in HCV+ cryoglobulinemic patients. 6th International Congress on Autoimmunity, Porto, Portogallo, 10-14 Settembre, 2008.
184. De Re Valli. Characterization of antibodies direct against the idiotypic VK chain of HCV related type II mixed cryoglobulinemia and B-cell proliferations. 6th International Congress on Autoimmunity, Porto, Portogallo, 10-14 Settembre, 2008.
185. Del Pup L. Menopausa nelle oncologiche. Convegno SIGO (evento ECM), Torino, 8 Ottobre, 2008.
186. Del Pup L. Pillola e cancro ovarico. Convegno SIGO (evento ECM), Torino, 8 Ottobre, 2008.
187. Del Pup L. ... Corso sulla protezione della fertilità nelle pazienti neoplastiche in età pediatrica ed adolescenziale (evento ECM), Aviano, (PN), 11 Marzo, 2008.

188. Del Pup L. Alimentazione e tumori femminili. Corso della Società Italiana di Ginecologia dell'infanzia e dell'Adolescenza: Temi di ginecologia endocrinologia: dalla prevenzione alla terapia (evento ECM), Firenze, 11 Febbraio, 2008.
189. Del Pup L. Alimentazione, attività fisica e tumori femminili. Seminari presso la Scuola di Specializzazione in Ostetricia e Ginecologia e la Scuola di Specializzazione in Scienza dell'Alimentazione dell'Università di Padova (evento ECM), Padova, 5 Febbraio, 2008.
190. Del Pup L. Menopausa nella paziente oncologica. Seminari presso la Scuola di Specializzazione in Ostetricia e Ginecologia e la Scuola di Specializzazione in Scienza dell'Alimentazione dell'Università di Padova (evento ECM), Padova, 29 Gennaio, 2008.
191. Del Pup L. Esperienza clinica in Italia del promestrieno. Mexico Meeting (evento ECM), Cancun, Messico, 19-21 Settembre, 2008.
192. Del Pup L. Treatment of menopausal symptoms in cancer patients. Come gestire i disturbi menopausali nelle pazienti oncologiche senza usare terapie ormonali (evento ECM), Aviano, (PN), 28 Maggio, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=del+pup>
193. Del Pup L., Manno M. Protezione gonadica e gestione delle conseguenze dei trattamenti oncologici in pazienti in età pediatrica e adolescenziale. L'Area Giovani al CRO di Aviano: incontri di formazione per il team multiprofessionale (seconda parte) (evento ECM), Aviano, (PN), 20 Febbraio, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=talamini>
194. Del Pup L. Come prevenire i tumori con l'alimentazione e lo stile di vita. AVIS: Parliamo di salute, Casarsa Della Delizia, (PN), 14 Aprile, 2008.
195. Del Pup L. Nutrizione, supplementazione, fertilità e tumori. Congresso Regionale AOGOI-AGITE (evento ECM), Sicilia, 24 Novembre, 2008.
196. Del Pup L. Effetti della chemioterapia e radioterapia sulla funzione riproduttiva. Congresso nazionale SIOS: Procreazione Medicalmente Assistita. Il Laboratorio e la Clinica: 2 opinioni a confronto (evento ECM), Catania, 11-13 Dicembre, 2008.
197. Del Pup L. Integratori nutrizionali. Corso della Società Italiana di Ginecologia dell'infanzia e dell'Adolescenza: Temi di ginecologia endocrinologia: dalla prevenzione alla terapia (evento ECM), Firenze, 11 Gennaio, 2008.
198. Del Pup L. SNC e ormoni e effetti delle HRT sulle neoplasie non ginecologiche. IX congresso Nazionale SIGITE (evento ECM), Brindisi, 18-21 Giugno, 2008.
199. Del Pup L. La gestione della terapia ormonale sostitutiva. Corso di formazione per MMG e per ginecologi territoriali e ospedalieri (evento ECM), Fagagna, (UD), 15 Novembre, 2008.
200. Del Pup L. Fattori di rischi del cancro mammario. Congresso Nazionale Congiunto SIC SIGIA (evento ECM), Firenze, 13-15 Novembre, 2008.
201. Dolcetti R. Neoplasie EBV-associate: basi patogenetiche per nuovi approcci diagnostici e prospettive terapeutiche. Convegno: Aspetti emergenti della patologia neoplastica associata all'immunodepressione: geni e terapia (evento ECM), Padova, 23 Maggio, 2008.
202. Dolcetti R. Terapie innovative. Convegno: Le nuove frontiere della donazione. Trapianto di cellule staminali emopoietiche: dalla donazione alla terapia cellulare (evento ECM), Porcia, (PN), 28 Giugno, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=dolcetti>
203. Dolcetti R. Moderatore: New Anticancer Drugs: Highlights From The Pharma Industry. Annual Meeting of the Italian Cancer Society, Napoli, 6-9 Ottobre, 2008.
204. Dolcetti R. Sviluppo di vaccini idiotipici per studi di fase I/II di immunoterapia "subset-specifica" per pazienti con disordini linfoproliferativi a cellule B. Convegno: Rete Nazionale Solidale e Collaborazioni Internazionali del Programma Straordinario Oncologia 2006. Convegno di presentazione delle attività iniziate nell'ambito dei programmi 1, 2, 3, 4 - Istituto Superiore di Sanità, Roma, 21 Aprile 2008.
205. Dolcetti R. Nuove strategie terapeutiche dei linfomi umani. 3° Convegno: Le frontiere della ricerca scientifica, Cento, (FE), 10 Aprile, 2008.
206. Dolcetti R. Prospettive di Immunoterapia. Focus sul Carcinoma Mammario. Aggiornamenti basati sull'evidenza. V edizione (evento ECM), Udine, 24-25 Gennaio 2008.
207. Dolcetti R. Prospettive di Immunoterapia. Focus sul Carcinoma Mammario, Reprise. Aggiornamenti basati sull'evidenza, Aviano, (PN), 3 Aprile 2008.
208. Drigo A. Dosimetria in vivo. Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON) (evento ECM), Aviano, (PN), 13 Marzo, 2008.

Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=drigo>

209. Drigo A. Rischi connessi ad un sito di Risonanza Magnetica. La risonanza magnetica: aspetti tecnici, clinici e norme di sicurezza (evento ECM), Aviano, (PN), 26 Novembre, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=drigo>
210. Drigo A. L'elaborazione del treatment planning nella Tomoterapia. Corso: La diagnostica per immagini nel treatment planning della radioterapia. XVI Convegno Nazionale SIR (evento ECM), Trieste, 24-27 Giugno, 2008.
211. Drigo A. Radiation safety and dosimetric considerations on clinical application of Gliasite Radiation System for treatment with 125I of malignant glioma. 3rd AISCMP Meeting, Gratz, (Austria), 30-31 Maggio, 2008.
212. Fedrigo F. Quali parametri deve considerare l'infermiere. 3° Congresso Nazionale AIRO (evento ECM), Chieti, 24-26 Novembre, 2008.
213. Fornasarig M. Polipi del colon: molti, mal definiti. Corso Pre-Congressuale AIGO-SIGE (evento ECM), Rimini, 8 Marzo, 2008.
214. Fornasarig M. L'ecoendoscopia nella stadiazione del cancro gastrico. Seminario: L'Ecoendoscopia nelle neoplasie gastroenteriche (evento ECM), Aviano, (PN), 9 Ottobre, 2008.
215. Fornasarig M. GIST: Diagnosi Endoscopica. Il paziente con GIST nel 2008 (evento ECM), Castello di Aviano, (PN), 23 Maggio, 2008.
216. Fornasarig M. Diagnosi di AFAP e MAP. 3° Corso AIFEG: La poliposi familiare attenuata (AFAP) un approccio multidisciplinare (evento ECM), Verona, 7-8 Maggio, 2008.
217. Fornasarig M. Rettoragie. Casi Clinici in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (evento ECM), Aviano, (PN), 10 Dicembre, 2008.
218. Fornasarig M. Linee guida sulle poliposi. Congresso Annuale: Fondazione Rosa Gallo (evento ECM), Bolzano, 19 Aprile, 2008.
219. Franchin G. Radio-chemioterapia concomitante: Luci. Corso Itinerante Nazionale AIRO: Gli attuali indirizzi di trattamento della patologia oncologica della testa-collo (evento ECM), 12 Settembre, 2008.
220. Franchin G. Tumori della testa e del collo. Incontro presso Div.ne ORL (evento ECM), Vittorio Veneto, (TV), 4 Dicembre, 2008.
221. Fratino L. La Gestione del paziente anziano con linfoma all'interno degli studi IIL. X Congresso Nazionale AIOM, S Giovanni Rotondo, (FG), 17-18 Ottobre, 2008.
222. Fratino L. Il tumore della mammella. Ciclo di Conferenze organizzate da ADOS di Maniago, Maniago, (PN), 19 Settembre, 2008.
223. Fratino L. La valutazione geriatrica multidimensionale in oncogeriatrica. 1° Corso Nazionale Oncogeriatrica: Best clinical practice and supportive care, Roma, 11-12 Febbraio, 2008.
224. Fratino L. Il programma di cure multidisciplinari in oncologia geriatrica al CRO di Aviano. TG3 regionale FVG, 7 Ottobre, 2008.
225. Fratino L. Prevenzione dei tumori. Il tumore della prostata. Ciclo di Conferenze organizzate da ADOS di Maniago, Maniago, (PN), 21 Novembre, 2008.
226. Fratino L. Tumori nell'anziano: poster reviewer e discussant. X Congresso Nazionale AIOM, Verona, 10 Ottobre, 2008.
227. Fratino L. Il trattamento del paziente anziano nell'era della Targeted Therapy. Tumori del rene: esperienze e aggiornamenti terapeutici, Aviano, (PN), 5 Settembre, 2008.
228. Fratino L. La ricerca clinica in oncologia geriatrica. Tumori nell'anziano: Conoscere e prendersi Cura, Milano, 12 Aprile, 2008.
229. Fratino L. L'osteonecrosi nell'anziano. Metastasi ossee in oncotipi a bassa incidenza, Aviano, (PN), 3 Giugno, 2008.
230. Fratino L. Oncologia Geriatrica tra accanimento e indolenza terapeutica quali i limiti e quali le sfide per il prossimo futuro. Supsi: Scuola Universitaria della Svizzera Italiana DSAN / DAS ESO, Stabio, Svizzera, 9 Giugno, 2008.
231. Gattei V. ... Seminario: Caratterizzazione molecolare della leucemia linfatica cronica - Università degli Studi del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Novara, 28 Febbraio, 2008.
232. Gattei V. Il ruolo del microambiente nella leucemia linfatica cronica. Convegno: Il punto sulla leucemia linfatica cronica - Presidio Ospedaliero Ca' Foncello (evento ECM), Treviso, 28 Novembre, 2008.
233. Gattei V. ... Seminario: Caratterizzazione molecolare della leucemia linfatica cronica - Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Patologia Umana, Scuola di Specializzazione in Anatomia Patologica, Palermo, 21 Maggio, 2008.
234. Gattei V. Responsabile Scientifico. Convegno: Caratterizzazione multiparametrica diagnostico/prognostica delle sindromi linfoproliferative - Società Italiana di Citometria Clinico-Sperimentale, Aviano, (PN), 10 Novembre, 2008.

235. Gattei V. ... Seminario: Chronic lymphocytic leukemia: stereotyped B cell receptors and surface molecules - Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Svizzera, 18 Aprile, 2008.
236. Gattei V. Cos'è una leucemia? Associazione Italiana per la lotta contro le Leucemie ed i linfomi (AIL), sezione di Venezia, gruppo di Pramaggiore - nell'ambito della "Festa della Gioia", Passarella di San Donà, (VE), 14 Settembre, 2008.
237. Gattei V. Inquadramento diagnostico/prognostico della leucemia linfatica cronica. Convegno: Analisi multiparametrica in citometria a flusso delle patologie linfoproliferative - Società Italiana di Citometria Clinico-Sperimentale (evento ECM), Milano, 5-7 Marzo, 2008.
238. Gattei V. Inquadramento diagnostico/prognostico della leucemia linfatica cronica. Convegno: Caratterizzazione multiparametrica diagnostico/prognostica delle sindromi linfoproliferative - Società Italiana di Citometria Clinico-Sperimentale (evento ECM), Aviano, (PN), 10 Novembre, 2008.
239. Gattei V. Inquadramento diagnostico/prognostico della leucemia linfatica cronica. Convegno: Malattie linfoproliferative croniche B: ruolo della terapia di mantenimento - Cattedra di Ematologia, Università di Tor Vergata (evento ECM), Roma, 12 Novembre, 2008.
240. Gattei V. Inquadramento diagnostico/prognostico della leucemia linfatica cronica. Convegno: Analisi multiparametrica in citometria a flusso delle patologie linfoproliferative - Società Italiana di Citometria Clinico-Sperimentale (evento ECM), Palermo, 21-23 Maggio, 2008.
241. Giacalone A. La comunicazione in oncologia geriatrica. 1° Corso Nazionale Oncogeriatrica: Best clinical practice and supportive care, Roma, 11-12 Febbraio, 2008.
242. Giorda G. Ruolo della chirurgia nel trattamento delle recidive del carcinoma endometriale. Focus sulle neoplasie ginecologiche: le neoplasie del corpo dell'utero (evento ECM), Udine, 7 Novembre, 2008.
243. Giorda G. Trattamento delle forme localmente avanzate del cancro della portio. Corso: Chirurgia Radicale in Ginecologia Oncologica (evento ECM), Aviano, (PN), 21-24 Ottobre, 2008.
244. Giorda G. Radioterapia e chemioterapia seguite da chirurgia radicale e radioterapia intraoperatoria (IORT) in pazienti con cancro della portio localmente avanzato o recidivo. Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON) (evento ECM), Aviano, (PN), 14 Marzo, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=giorda>
245. Giorda G. Conservative treatment of Endometrial cancer. China International Congress of Gynecological Oncology, Beijing, China, 30 Ottobre – 2 Novembre, 2008.
246. Innocente R. La radioterapia intraoperatoria nel carcinoma dell'esofago. Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON) (evento ECM), Aviano (PN), 14 Marzo, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=innocente>
247. Innocente R. ... Conferenza presso Scuole Medie di Azzano X su "Fumo e cancro. Una epidemia evitabile", Azzano X (PN), 2 Dicembre, 2008.
248. La Grassa M. Tumore al seno. Congresso triveneto di Radiologia, Treviso, 8 Novembre, 2008.
249. Lacchin T. Focus in gastroenterologia- colonscopia di qualità e prescrizione inappropriata. XII giornate mediche triestine (evento ECM), Trieste, 14-15 Novembre, 2008.
250. Lacchin T. Storia naturale della malattia da reflusso gastroesofageo: relazione con il barrett e l'adenocarcinoma dell'esofago. Hot topics in gastroenterologia (evento ECM), Casarsa Della Delizia, (PN), 10 Maggio, 2008.
251. Lacchin T. Appropriatazza terapeutica in gastroenterologia: criteri di valutazione degli ipp -tracer. Corso interattivo di aggiornamento in gastroenterologia (evento ECM), Firenze, 19-20 Aprile, 2008.
252. Lacchin T. Malattia da reflusso gastroesofageo. Fisiologia e patologia gastrointestinale: i consigli del farmacista esperto (evento ECM), Aviano, (PN), 31 Maggio, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=lacchin>
253. Lacchin T. ... Criteri etici nella nutrizione artificiale, modalita' di scelta delle vie di accesso, preparazione dei pazienti (evento ECM), Pordenone, 6 Dicembre, 2008.
254. Lacchin T. Pirosi e disfagia. Casi Clinici in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (evento ECM), Aviano, (PN), 10 Dicembre, 2008.
255. Lacchin T. Lesioni piatte del colon. XIV congresso nazionale delle malattie digestive (evento ECM), Rimini, 8-12 Marzo, 2008.
256. Lestuzzi C. Cardiomiopatie da chemioterapici. XIX Corso di formazione e management su: La patologia del miocardio: parte III Possibilità e limiti del recupero (evento ECM), Verbania Pallanza, (VB), 12-14 Giugno, 2008.
257. Lestuzzi C. Cardiotossicità da chemioterapici. Corso di aggiornamento c/o centro Cardiovascolare (evento ECM), Trieste, 23 Giugno, 2008.

258. Lestuzzi C. ... Expert Meeting: Breast Cancer (evento ECM), Artimino, (FI), 21-22 Febbraio, 2008.
259. Lestuzzi C. Cardiotoxicità delle terapie anti-neoplastiche. Congresso: Intorno al cuore (evento ECM), Caltanissetta, (CL), 19-20 Marzo, 2008.
260. Lestuzzi C. Tumori del cuore: diagnosi. XXXIX Congresso ANMCO: Tumori del Cuore (evento ECM), Firenze, 30 Maggio - 2 Giugno, 2008.
261. Lestuzzi C. Ecocardiografia...: una pericardite atipica. Riunione del Gruppo FVG della Società Italiana di Ecocardiografia (evento ECM), Palmanova, (UD), 19 Dicembre, 2008.
262. Lise Mario. Intervista (di Elena Del Giudice) in tema di Oncologia Chirurgica. Il Messaggero Veneto, 27 Luglio, 2008.
263. Lise Mario. La collaborazione multidisciplinare nella chirurgia dei tumori. Convegno di Radioterapia Oncologica Intraoperatoria, Aviano, (PN), 26 Gennaio, 2008.
264. Lombardi D. ... I sintomi respiratori: dispnea e rantolo. Hospice Via di Natale, Aviano, (PN), 7 Maggio, 2008.
265. Lombardi D. ... La prevenzione oncologica: l'importanza di conoscere i fattori di rischio. Confartigianato di Treviso., Treviso, 18 Aprile, 2008.
266. Lombardi D. Late tamoxifen in patients previously operated for breast cancer without postoperative tamoxifen: 5-year results of a single institution randomized study. X Congresso Nazionale di Oncologia Medica, Verona, 14 Ottobre, 2008.
267. Maestro R. Tumor suppressor genes and proto-oncogenes in sarcomas. ESMO Symposium on Sarcoma and GIST - 20th meeting dell'European Association for Cancer Research, Milano, 13-14 Maggio, 2008.
268. Maestro R. La cellula staminale. Seminario all'Università della Terza Età, Cordenons, (PN), 25 Novembre, 2008.
269. Magri M. D. ... Investigators' Meeting, Studio BEATRICE, Roma, 5-7 Febbraio, 2008.
270. Maiero S. Epigastralgie da FANS. Casi Clinici in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (evento ECM), Aviano, (PN), 10 Dicembre, 2008.
271. Mascarin M. Area Giovani: uno spazio dedicato agli adolescenti e giovani adulti ammalati di cancro. Congresso Nazionale Federazione Nazionale Collegi Professionali TSRM (evento ECM), Riccione, (RN), 24 Ottobre, 2008.
272. Mascarin M., Truccolo I., Venturelli M. Presentazione del libro: "Non chiedermi come sto, ma dimmi cosa c'è fuori: Testimonianze di giovani malati di tumore". Pordenonelegge.it, Pordenone, 20 Settembre, 2008.
273. Mascarin M. Tomoterapia nell'irradiazione craniospinale in pazienti pediatriche. XVIII Congresso Nazionale AIRO (evento ECM), Milano, 14-18 Novembre, 2008.
274. Mascarin M. ... Manifestazione "Arte al Lago", Chions, (PN), 27 Settembre, 2008.
275. Mascarin M. ... Conferenza con gli studenti del Liceo Corradini, Thiene, (VI), 5 Dicembre, 2008.
276. Mascarin M. Quando i pazienti si esprimono. Oltre lo sguardo. Comunicazione in oncematologia pediatrica (evento ECM), Ancona, 25 Ottobre, 2008.
277. Mascarin M., Truccolo I., Venturelli M. Presentazione del libro: "Non chiedermi come sto, ma dimmi cosa c'è fuori: Testimonianze di giovani malati di tumore". Pensieri, musica, emozioni. Serata letterario-musicale, Pordenone, 13 Dicembre, 2008.
278. Mascarin M. Moderatore. ESTRO 27, Goteborg, 14-18 Settembre, 2008.
279. Mascarin M. Il trattamento radioterapico e le sue sequele. Corso: La riabilitazione del bambino affetto da tumore cerebrale (evento ECM), Lecce, 5-6 Aprile, 2008.
280. Mascarin M. L'adolescente ed il giovane adulto con tumore. Corso di formazione per volontari (evento ECM), Lecce, 5-6 Aprile, 2008.
281. Mascarin M. Psychological care in RT for teenagers. ESTRO 27, Goteborg, 14-18 Settembre, 2008.
282. Mazzucato M. Donazione e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche. Avis, Convegno, Pordenone, 30 Maggio, 2008.
283. Mazzucato M. Raccolta e crio-conservazione delle cellule staminali. Avis, Convegno, Cordovado, (PN), 2008.
284. Mazzucato M., Abbruzzese L. Le Nuove Frontiere della Donazione. Avis, Convegno Nazionale Regionale FVG (evento ECM), Porcia, (PN), 28 Giugno, 2008.
285. Meneguzzo N. Discussant. Convegno: Terapia medica della sindrome coronaria acuta (evento ECM), Palmanova, (UD), 25 Settembre, 2008.
286. Meneguzzo N. Moderatore. Convegno: Tumori del cuore e vascolari: diagnostica e terapia (evento ECM), Aviano, (PN), 12 Dicembre, 2008.
287. Meneguzzo N. Discussant. Corso: Ipertensione Arteriosa nel contesto... (evento ECM), Brugnera, (PN), 4 Dicembre, 2008.
288. Meneguzzo N. Discussant. Incontro ANMCO: Ritardo evitabile (evento ECM), Palmanova, (UD), 13 Giugno, 2008.
289. Pase P. Moderatore. 3° Congresso Nazionale AIIRO (evento ECM), Chieti, 24-26 Novembre, 2008.

290. Perin T. Moderatore. Focus sul carcinoma mammario. Aggiornamenti basati sull'evidenza. V edizione (evento ECM), Udine, 24-25 Gennaio, 2008.
291. Petrucco A., Danussi C., Pivetta E., Scapolan M., Silvestri A., Wasserman B., Doliana R., Bressan G. M., Spessotto P., Colombatti A. EMILIN1 deficiency promotes lymphatic metastasis in a skin carcinogenesis model. II Angiogenesis Workshop SIICA, Italian Society of Immunology Clinical Immunology and Allergology, Pontignano, (SI), 21-23 Maggio, 2008.
292. Petrucco A., Danussi C., Pivetta E., Scapolan M., Silvestri A., Wasserman B., Doliana R., Bressan G. M., Spessotto P., Colombatti A. EMILIN1 deficiency promotes lymphatic metastasis in a skin carcinogenesis model. Gordon Research Conference: Molecular Mechanisms in Lymphatic Function & Disease, Ventura, CA, 2-8 March, 2008.
293. Pizzichetta M. A. Melanoma piccolo e featureless. Congresso annuale AIDNID e Corso di Dermoscopia, Siena, 7-8 Marzo, 2008. <http://www.aidnid.it/congressi/doc/aidnid08b.pdf>
294. Pizzichetta M. A. Lesioni amelanotiche: come non abbassare la guardia. Dermoscopia in tour, Fiuggi, (FR), 17-19 Aprile, 2008. <http://193.109.105.24/allegatiifo/eventiisg/Congresso170408.pdf>
295. Pizzichetta M. A. Melanoma piccolo. XXIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Dermatologia Chirurgica ed Oncologica (S.I.D.C.O.), Perugia, 16-19 Aprile, 2008.
296. Pizzichetta M. A. Lesioni chiare. Il melanoma amelanotico. Master Dermoscopia Imaging Cutaneo, Gubbio, (PG), 27-29 Marzo, 2008.
297. Pizzichetta M. A. Strutture della dermoscopia. Depigmentazione Reticolare. Master in Demoscopia ed Imaging Cutaneo, Gubbio, (PG), 4-6 Settembre, 2008.
298. Pizzichetta M. A. Lesioni Melanocitiche Benigne. Venezia, 14-15 Novembre, 2008.
299. Pizzichetta M. A. Hot Topics in melanoma. 2° Course of the International School of Dermatology, Erice, 30 Novembre-3 Dicembre, 2008.
300. Polesel J., Mascarin M., Fratino L., Maestro R. Oggi parliamo di cancro. Fattori di rischio dei tumori. Curare il paziente con tumore. Nuove prospettive della ricerca. Serata sanitaria dell'Associazione Friulana Donatori di Sangue (AFDS), Bertolò, (PN), 23 Ottobre, 2008.
301. Roncadin M. Moderatore. Focus sul carcinoma mammario. Aggiornamenti basati sull'evidenza (evento ECM), Udine, 24-25 Gennaio, 2008.
302. Roncadin M., Mascarin M. I confini della neuro-oncologia: chemio e radioterapia. SNO Triveneto. Convengo Primaveraile (evento ECM), Gorizia, 8 Marzo, 2008.
303. Roncadin M. ... 5th International Conference of the ISIOR (evento ECM), Madrid, 10-13 Giugno, 2008.
304. Roncadin M. ... Conferenza tra Amici: La battaglia contro il cancro: stato dell'arte nella prevenzione e nella cura, Cantina Al Goto, (TV), 15 Marzo, 2008.
305. Roncadin M. Tecniche di radioterapia in alcuni tumori rari. Convegno: Tumori cerebrali ed epilessia. Riunione Congiunta Autunnale SIN-SNO (evento ECM), Sesto al Reghena, (PN), 27-29 Novembre, 2008.
306. Roncadin M. L'evoluzione del trattamento radioterapico nel cancro della mammella. Conferenza al Rotary Club, Camposanpiero, (PD), 26 Aprile, 2008.
307. Salvador I. Ruolo e operatività del TSRM nelle verifiche dosimetriche relative ai pazienti in Tomoterapia elicoidale. Corso Monotematico AITRO. XIII Congresso Nazionale Federazione Nazionale Collegi Professionali TSRM (evento ECM), Riccione, 23-25 Ottobre, 2008.
308. Sartor G. Aspetti fisici della IORT con Mobetron. Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON) (evento ECM), Aviano, (PN), 13 Marzo, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=sartor>
309. Sartor G. Procedure e responsabilità, Check List, Independent Check, Report Operativo. Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON) (evento ECM), Aviano, (PN), 17 Marzo, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=sartor>
310. Sartor G. Linee Guida sulla Assicurazione di qualità: aspetti fisici. Radioterapia intraoperatoria: attuali indicazioni cliniche, innovazioni tecnologiche e aspetti operativi con apparecchiatura dedicata, (MOBETRON) (evento ECM), Aviano, (PN), 13 Marzo, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=sartor>
311. Sartor G., Salvador I. ... Corso: La contornazione delle aree linfonodali e gli indicatori di qualità nella pianificazione radioterapica 3D. Organizzato dall'istituto Superiore di Sanità (evento ECM), Cagliari, 19-21 Maggio, 2008.
312. Sartor G. Impiego medico delle radiazioni ionizzanti. Incontro al Liceo Majorana-Leopardi, Pordenone, 28 Febbraio, 2008.

313. Scalone S. Terapia medica delle metastasi cerebrali da carcinoma della mammella. Focus sul carcinoma mammario. Aggiornamenti basati sull'evidenza. V edizione (evento ECM), Udine, 24-25 Gennaio, 2008.
314. Scalone S. Le altre linee farmacologiche. Il paziente con GIST nel 2008 (evento ECM), Castello di Aviano, (PN), 23 Maggio, 2008.
315. Serraino D. Epidemiologia delle sindromi linfoproliferative. Caratterizzazione multiparametrica diagnostico/prognostica delle sindromi linfoproliferative (evento ECM), Aviano, (PN), 10 Novembre, 2008.
316. Serraino D. ... 4° Convegno Nazionale ANDI, Cordenons, (PN), 20 Settembre, 2008.
317. Serraino D. Il valore dell'esperienza e il suo trasferimento ai giovani. AIRC Giornata per la Ricerca sul Cancro - Incontro con i Ricercatori - Il valore dell'esperienza. Il bisogno dell'innovazione, Udine, 8 Novembre, 2008.
318. Serraino D., Zucchetto A. Il Carcinoma della Cervice Uterina. Dati dal Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia. Screening e Vaccini nella prevenzione dei tumori del collo dell'utero da Papilloma Virus (HPV) (evento ECM), Aviano, (PN), 8 Febbraio e 18 Aprile, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica; <http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=zucchetto>
319. Serraino D. Rischio oncologico nei soggetti trapiantati. X Congresso Nazionale di Oncologia medica (evento ECM), Verona, 11-14 Ottobre, 2008.
320. Serraino D. Epidemiologia per la Prevenzione. XXXII Congresso Annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (evento ECM), Milano, 15-17 Ottobre, 2008.
321. Serraino D. Indicatori per le reti oncologiche regionali e registri tumori – moderatore. XII Riunione Scientifica Annuale AIRTum (evento ECM), Mantova, 9-11 Aprile, 2008.
322. Serraino D. Epidemiologia. I linfomi cerebrali (evento ECM), Bologna, 28-30 Gennaio, 2008.
323. Serraino D., Zucchetto A. Lo studio “impatto” per lo screening citologico. Convegno Nazionale GISCI (evento ECM), Orvieto, (TR), 3-4 Aprile, 2008.
324. Serraino D. Discussione e proposte. Management epidemiologico e clinico dei tumori nei pazienti con infezione da HIV: uno scambio internazionale (evento ECM), Aviano, (PN), 18 Gennaio, 2008.
325. Serraino D. Epidemiologia delle neoplasie ematologiche dell'anziano. Nuove prospettive di cura nel paziente anziano in ematologia - Università degli Studi di Udine (evento ECM), Udine, 15 Novembre, 2008.
326. Simonelli C., Basaglia G., De Paoli P. Riattivazione di CMV e ricostituzione immunologica post trapianto autologo in soggetti con linfoma non Hodgkin. XXXVII Congresso Nazionale Associazione Microbiologi Clinici Italiani, Stresa, (VB), 5-8 Ottobre, 2008.
327. Sopracordevole F. ... Convegno: Condilomatosi genitale: protocolli terapeutici. Patologia genitale infettiva e neoplastica del basso tratto genitale femminile (evento ECM), Pejo, (TN), 7-8 Aprile, 2008.
328. Sopracordevole F. Dall'infezione da HPV al vaccino. Convegno: Il vaccino anti HPV (evento ECM), Aviano, (PN), 18 Aprile, 2008.
329. Sopracordevole F. ... Dalla displasia al cancro. Corso di formazione per operatori nei programmi di vaccinazione (evento ECM), Maggio e Giugno, 2008.
330. Sopracordevole F. ... Convegno: Diagnosi e terapia della VaIN. Colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore ed endometriale (evento ECM), Modena, 8-10 Maggio, 2008.
331. Sopracordevole F. Il trattamento chirurgico dei tumori della vulva: problemi aperti. Corso di chirurgia radicale in ginecologia oncologica (evento ECM), Aviano, (PN), 21-24 Ottobre, 2008.
332. Sopracordevole F. Vaccinazione per HPV: tra benefici, sospetti e resistenze. Convegno AOGOI: Le controversie cliniche tra etica, deontologia e obiezione di coscienza (evento ECM), Passariano, (UD), 6 Settembre, 2008.
333. Sopracordevole F. ... Convegno: Condilomatosi vulvare: quadri clinici e gestione. HPV e patologia cervicovaginale e vulvare (evento ECM), Trento, 23 Giugno, 2008.
334. Sopracordevole F. Tamoxife e isteroscopia. Focus sulle neoplasie ginecologiche, Le neoplasie del corpo dell'utero (evento ECM), Udine, 7 Novembre, 2008.
335. Sopracordevole F. Dall'infezione da HPV al carcinoma microinvasivo: gestione della paziente in ambulatorio o in day surgery. Convegno: Screening e vaccini nella prevenzione dei tumori del collo dell'utero da Papilloma Virus (evento ECM), Aviano, (PN), 8 Febbraio, 2008.
336. Sopracordevole F. Dall'infezione da HPV al vaccino. Convegno: Screening e vaccini nella prevenzione dei tumori del collo dell'utero da Papilloma Virus (evento ECM), Aviano, (PN), 8 Febbraio, 2008.
337. Sopracordevole F. ... Corso: Creare alleanze tra istituzioni e professionisti: la vaccinazione contro le infezioni da HPV (evento ECM), Palmanova, (UD), 22 Gennaio, 2008.
338. Sopracordevole F. Aspetti clinici delle infezioni da HPV, dalla displasia al carcinoma cervicale. Convegno: Screening e vaccini nella prevenzione dei tumori del collo dell'utero da Papilloma Virus (evento ECM), Aviano, (PN), 8 Febbraio, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della

339. Sopracordevole F. ... Prevenzione dei tumori del collo dell'utero da papilloma virus (HPV): programma di vaccinazione delle ragazze e delle giovani donne, S.Cassiano di Brugnera, (PN), 20 Marzo, 2008.
340. Sopracordevole F. Carcinoma squamoso microinvasivo: fattori di rischio e terapia. Convegno: Il cervicocarcinoma: Prevenzione, diagnosi e strategie terapeutiche integrate (evento ECM), Monreale, (PA), 20 Giugno, 2008.
341. Sopracordevole F. L'adenocarcinoma microinvasivo: fattori di rischio e terapia. Convegno: Il cervicocarcinoma: Prevenzione, diagnosi e strategie terapeutiche integrate (evento ECM), Monreale, (PA), 20 Giugno, 2008.
342. Sopracordevole F. ... Prevenzione dei tumori del collo dell'utero da papilloma virus (HPV): programma di vaccinazione delle ragazze e delle giovani donne, Cusano di Zoppola, (PN), 14 Maggio, 2008.
343. Sopracordevole F. ... Serata di informazione per le adolescenti e le giovani donne sulla vaccinazione contro il papilloma virus, Brugnera, (PN), 4 Dicembre, 2008.
344. Sopracordevole F. ... Serata di informazione per le adolescenti e le giovani donne sulla vaccinazione contro il papilloma virus, San Quirino, (PN), 18 Settembre, 2008.
345. Sopracordevole F. ... Serata di informazione per le adolescenti e le giovani donne sulla vaccinazione contro il papilloma virus, San Quirino, (PN), 30 Maggio, 2008.
346. Sorio R. Neoplasia dell'ovaio. Convegno: Highlights in oncologia al CRO di Aviano (evento ECM), Aviano (PN), 30 Ottobre, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=sorio>
347. Sorio R. Il carcinoma ovarico: chemioterapia. 1° Corso SIOG di Chirurgia Oncologica Ginecologica, Aviano (PN), 24-25 Giugno, 2008.
348. Sorio R. La terapia medica del carcinoma ovarico. Corso di formazione Cephalon, Mogliano Veneto (TV), 30 Settembre, 2008.
349. Sorio R. News 2008 in tema di neoplasie ginecologiche. Focus sulle neoplasie ginecologiche: le neoplasie del corpo dell'utero, Udine, 7 Novembre, 2008.
350. Sorio R. Aggiornamenti 2008 su neoplasie ginecologiche. Congresso Carcinoma Ovarico: patologia di nicchia?, Padova, 31 Ottobre, 2008.
351. Spazzapan S. ... Serata di beneficenza per il CRO di Aviano, San Floriano, (PN), 11-14 Ottobre, 2008.
352. Spazzapan S. Riabilitazione, terapie di supporto e cure palliative. X Congresso Nazionale AIOM, Verona, 11-14 Ottobre, 2008.
353. Spazzapan S. Palliazione e controllo del dolore osseo. Convegno: Metastasi Ossee in Oncotipi a Bassa Incidenza, Aviano, (PN), 13 Giugno, 2008.
354. Spazzapan S. Moderatore: Il dolore fantasma in cure palliative. Update su oppioidi e anticonvulsivanti nel trattamento del dolore neuropatico. Idromorfone coloridato a rilascio controllato: farmacologia e clinica. Società Italiana di Cure Palliative Friuli Venezia Giulia. La terapia del dolore nelle cure palliative. Memorial Giuseppe Mocavero, Trieste, 12 Dicembre, 2008.
355. Spazzapan S. Il privato: Hospice Via di Natale. Cure Palliative in FVG. Presente e futuro, Pordenone, 28 Novembre, 2008.
356. Spazzapan S. La sedazione palliativa. Convegno: Le cure palliative in medicina. Un approccio olistico al malato terminale (evento ECM), Aviano, (PN), 13 Maggio, 2008.
357. Spazzapan S. Stili di vita per prevenire le malattie gravi. Opicina (TS), 19 Febbraio, 2008.
358. Spazzapan S. La filosofia e i principi delle cure palliative Cicely Saunders racconta. ... Convegno: Le cure palliative in medicina. Un approccio olistico al malato terminale (evento ECM), Aviano, (PN), 6 Maggio, 2008.
359. Spessotto P., Pivetta E., Scapolan M., Wasserman B., Steffan A., Colombatti A. Human osteoclast degradative ability is impaired by hyaluronan. XXIst FECTS Meeting, Marseille, Francia, 9-13 July, 2008.
360. Spina M. La terapia dei linfomi dell'anziano. Disordini emato-oncologici dell'anziano. Evoluzioni in tema di epidemiologia, assistenza e terapia, Milano, 12-13 Novembre, 2008.
361. Spina M. La terapia del linfoma di Hodgkin dell'anziano. Nuove prospettive di cura nel paziente anziano in ematologia, Udine, 15 Novembre, 2008.
362. Spina M. Studio R-COMP nei pazienti anziani cardiopatici con linfomi aggressivi. Riunione Nazionale IIL, San Giovanni Rotondo, (FG), 17-18 Ottobre, 2008.
363. Spina M. Highlights in oncologia: linfomi. Highlights in oncologia al CRO di Aviano (evento ECM), Aviano, (PN), 30 Ottobre, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=spina>
364. Spina M. Il linfoma mantellare. Workshop sui linfomi maligni nell'anziano differenti, perché? Curarli, come e con quali obiettivi?, Napoli, 15-16 Dicembre, 2008.

365. Spina M. Chemotherapy in HIV related tumors. 14th Annual Conference on the British HIV Association, Belfast, Gran Bretagna, 23-25 Aprile, 2008.
366. Spina M. Terapia/Risposta nei tumori ematologici. Tumori del cuore e vascolari: diagnostica e terapia (evento ECM), Aviano, (PN), 12 Dicembre, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=spina>
367. Spina M. La terapia dei linfomi HIV correlati. Focus sugli aspetti clinici dell'infezione da HIV, Firenze, 16-18 Giugno, 2008.
368. Spina M. Terapia dei linfomi HIV correlati. Il management dei linfomi aggressivi: "tai lored therapy", Bologna, 24-26 Novembre, 2008.
369. Spina M. I linfomi cerebrali. Novità terapeutiche in onco-ematologia, Terni, 23-25 Novembre, 2008.
370. Spina M. Treatment of HIV related lymphomas. Management epidemiologico e clinico dei tumori nei pazienti con infezione da HIV: uno scambio internazionale, Aviano, (PN), 18 Gennaio, 2008.
371. Spina M. Long term follow-up of patients treated with R-CDE for HIV related non-Hodgkin's lymphomas. X° Congresso nazionale di Oncologia Medica, Verona, 11-14 Ottobre, 2008.
372. Spina M. Meningeal prophylaxis in HIV related lymphomas. CNS involvement in non-Hodgkin lymphomas: state of art of diagnosis, treatment and prophylaxis, Roma, 19 Settembre, 2008.
373. Spina M. I linfomi cerebrali nei pazienti HIV positivi. I linfomi cerebrali, Bologna, 29 Gennaio, 2008.
374. Talamini R. Relazione tra abitudini alimentari e salute. Istituto Professionale di Stato per l'Industria e l'Artigianato, Brugnera, (PN), 14 Febbraio, 2008.
375. Talamini R. Epidemiologia per la Prevenzione. XXXII Congresso Annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (evento ECM), Milano, 15-17 Ottobre, 2008.
376. Talamini R. Alimentazione, obesità, attività fisica e rischio di cancro della prostata. Grand Round: Prostata - Istituto Nazionale dei Tumori (evento ECM), Milano, 3-4 Dicembre, 2008.
377. Talamini R. Carcinoma della prostata: novità epidemiologiche? Highlights in tema di carcinoma prostatico. Dalla diagnosi alla terapia alla ricerca (evento ECM), Aviano, (PN), 20 Giugno, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=talamini>
378. Talamini R. Ruolo dell'attività fisica nella prevenzione dei tumori. Associazione di volontariato "La Ruota", Zoppola, (PN), 26 Febbraio, 2008.
379. Talamini R. Abitudine al fumo di tabacco e malattie ad esso correlate. Scuola Statale Secondaria di Primo Grado "Giuseppe Lozer", Pordenone, 24-26 Aprile, 2008.
380. Tartuferi L. Diagnostica ecocardiografica e clinica. Convegno: Tumori del cuore e vascolari: diagnostica e terapia (evento ECM), Aviano, (PN), 12 Dicembre, 2008.
381. Tirelli U. Chairmen: Improving Research and Care. First International Conference - Translational Research in Oncology (FICTRO), Forli, (FC), 14-16 Maggio, 2008. <http://www.ercongressi.it/res/1205254480-progrprelfictro14maggio2008.pdf>
382. Tirelli U. I tumori in Campania. Rete 4 - TG4 - ore 19.00, 17 Gennaio, 2008.
383. Tirelli U. Rischi ambientali da OGM, campi elettromagnetici, inquinamento e inceneritori. Festival Internazionale dell'Ambiente, Milano, 5 Giugno, 2008.
384. Tirelli U. Presentazione del progetto O.RA presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano Pordenone (Clinica riabilitativa per guariti e lungoviventi oncologici). RAI 3 - TG3 ore 19.00, 19 Giugno, 2008.
385. Tirelli U. Gli OGM e la salute. Incontro-Dibattito sugli OGM in agricoltura, Trieste, 13 Giugno, 2008.
386. Tirelli U. Intervista sulla Sindrome da Stanchezza Cronica - A cura di Vito Pindozi. Rai Radio 1 - Pronto Salute 11.45-12.00, 10 Giugno, 2008.
387. Tirelli U. ... Meeting: Terapie dei tumori: ultime novità. Lions Club di Oderzo, Oderzo, (TV), 22 Gennaio, 2008.
388. Tirelli U. Fumo e tumori. Rete 4 - TG 4 - ore 13.30, 8 Febbraio, 2008.
389. Tirelli U. Intervista: Terapie dei tumori con farmaci intelligenti. RAI 2 - TG 2 - ore 18.30, 8 Febbraio, 2008.
390. Tirelli U. ... Meeting: I tumori: a che punto siamo nella ricerca? - Fondazione Liberal Club di Belluno, Belluno, 26 Gennaio, 2008.
391. Tirelli U. Moderatore. Convegno Scientifico: Tumori del cuore e vascolari: diagnostica e terapia, Aviano, (PN), 12 Dicembre, 2008.
392. Tirelli U. Insorgenza dei tumori e rifuti. RAI 1 - Uno Mattina - ore 09.00, 31 Gennaio, 2008.
393. Tirelli U. Moderatore. Convegno: Metastasi Ossee in oncotipi a bassa incidenza, Milano, 13 Giugno, 2008.
394. Tirelli U. La sanità. "Stella" di Maurizio Costanzo su Sky Vivo 109 - ore 11:00-13:00, 9 Gennaio, 2008.

395. Tirelli U. Moderatore. Convegno: Highlights in tema di carcinoma prostatico, Aviano, (PN), 20 Giugno, 2008.
396. Tirelli U. Intervista sull'AIDS. 20° anniversario della giornata mondiale contro l'HIV/AIDS, 1 Dicembre, 2008.
397. Tirelli U. AIDS: il mondo del virus oggi. Giornata mondiale di lotta all'AIDS - L'associazione Onlus Giulia nel ventennale della fondazione ha presentato: Un mondo senza confini, lo spazio di "Giulia". Pordenone, 28 Novembre, 2008.
398. Tirelli U. Intervista sui tumori. Rete 4 - TG 4 - ore 13.30, 7 Novembre, 2008.
399. Tirelli U. Intervista sui tumori. RAI 1 - Uno Mattina - ore 7:10-7:30, 9 Gennaio, 2008.
400. Tirelli U. La clinica dei guariti oncologici. RAI 1 - Uno Mattina - ore 08.35, 22 Luglio, 2008.
401. Tirelli U. Diagnosi precoce dei tumori - Coordinatore con Filippo Gaudenzi. RAI 1 - TG1 Speciale ore 23.00-23.30, 13 Gennaio, 2008.
402. Tirelli U. Intervista sui tumori. Rete 4 - TG 4 - ore 19.00, 26 Ottobre, 2008.
403. Tirelli U. Influenza, vaccini e stanchezza. Rai 1 - Porta A Porta, 21 Ottobre, 2008.
404. Tirelli U. Intervista sui tumori. Rete 4 - TG 4 - ore 13.30, 13 Ottobre, 2008.
405. Tirelli U. Tumori. RAI 1 - Uno Mattina - ore 07.10-07.30, 29 Maggio, 2008.
406. Tirelli U. Moderatore. Convegno: "Le nuove frontiere della donazione" Trapianto di cellule staminali emopoietiche: dalla donazione alla terapia cellulare organizzato dall'Avis (Associazione di donatori di sangue) e dal CRO, Porcia, (PN), 28 Giugno, 2008.
407. Tirelli U. Moderatore. Convegno: Carcinoma renale nell'era delle Targeted Therapies: la strategia terapeutica globale e setting clinici particolari, Aviano, (PN), 5 Settembre, 2008.
408. Tirelli U. Ecstasy. Rete 4 - TG 4 - ore 13.30 e 19.00, 17 Aprile, 2008.
409. Tirelli U. ... Presentazione del sondaggio "Il brutto male" gli italiani e il vissuto sociale del cancro svolto dall'Istituto Piepoli in collaborazione con AIMaC e con il CRO di Aviano, Palazzo Marino Camera dei Deputati, Roma, 16 Maggio, 2008.
410. Tirelli U. Sindrome da Stanchezza Cronica. Incontro/dibattito con medici e associazioni CFS in occasione della Giornata Mondiale Libreria Feltrinelli, Roma, 9 Maggio, 2008.
411. Tirelli U. Intervista sulla Sindrome da Stanchezza Cronica. Uno Mattina - RAI 1 - ore 07.10, 9 Maggio, 2008.
412. Tirelli U. Intervista sulla Sindrome da Stanchezza Cronica. RAI 2 12 Maggio, 2008- TG2 Salute ore 13.40, 12 Maggio, 2008.
413. Tirelli U. Intervista sulla Sindrome da Stanchezza Cronica. Rete 4 - TG 4 - ore 13.30 e 19.00, 12 Maggio, 2008.
414. Tirelli U. ... Convegno su Ambiente e Salute. Comune di Budoia - Pordenone, 3 Aprile, 2008.
415. Tirelli U. Ruolo del volontariato e collaborazione con gli IRCCS. Giornata Nazionale del Malato Oncologico (31 maggio - 1 giugno 2008): Vinciamo insieme la vita, Istituto Scientifico Universitario San Raffaele, Milano, 1 Giugno, 2008.
416. Tirelli U. Tumori. RAI 1 - Uno Mattina - ore 07.10-07.30, 1 Aprile, 2008.
417. Tirelli U. I tumori e la Sindrome da Stanchezza Cronica. "Stella" di Maurizio Costanzo su Sky Vivo 109 - ore 11:00-13:00 replica alle 24.00, 1 Aprile, 2008.
418. Tirelli U. Ambiente e tumori. Conferenza: L'inquinamento ambientale, 14 Marzo, 2008.
419. Tirelli U. I tumori. Telepadova - ore 07.00, 8 Febbraio, 2008.
420. Tirelli U. L'Astenia correlata ai tumori. II Congresso Internazionale sull'astenia e sindrome da affaticamento cronico, Pavia, 26 Settembre, 2008.
421. Tirelli U. Tumori e giornata nazionale del malato oncologico. "Stella" di Maurizio Costanzo su Sky Vivo 109 - ore 11:00-13:00 replica alle 24.00, 29 Maggio, 2008.
422. Toffoli G. Molecular features of lymphoproliferation in mixed cryoglobulinemia. XV National Congress of the Italian Group For The Study Of Cryoglobulinemia (evento ECM), Bari, 20-21 Novembre, 2008.
423. Toffoli G. Bioanalitica/farmacocinetica. Incontro: sviluppo della ricerca clinica di fase I, Aviano, (PN), 5 Maggio, 2008.
424. Toffoli G. Nuovi test di farmacogenetica CE-IVD basati sul Pyrosequencing per il rilevamento di marker genetici predittivi di risposta alla terapia antitumorale. Seminario Farmacogenetica: nuove opportunità per personalizzare la terapia antitumorale, Siena, 8 Luglio, 2008.
425. Toffoli G. Basi molecolari delle interazioni dei farmaci oncologici. Convegno Le Associazioni Pericolose in Oncologia ... quando i trattamenti interferiscono tra di loro (evento ECM), Padova, 3 Ottobre, 2008.
426. Toffoli G. Farmacogenetica e Farmacogenomica: mezzi per ottimizzare il trattamento? X Forum Nazionale di Oncologia Medica: Nuovi standard di diagnosi e terapia in oncologia (evento ECM), Castelfranco Veneto, (TV), 8-9 Maggio, 2008.

427. Toffoli G. Translational Oncology. III Consensus Conference CIPOMO Targeted therapy: Qualità e appropriatezza (evento ECM), Verona, 21-22 Novembre, 2008.
428. Toffoli G. Meccanismi di resistenza molecolare all'endocrinoterapia. Convegno Il processo della conoscenza nel trattamento della neoplasia mammaria (evento ECM), Camposampiero, (PD), 4 Aprile, 2008.
429. Toffoli G. Responsabile Scientifico. Progressi in medicina di laboratorio: l'uso di strumenti diagnostici nel processo decisionale clinico. Sessione IV: human leukocyte antigen (HLA): classificazione, funzione, tipizzazione, associazione con alcune malattie, Aviano, (PN), 20 Maggio - 17 Novembre, 2008.
430. Toffoli G. Responsabile Scientifico. Tecniche elettroforetiche innovative: Fluorescence 2D Difference in gel electrophoresis (2D-DIGE), Aviano, (PN), 21-23 Ottobre, 2008.
431. Toffoli G. Farmacogenetica: nuove opportunità per personalizzare la terapia antitumorale. Farmacogenetica e terapie antitumorali, Foggia, 16 Dicembre, 2008.
432. Toffoli G. The role of pharmacokinetics in HIV-related tumors. XL GICAT plenary meeting Epidemiological and clinical management of tumors in patients with HIV infection: an international exchange of experiences and proposals of cooperative studies (evento ECM), Aviano, (PN), 18 Gennaio, 2008.
433. Toffoli G. Farmacia ed economia: nuove frontiere di salute e di costi. Incontri IRSE-CRO: Farmaci, costi ed efficacia: nuove frontiere in oncologia e non solo, Pordenone, 21 Maggio, 2008.
434. Toffoli G. Marcatori Molecolari e Genetici. Highlights in tema di carcinoma prostatico (evento ECM), Aviano, (PN), 20 Giugno, 2008.
435. Toffoli G. The Host Matters: Pharmacogenomics and Response to Treatments. First International Conference - Translational Research in Oncology (FICTRO), Forlì, (FC), 14-16 Maggio, 2008. <http://www.ercongressi.it/res/1205254480-progrprelfectro14maggio2008.pdf>
436. Toffoli G. Farmacogenetica: nuove opportunità per personalizzare la terapia antitumorale. Seminario: Farmacogenetica e terapie antitumorali, Sassari, 2 Ottobre, 2008.
437. Toffoli G. Farmacogenetica: nuove opportunità per personalizzare la terapia antitumorale. Seminario: Farmacogenetica e terapie antitumorali, Cagliari, 1 Ottobre, 2008.
438. Toffoli G. Meet the Professor. Istituto Oncologico Romagnolo: Polimorfismi genetici nella risposta alla terapia ormonale nel tumore della mammella, Meldola, (FC), 15 Settembre, 2008.
439. Toffoli G. Farmacogenomica. Percorso terapeutico nel carcinoma polmonare (nslc), Venezia, 18-19 Gennaio, 2008.
440. Toffoli G. Nuovi approcci di farmacocinetica e farmacogenomica per la predizione di efficacia e tossicità. I trattamenti integrati nelle neoplasie colonrettali: una scommessa irrinunciabile, Napoli, 12-14 Novembre, 2008.
441. Toffoli G. Farmacogenetica: nuove opportunità per personalizzare la terapia antitumorale. Farmacogenetica e terapie antitumorali, Roma, 5 Dicembre, 2008.
442. Trovò M. G. Moderatore. Corso Itinerante Nazionale AIRO: Gli attuali indirizzi di trattamento della patologia oncologica della testa-collo (evento ECM), 12 Settembre, 2008.
443. Trovò M. G. Moderatore. Congresso SIT – Nuovi standards di diagnosi e terapia in oncologia (evento ECM), Castelfranco Veneto, (TV), 8-9 Maggio, 2008.
444. Trovò M. G. Razionale biologico delle associazioni radiochemioterapiche. X Congresso Nazionale AIOM (evento ECM), Verona, 11-14 Ottobre, 2008.
445. Trovò M. G. Moderatore. High Technology in Radioterapia, Cyberknife e altre tecnologie a confronto (evento ECM), Milano, 10 Ottobre, 2008.
446. Trovò M. G., De Paoli A., Roncadin M. Presentazione del Restitu Clarity Prostate System. Incontro Amici del CRO, Aviano, (PN), 13 Dicembre, 2008.
447. Trovò M. G., De Paoli A., Roncadin M. Presentazione Mobetron. Incontro Amici del CRO, Aviano, (PN), 26 Gennaio, 2008.
448. Trovò M. G. ... 18° Corso Residenziale UCSC (evento ECM), Roma, 7-10 Aprile, 2008.
449. Trovò M. G. ... Focus sul carcinoma mammario. Aggiornamenti basati sull'evidenza (evento ECM), Udine, 24-25 Gennaio, 2008.
450. Trovò M. G. La RT/CT nei tumori del distretto testa-collo localmente avanzati. 3° Congresso Nazionale AIRO (evento ECM), Chieti, 24-26 Novembre, 2008.
451. Trovò M. G. Tecniche di radioterapia in alcuni tumori rari. XXXIV Congresso nazionale SIT (evento ECM), Torino, 27-29 Novembre, 2008.
452. Trovò M. G. Moderatore. XVIII Congresso Nazionale AIRO (evento ECM), Milano, 14-18 Novembre, 2008.
453. Trovò M. G. Moderatore. 3° Congresso Nazionale AIRO (evento ECM), Chieti, 24-26 Novembre, 2008.
454. Truccolo I., Mascarin M. Quando i pazienti si esprimono... Servizi informativi, libri di testimonianze e iniziative in

- oncologia nell'era di Internet. Convegno: Oltre lo sguardo. Comunicazione in Oncoematologia Pediatrica, Ancona, 25 Ottobre, 2008.
455. Truccolo I., Venturelli M. Presentazione del libro: "Non chiedermi come sto, ma dimmi cosa c'è fuori: Testimonianze di giovani malati di tumore". Fiera Natalizia del libro, Aviano, (PN), 6 Dicembre, 2008.
 456. Urbani M. La termoablazione a radiofrequenza nelle recidive pelviche dei tumori del retto operati: esperienza preliminare. Riunione annuale gruppo SIRM FVG, Monfalcone, (GO), 13 Dicembre, 2008.
 457. Venturini S. ... Corso teorico pratico di Colonscopia Virtuale, Aviano, (PN), 30 Ottobre, 2008.
 458. Venturini S. Radiological imaging" an update on gastrointestinal stromal tumours. Aviano, (PN), 23 Maggio, 2008.
 459. Venturini S. Virtual Colonoscopy is useful in preoperative assessment of stenosing colorectal cancers. Congresso Nazionale di Gastroenterologia, Rimini, 8-12 Marzo, 2008.
 460. Veronesi A. Moderatore. Convegno: Metastasi ossee in oncotipi a bassa incidenza, Aviano (PN), 13 Giugno, 2008.
 461. Veronesi A. Moderatore. Take-Home Messages from ASCO 2008, Udine, 12 Giugno, 2008.
 462. Veronesi A. Discussione. Corso su Studi Clinici in Oncologia, Ca' Brugnera (PN), 26 Settembre, 2008.
 463. Veronesi A. Moderatore: Melanoma cutaneo. X Congresso Nazionale di Oncologia Medica, Verona, 14 Ottobre, 2008.
 464. Veronesi A. Moderatore. Convegno: Progressi in Oncologia, Trieste, 4 Ottobre, 2008.
 465. Veronesi A. Costo-efficacia dei trattamenti: dati nel carcinoma mammario. Focus sul carcinoma mammario. Aggiornamenti basati sull'evidenza. V edizione (evento ECM), Udine, 24-25 Gennaio, 2008.
 466. Veronesi A. Moderatore: Diagnosi e trattamento loco regionale. Focus sul carcinoma mammario. Aggiornamenti basati sull'evidenza. V edizione (evento ECM), Udine, 24-25 Gennaio, 2008.
 467. Veronesi A. Costo-efficacia dei trattamenti: dati nel carcinoma mammario. Focus sul Carcinoma Mammario, Reprise. Aggiornamenti basati sull'evidenza, Aviano, (PN), 3 Aprile 2008.
 468. Veronesi A., Magri M. D. Late Tamoxifen in patients previously operated for breast cancer without postoperative Tamoxifen: 5-year results of a randomized study. 44th ASCO Annual Meeting, Chicago, May 30-June 3, 2008.
 469. Veronesi A. Bifosfonati e osteonecrosi mascellare. Trieste, 29 Febbraio, 2008.
 470. Veronesi A. Moderatore. Second Conference Workshop Breast Cancer: Gruppo HER 2 neoadiuvante, Ischia, (NA), 17 Ottobre, 2008.
 471. Veronesi A. Cancer management in older patients. What concerns breast cancer? First Alexandria National Breast Cancer Symposium, Alessandria d'Egitto, 19-20 Giugno, 2008.
 472. Veronesi A. L'evoluzione del trattamento delle neoplasie mammarie. Convegno: L'evoluzione della terapia medica oncologica, Montecchio Maggiore, (VI), 27 Settembre, 2008.
 473. Veronesi A. Progressi in Oncologia. Incontro: Associazione Insieme, Aviano (PN), 16 Ottobre, 2008.
 474. Veronesi A. Terapia medica dei tumori del cuore. Convegno: Tumori del cuore e vascolari: diagnostica e terapia (evento ECM), Aviano (PN), 12 Dicembre, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=veronesi>
 475. Veronesi A. Highlights nel carcinoma mammario. Convegno: Highlights in oncologia al CRO di Aviano (evento ECM), Aviano (PN), 30 Ottobre, 2008. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica;<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=veronesi>
 476. Viel A. AFAP associata a mutazione di APC e presentazione casi clinici. 3° Corso AIFEG: La poliposi familiare attenuata (AFAP) un approccio multidisciplinare (evento ECM), Verona, 7-8 Maggio, 2008.
 477. Viel A. Sindrome di Lynch: genetica e clinica. X Congresso Nazionale AIOM, Verona, 11-14 Ottobre, 2008.
 478. Zanette R. Prevenzione, trattamento e monitoraggio infermieristico della dermatite da raggi. 3° Congresso Nazionale AIIRO (evento ECM), Chieti, 24-26 Novembre, 2008.
 479. Zotti P. La Famiglia di fronte la gestione del dolore. Convegno SICP FVG: La terapia del dolore nelle cure palliative (evento ECM), Trieste, 12 Dicembre, 2008.
 480. Zotti P. Qualità della vita in oncologia. Corso di Formazione per Volontari AULSS n.10, Portogruaro, (VE), 11 Febbraio, 2008.
 481. Zotti P. Le famiglie che si prendono cura dei malati di tumore. Trasmissione radiofonica: A più voci psicologia - RAI 3, 40 min, Trieste, 11 Febbraio, 2008.
 482. Zucchetto A. Andamento temporale dei tassi di incidenza del carcinoma invasivo della cervice uterina in Italia. Risultati preliminari del progetto "IMPATTO Screening Cervicali Organizzati". XII Riunione Scientifica Annuale AIRtum (evento ECM), Mantova, 9-11 Aprile, 2008.

PROTOCOLLI APPROVATI
DAL COMITATO ETICO
INDIPENDENTE

PROTOCOLLI APPROVATI DAL COMITATO ETICO INDIPENDENTE DEL CRO DI AVIANO NEL 2008

- CRO-2008-01** Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di confronto dell'efficacia di gemcitabina, cisplatino e sorafenib con quella di gemcitabina, cisplatino e placebo nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIb con versamento e in stadio IV (NSCLC). Studio NEXUS Bay 43-9006/12006 Eudract number 2006-002688-26.
Sponsor: Bayer Schering Pharma
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr. S. Spazzapan, I.P. I. Sartor, Prof. U. Tirelli
- CRO-2008-02** Studio multicentrico, di fase II randomizzato, in aperto, per valutare l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica dell'escalation della dose intrapaziente di Sorafenib come trattamento di prima linea del carcinoma renale metastatico. Studio BAY 43-9006/12913. Eudract 2007-004875-21.
Sponsor: Bayer Schering Pharma
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz dal 3/7/2008)
Ricercatori associati: Dr. S. Spazzapan, Dr. A. Lleshi
- CRO-2008-03** Studio clinico di fase III per la prevenzione della recidiva dei linfomi con enzastaurin per via orale ("prelude"). H6Q-MC-JC BJ(c). Eudract 2005-004630-41.
Sponsor: Eli Lilly Italia SpA
Responsabile: Dr. M. Spina
Ricercatori associati: Prof. U. Tirelli, Dr.ssa E. Chimienti
- CRO-2008-04** Studio multicentrico, di Fase II, in aperto, per valutare l'efficacia del sorafenib da solo vs la combinazione del sorafenib più base dose di Interferon-alpha come seconda linea di trattamento in soggetti con carcinoma renale metastatico in fallimento al sunitinib. BAY 43-9006/12782/ Eudract n.2007-005083-28 CONCERT.
Sponsor: Bayer
Responsabile: Dr.ssa L. Fratino (già Dr.ssa C. Simonelli) dal 3/7/2008
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi
- CRO-2008-05** Studio randomizzato di fase III sul valore di un trattamento adattato in base alla PET verso un trattamento standard in pazienti con malattia di Hodgkin sopradiaframmatica in stadio I/II. Studio H10 EORTC/GELA. Eudract n°2005-002765-37.
Sponsor: Intergruppo Italiano Linfomi
Responsabile: Dr. M. Spina
Ricercatori associati: Prof. U. Tirelli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr. M. Cimitan, Dr. R. Bortolus, Sig.ra R. Tatta
- CRO-2008-06** Studio Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) di fase III, multicentrico, randomizzato a tre bracci (R-CVP vs R-CHOP vs R-FM), per il trattamento di prima linea di pazienti con Linfoma Follicolare in stadio II-IV. IIL-FOLL05. Eudract n°2005-005406-24
Sponsor: Intergruppo Italiano Linfomi
Responsabile: Dr. M. Spina
Ricercatori associati: Prof. U. Tirelli, Dr.ssa E. Chimienti
- CRO-2008-07** Prevenzione del cancro endometriale nelle donne affette da Sindrome di Lynch (HNPCC) tramite l'inserimento di un dispositivo a rilascio intrauterino di levonogestrel. Eudract n°2006-001815-30 (POET)
Sponsor: Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli
Responsabile: Dr. L. Del Pup

Ricercatori associati: Dr.ssa M. Fornasarig, Dr. G. Giorda, Dr. G. De Piero, Dr. F. Sopracordevole, Dr.ssa G. Zanin, Dr. E. Campagnutta

- CRO-2008-08** Protocollo IBCSG 35-07 I BIG I-07 (SOLE) “Studio di fase III, che valuta l’efficacia di letrozolo somministrato in modo continuo rispetto al letrozolo somministrato in modo intermittente, dopo una precedente terapia endocrina adiuvante, della durata di 4-6 anni, per donne in postmenopausa con carcinoma mammario endocrinoresposivo e con linfonodi positivi “. EUDRACT Number 2007-001370-88
Sponsor: IBCSG
Responsabile: Dr. V. Di Lauro
Ricercatori associati: Dr. A. Veronesi, Dr.ssa D. Crivellari, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Dr. A. Freschi, Dr. D. Lombardi, Dr.ssa S. Scalone, Dr.ssa D. Quitadamo, Dr.ssa A. Spada
- CRO-2008-09** “Compassion fatigue”. Una nuova prospettiva per comprendere il disturbo da stress traumatico secondario nei sanitari: studio di validazione del questionario ProQOL-R IV (B.H. Stamm) in lingua italiana.
Sponsor: /
Responsabile: Dr.ssa P. Zotti
Ricercatori associati: Dr. R. Bortolusi, Dr.ssa P. Trevisanut
- CRO-2008-10** Studio osservazionale prostata (ST.O.P.): L’importanza del monitoraggio del paziente con carcinoma prostatico in terapia ormonale. Protocollo n°IT001.
Sponsor: Astella Pharma SpA, rappresentata da Maya Idee srl
Responsabile: Dr. R. Bortolus, Prof. M.G. Trovò
Ricercatori associati: Dr. M. Arcicasa, Dr. A. Garbeglio, Dr. D. Maruzzi, Dr. O. Lenardon, Dr. A. Merlo
- CRO-2008-11** Uso compassionevole di AMN107 (Nilotinib) in paziente con GIST resistente a imatinib.
Sponsor:
Responsabile: Dr. S. Frustaci
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Sig.ra A.M. Colussi, Dr.ssa G. Tabaro
- CRO-2008-12** Trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule localmente avanzato non operabile in stadio IIIA/IIIB con chemioterapia seguita da tomoterapia e chemioterapia concomitante. Eudract 2008-001074-33.
Sponsor: CRO Aviano
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr. E. Minatel, Dr. I. Abu Rumeileh, Dr. M.G. Trovò, Dr. U. Tirelli, Dr. R. Talamini
- CRO-2008-13** Sottostudio della funzione cognitiva (CO-SOFT). IBCSG 24-02/BIG 2-02/ANZ 0701.
Sponsor: IBCSG
Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari
Ricercatori associati: Dr.ssa M.D. Magri, Dr. A. Veronesi, Dr. R. Sorio, Dr. A. Freschi, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa A. Spada, Dr.ssa D. Quitadamo
- CRO-2008-14** Sperimentazione di fase III sulla somministrazione di analogo dell’LH-RH durante la chemioterapia per ridurre l’insufficienza ovarica in seguito a chemioterapia standard nel carcinoma mammario in fase precoce con recettori negativi (IBCSG 34-05/SWOG 0230). Eudract n° 2006-002600-33
Sponsor: IBCSG
Responsabile: Dr. A. Freschi
Ricercatori associati: Dr. A. Veronesi, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa D. Crivellari, Dr. R. Sorio, Dr.ssa A. Spada, Dr.ssa D. Quitadamo

- CRO-2008-15** Effetto degli inibitori delle proteasi “boosterati” sulla farmacocinetica della vincristina in pazienti HIV-positivi con linfoma non-Hodgkin.
Sponsor: CRO Aviano
Responsabile: Dr. G. Corona
Ricercatori associati: Dr. M. Spina, Dr.ssa E. Vaccher, Dr. G. Toffoli, I.P. C. Elia, I.P. I. Sartor
- CRO-2008-16** Studio multicentrico, controllato, randomizzato di fase III per determinare l’efficacia e la sicurezza dell’associazione di lenalidomide + melphalan + prednisone (MPR) vs melphalan (200 mg/mq) e trapianto autologo di cellule staminali (RV-MM-PI-209). Eudract n°2007-001610-16.
Sponsor: Fondazione Neoplasie del Sangue Onlus (FONESA)
Responsabile: Dr. M. Rupolo
Ricercatori associati: Dr.ssa M. Michieli, Dr. M. Mazzucato, Dr. L. Abbruzzese, Dr.ssa I. Sartor, Prof. U. Tirelli
- CRO-2008-17** Studio aperto, randomizzato multicentrico di fase III di confronto tra il trattamento con Erlotinib e la chemioterapia nei pazienti affetti da carcinoma non a piccole cellule del polmone in stadio avanzato che presentano mutazioni nel dominio della tirosin-chinasi del recettore del fattore di crescita epidermica. GECP06/01. Eudract 2006-003568-73.
Sponsor: Spanish Lung Cancer Group, rappresentato da Dimensione Ricerca srl
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr. S. Spazzapan, Dr. U. Tirelli
- CRO-2008-18** Studio di fase I-II con CP-4055 in pazienti con recidiva platino-resistente di carcinoma ovarico. CP4055-204. Eudract n°2007-003323-20
Sponsor: Clavis rappresentata da Pharma Pharmaceutical Research Associates Italia srl (PRA).
Responsabile: Dr. R. Sorio
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Scalone, Dr. E. Campagnutta, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa D. Quitadamo, I.P. A.M. Colussi, I.P. S. Rosalen
- CRO-2008-20** Studio prospettico osservazionale del tumore della mammella in stadio T4, infiammatorio e non. RITMA 4.
Sponsor: Unità Operativa Oncologia Medica 2 dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari presso il Policlinico Universitario.
Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari
Ricercatori associati: Dr. A. Veronesi, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Dr. A. Freschi, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa A. Spada.
- CRO-2008-21** Studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo per valutare l’efficacia di bevacizumab in combinazione con rituximab e CHOP (RA-CHOP) verso rituximab e CHOP (R-CHOP) in pazienti con linfoma CD20-positivo diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non trattati in precedenza. Eudract n°2006-005520-16. BO20603.
Sponsor: Roche
Responsabile: Dr. M. Spina
Ricercatori associati: Dr. U. Tirelli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr. V. Canzonieri, Dr.ssa S. Venturini, sig.ra I. Sartor
- CRO-2008-22** Sottostudio genetico Roche sample repository research project in association with protocol BO20289. An International multi-centre open-label 2-arm phase III trial of adjuvant bevacizumab in triple negative breast cancer. BO20289 RG/A.
Sponsor: Roche SpA, rappresentata da Quintiles SpA
Responsabile: Dr.ssa M.D. Magri
Ricercatori associati: Prof. A. Veronesi, Dr.ssa D. Crivellari, Dr. V. Di Lauro, Dr. A. Freschi, Dr.ssa E. Turchet, I.P. A.M. Colussi

- CRO-2008-23** Sottostudio di genetica BO20603RG. Progetto Roche di raccolta di campioni (Roche Sample repository, RSR), in associazione con il protocollo BO20603 (CRO-2008-21), studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, verso placebo, da fase III per valutare l'efficacia di bevacizumab in combinazione con rituximab e CHOP (RA-CHOP) verso rituximab e CHOP (R-CHOP) in pazienti con linfoma CD20-positivo diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non trattati in precedenza.
Sponsor: Roche
Responsabile: Dr. M. Spina
Ricercatori associati: Dr. U. Tirelli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr. V. Canzonieri, Dr.ssa S. Venturini, sig.ra I. Sartor
- CRO-2008-24** Valutazione del distress in oncologia e variabili correlate.
Sponsor: Università degli Studi di Ferrara, U.O. Clinica Psichiatrica, Servizio di Psico-Oncologia.
Responsabile: Dr.ssa M. A. Annunziata
- CRO-2008-25** Programma di uso compassionevole di Ixabepilone (BMS-247550) in pazienti affette da carcinoma metastatico della mammella pretrattata e resistenti a taxani e antraci cline ± capecitabina.
Sponsor: Bristol_Myers Squibb Srl
Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari
Ricercatori associati: Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Prof. A. Veronesi, Dr.ssa A. Spada
- CRO-2008-26** Trattamento neoadiuvante con epirubicina-oxaliplatino-xeloda e oxaliplatino-xeloda-radioterapia in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato, operabile. Studio multicentrico di fase II (NEOX-RT study). CRO-2008-26. Eudract n°2008-002715-40.
Sponsor: CRO Aviano
Responsabile: Dr. A. De Paoli
Ricercatori associati: Prof. M. Lise, Dr. S. Frustaci, Dr. F. De Marchi, Dr. R. Sigon, Dr. M. Olivieri, Dr.ssa A. Buonadonna, Dr. R. Innocente, Dr. G. Boz, Dr. E. Borsatti, Dr. R. Cannizzaro, Dr. V. Canzonieri
- CRO-2008-28** Studio multinazionale, in doppio cieco verso placebo di AVE8062 (25mg/m²) somministrato ogni 3 settimane, nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli in stadio avanzato, in terapia con cisplatino (75 mg/m²) dopo il fallimento delle chemioterapie con antraciclina e ifosfamide. EFC10145. Eudract n°2007-003592-39.
Sponsor: Sanofi Aventis rappresentata da Ingenix International Srl
Responsabile: Dr. S. Frustaci
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr.ssa D. Quitadamo, Dr.ssa E. Turchet, I.P. ricerca A. M. Colussi, I.P. ricerca S. Rosalen
- CRO-2008-29** Studio randomizzato, multicentrico, di fase II, a gruppi pralalleli di vandetanib in ionoterapia o vandetanib in associazione a gemcitabina verso gemcitabina in associazione a placebo in soggetti con cancro avanzato delle vie biliari (cancro della colecisti, cancro del dotto biliare extraepatico, colangiocarcinoma intraepatico e carcinoma ampollare) VAN GOGH. D4200L00007. Eudract n°2007-003056-12.
Sponsor: AstraZeneca SpA rappresentata da Hyperphar Group SpA
Responsabile: Dr. S. Frustaci
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa D. Quitadamo, I.P. ricerca A. M. Colussi, I.P. ricerca S. Rosalen
- CRO-2008-30** Protocollo per l'uso terapeutico compassionevole del Temsirolimus (Torisel) nel carcinoma a cellule renali avanzato.
Sponsor: Wyeth Italy
Responsabile: Dr.ssa C. Simonelli
Ricercatori associati: Dr.ssa L. Fratino

- CRO-2008-31** Uso terapeutico (compassionevole) di Panitumumab come trattamento di un singolo paziente affetto da carcinoma metastatico del colon-retto metastatico.
Sponsor: Amgen-Dompè SpA
Responsabile: Dr. S. Frustaci
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr.ssa E. Turchet
- CRO-2008-32** Studio di fase III randomizzato con FOLFOXIRI + Bevacizumab versus FOLFIRI + Bevacizumab come trattamento di prima linea del carcinoma colo rettale metastatico. ASL608LIOM04. Eudract n°2008-001537-10 (TRIBE).
Sponsor: Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO)
Responsabile: Dr. S. Frustaci
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa D. Quitadamo, I.P. A.M. Colussi, I.P. S. Rosalen
- CRO-2008-33** Studio prospettico di fase II con Doxorubicina liposomiale non pegilata TLC D-99 in associazione a Ifosfamide in pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase metastatica. CRO-2008-33. Eudract n°2008-003316-36.
Sponsor: CRO Aviano
Responsabile: Dr. S. Frustaci
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, I.P. A.M. Colussi, Dr.ssa E. Turchet
- CRO-2008-34** Efficacia e sicurezza di Budesonide-MMX™ orale (CB-01-02) per via orale in compresse a rilascio prolungato da 6 mg e 9 mg in pazienti con colite ulcerosa attiva lieve o moderata. Studio comparativo multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e double-dummy versus placebo, con un braccio di riferimento addizionale per la valutazione di Entocort®EC. CB-01-02/02. Eudract n°2006-004776-12.
Sponsor: Cosmo Technologies Lt. Rappresentato da Icon Clinical research
Responsabile: Dr. R. Cannizzaro
Ricercatori associati: Dr.ssa M. Fornasarig, Dr.ssa T. Lacchin, Dr.ssa S. Maiero
- CRO-2008-35** Trattamento di salvataggio con Lenalidomide e Desametasone in pazienti affetti da Linfoma Mantellare (MCL) in recidiva o refrattario. Len Dex MCL 07. Eudract n°2008-000044-14
Sponsor: Intergruppo Italiano Linfomi
Responsabile: Dr. M. Spina
Ricercatori associati: Prof. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa E. Chimienti.
- CRO-2008-37** Valutazione del grado di pulizia intestinale in corso di enteroscopia con capsula con diversi tipi di preparazione.
Sponsor: IRCCS Fondaz. Ospedale Policlinico Mangiagalli Regina Elena Milano
Responsabile: Dr. R. Cannizzaro
Ricercatori associati: Dr.ssa M. Fornasarig, Dr.ssa T. Lacchin, Dr.ssa S. Maiero
- CRO-2008-39** Protocollo proteomico stratificato di fase III di seconda linea di Erlotinib versus chemioterapia in pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) inoperabile. HSRL-02-2007. Eudract 2007-006299-13.
Sponsor: Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
- CRO-2008-40** Sperimentazione internazionale multicentrica in aperto a due bracci di fase III su bevacizumab come adiuvante nel tumore mammario triplo negativo. Sottostudio di farmacocinetica BO20289PK.
Sponsor: Quintiles SpA per conto di Roche
Responsabile: Dr.ssa M.D. Magri
Ricercatori associati: Prof. A. Veronesi, Dr.ssa D. Crivellari, Dr. V. Di Lauro, Dr. A. Freschi, Dr.ssa E. Turchet, I.P. A. M. Colussi

- CRO-2008-41** Valutazione preoperatoria dell'infiltrazione miometriale e del grading istologico nell'adenocarcinoma endometriale.
 Sponsor: Ospedale S. Anna Como
 Responsabile: Dr. L. Del Pup
 Ricercatori associati: Dr. G. Giorda, Dr.ssa G. Zanin, Dr. G. De Piero, Dr. F. Sopracordevole, Dr. E. Campagnutta, Dr. V. Canzonieri, Dr.ssa T. Perin
- CRO-2008-42** Irradiazione parziale accelerata nel carcinoma della mammella in pazienti con età ≥ 65 anni. Studio di fase II.
 Sponsor: CRO Aviano
 Responsabile: Dr. M. Roncadin, Dr.ssa G. Sartor
 Ricercatori associati: Dr. M. Trovò, Dr. M. Arcicasa, Dr. R. Bortolus, Dr.ssa A. Drigo, Dr. S. Massarut, Dr.ssa T. Perin, Dr. R. Talamini, Dr. E. Candiani, Dr.ssa E. Capra, Dr. M.G. Trovò
- CRO-2008-43** Studio randomizzato, in aperto, di fase III sulla chemioterapia di prima linea a base di taxani in associazione a lapatinib o trastuzumab per donne con carcinoma mammario metastatico HER2/neu positivo. EGF 108919. Eudract n° 2007-004568-27.
 Sponsor: GlaxoSmithKline SpA rappresentata da CROM srl
 Responsabile: Dr.ssa S. Scalone
 Ricercatori associati: Dr. A. Veronesi, Dr.ssa D. Crivellari, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Dr. S. Spazzapan, Dr. A. Freschi, Dr. D. Lombardi, Dr. V. Di Lauro, Dr. S. Morassut, Dr. L. De Marco, Dr. V. Canzonieri, Dr.ssa A. Spada, Dr.ssa D. Quitadamo, sig.ra A.M. Colussi, sig.ra S. Rosalen.
- CRO-2008-44** Studio di fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo, di ABT-869 in combinazione con paclitaxel verso paclitaxel in ionoterapia come trattamento di prima linea in soggetti con tumore della mammella con recidiva loco-regionale o metastatico. M10-265. Eudract n° 2007-005949-38.
 Sponsor: Abbott srl
 Responsabile: Dr. S. Spazzapan
 Ricercatori associati: Dr. A. Veronesi, Dr.ssa D. Crivellari, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Dr. A. Freschi, Dr. D. Lombardi, Dr. V. Di Lauro, Dr. S. Morassut, Dr. L. De Marco, Dr. V. Canzonieri, Dr.ssa A. Spada, Dr.ssa D. Quitadamo, sig.ra A.M. Colussi, sig.ra S. Rosalen
- CRO-2008-45** Studio Europeo multicentrico, in aperto, sul dolore episodico intenso da cancro: valutazione del trattamento e della titolazione di compresse orali di fentanil in pazienti tolleranti gli oppiacei. C25608/4027/BP/EU. N° Eudract: 2008-001841-24
 Sponsor: Cephalon France, rappresentata da Kendle International Srl
 Responsabile: Dr. R. Bortolussi
 Ricercatori associati: Dr. F. Fabiani, Dr.ssa M. Matovic, Dr.ssa P. Zotti, Dr. R. Lazzarini
- CRO-2008-46** Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, finalizzato alla valutazione di AVE1642, un anticorpo monoclonale indirizzato verso il recettore del fattore di crescita Insulino-simile-1 (IGF-1R), somministrato ogni 4 settimane in combinazione con fulvestrant (Faslodex) in pazienti in postmenopausa con tumore della mammella, ormone dipendente, in fase avanzata. TDC 10631. Eudract n°2008-000810-54
 Sponsor: Sanofi Aventis SpA
 Responsabile: Dr. S. Spazzapan
 Ricercatori associati: Dr.ssa D. Crivellari, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Dr. A. Freschi, Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr. V. Di Lauro, Dr. S. Morassut, Dr. L. De Marco, Dr. V. Canzonieri, Dr.ssa A. Spada, Dr.ssa D. Quitadamo, sig.ra A.M. Colussi, sig.ra S. Rosalen
- CRO-2008-47** Studio randomizzato di fase III, aperto, di Erlotinib da solo o Erlotinib con CP-751,871 in pazienti con tumore del polmone non adenocarcinoma. A4021018. Eudract n°2008-001168-35.

Sponsor: Pfizer Italia srl
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, sig.ra I. Sartor, Dr.ssa L. Frattino, Prof. U. Tirelli

CRO-2008-48 Studio di fase III, multicentrico, randomizzato di comparazione tra Gefitinib verso chemioterapia a base di platino in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule EGFR FISH positivi. ONC-2008-001 RANGE. Eudract 2008-002018-23.

Sponsor: Fondazione Humanitas, Milano
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, sig.ra I. Sartor, Dr.ssa L. Frattino, Prof. U. Tirelli

CRO-2008-49 Axitinib come trattamento di seconda linea per l'adenocarcinoma renale metastatico (AXIS). A4061032. Eudract 2008-001451-21.

Sponsor: Pfizer Italia srl
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, sig.ra I. Sartor, Prof. U. Tirelli

CRO-2008-50 Studio di fase II con BIBW2992 (Tovok) in pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule FISH-positivo per l'EGFR. BI 1200.40. Eudract 2008-001264-37

Sponsor: Boehringer Ingelheim Italia SpA
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: dr A. Lleshi, sig.ra I. Sartor, Dr.ssa L. Frattino, Prof. U. Tirelli

CRO-2008-51 Studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, con Pemetrexed più Best Supportive care verso placebo come terapia di mantenimento immediatamente successiva alla terapia di induzione con Pemetrexed più cisplatino in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato/metastatico ad istologia non squamosa. H3E-EW-S124. Eudract n°2008-002155-24.

Sponsor: Eli Lilly rappresentata da Quintiles.
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, sig.ra I. Sartor, Dr.ssa L. Frattino, Prof. U. Tirelli

CRO-2008-52 Immunoterapia adiuvante con anticorpo monoclonale anti-CTLA-4 (Ipilimumab) vs placebo dopo resezione completa di melanoma ad alto rischio in stadio III: studio randomizzato, in doppio cieco, di fase III dell'EORTC Melanoma Group (CA184-029 / EORTC 18071). Eudract 2007-001974-10.

Sponsor: Bristol-Myers Squibb International Corporation – Brussels, rappresentata da Ingenix Pharmaceutical Services (D) GmbH "i3 research"
Responsabile: Dr. S. Massarut
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Coral, Dr. M. Maio, Dr. M. Olivieri, Dr.ssa C. Santantonio, Dr. H. Nicolay, Dr.ssa F. Colizzi, Dr.ssa M. Urbani, Dr. R. Lazzarini, Dr. P. Baldo

CRO-2008-53 Studio clinico multicentrico di fase I sulla somministrazione intraperitoneale di ONCOFIDTM-P in pazienti con carcinomi peritoneali da tumore dell'ovaio, dello stomaco, della mammella, della vescica e del colon. R39-08-01/MITO 10. Eudract n°2008-000993-18

Sponsor: Fidia Farmaceutici SpA
Responsabile: Dr. R. Sorio
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Scalone, Dr. E. Campagnutta, Dr.ssa A. Buonadonna, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa E. Turchet, sig.ra A.M. Colussi, sig.ra S. Rosalen

CRO-2008-54 Uso compassionevole di Everolimus (RAD001) in pazienti con carcinoma renale metastatico.

Sponsor: Novartis
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: /

- CRO-2008-55** Valutazione del trattamento continuo o intermittente con docetaxel ± estramustina fosfato nel carcinoma della prostata androgeno-resistente. Studio clinico di fase II. (HOPLITE). Eudract 2006-005728-17.
Sponsor: Ospedale di Trento
Responsabile: Dr.ssa L. Fratino
Ricercatori associati: Dr.ssa E. Vaccher, Dr.ssa A. Giacalone, Dr.ssa P. Nigri, I.P. I. Sartor
- CRO-2008-56** Trattamento di seconda linea con Pemetrexed in pazienti affetti da carcinoma della prostata ormone refrattario già sottoposti a terapia con docetaxel. Studio clinico multicentrico di fase II. Eudract n°2006-005729-50.
Sponsor: Ospedale di Trento
Responsabile: Dr.ssa L. Fratino
Ricercatori associati: Dr.ssa E. Vaccher, Dr.ssa A. Giacalone, Dr.ssa P. Nigri, I.P. I. Sartor
- CRO-2008-57** Studio traslazionale randomizzato di fase III: ottimizzazione della schedula FOLFIRI in combinazione con bevacizumab per la terapia del carcinoma del colon-retto avanzato (MCC) sulla base dei polimorfismi genetici (valutazione farmaco genetica dell'irinotecano) e analisi retrospettiva di biomarcatori circolanti. ONCSFN2. Eudract 2007-004387-44.
Sponsor: CIPOMO
Responsabile: Dr. G. Toffoli
Ricercatori associati: Dr.ssa E. Cecchin, Dr.ssa E. De Mattia, sig.ra F. Sartor, Dr. S. Frustaci, Dr.ssa A. Buonadonna
- CRO-2008-59** Neoplasie del retto localmente avanzato nei pazienti "unfit" per radio-chemioterapia preoperatoria: radioterapia ipofrazionata e chirurgia ritardata. Studio multicentrico di fase II.
Sponsor: Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO)
Responsabile: Dr. A. De Paoli
Ricercatori associati: Dr. F. De Marchi, Dr. G. Boz, Dr. R. Innocente, Dr. C. Belluco, Dr. R. Sigon, Dr. E. Borsatti, Dr. R. Cannizzaro, Dr. V. Canzonieri
- CRO-2008-60** TWIST. Studio prospettico, randomizzato, di fase II: Temserolimus +/- Interferone alfa a basse dosi come trattamento del carcinoma renale non a cellule chiare. Studio GOIRC 02/2008. Eudract 2008-000928-71.
Sponsor: GOIRC (Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica), rappresentato da LB Research srl
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, I.P. I. Sartor, Dr.ssa E. Berto, Prof. U. Tirelli
- CRO-2008-62** Studio in aperto, multicentrico, di accesso allargato al trattamento con Imatinib mesilato in pazienti adulti con GIST in terapia adiuvante dopo resezione R0. CSTI571JDE74. Eudract 2008-003883-20.
Sponsor: Novartis Farma SpA rappresentata da OPIS srl
Responsabile: Dr. S. Frustaci
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa E. Turchet, I.P. A.M. Colussi, I.P. S. Rosalen
- CRO-2008-63** Studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di AVE5026 nella prevenzione della trombo-embolia venosa (TEV) in pazienti oncologici a rischio elevato di TEV e sottoposti a chemioterapia. Studio ECF6521. Eudract 2007-007943-29.
Sponsor: Sanofi Aventis SpA rappresentata da Icon Plc
Responsabile: Dr. S. Frustaci
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr.ssa E. Turchet, Dr.ssa G. Tabaro, I.P. A.M. Colussi, I.P. S. Rosalen

- CRO-2008-64** Uso terapeutico di lapatinib (Tyverb®) sottoposto a sperimentazione clinica (ex uso compassionevole) in base al DM 8 maggio 2003.
Sponsor: GlaxoSmithKlyne
Responsabile: Dr.sa M.D. Magri
Ricercatori associati: Dr. A. Veronesi, Dr.ssa D. Crivellari, Dr. R. Sorio, Dr. S. Spazzapan, Dr. A. Freschi, Dr. D. Lombardi, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa S. Scalone, Dr.ssa A. Spada, Dr.ssa D. Quitadamo
- CRO-2008-65** Studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, teso a valutare l'impiego di Vorinostat) MK-0783 o placebo in combinazione con Bortezomib in pazienti affetti da mieloma multiplo. 088-00. Eudract 2008-003752-30.
Sponsor: Merck & Co., Inc., rappresentata da CRO Covance Caps ltd
Responsabile: Prof. U. Tirelli
Ricercatori associati: Dr.ssa M. Michieli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa R. Manuele

ABBREVIAZIONI E NOTE

ABBREVIAZIONI:

S.O.C.	Struttura Operativa Complessa
S.O.S. di S.O.C.	Struttura Operativa Semplice di Struttura Operativa Complessa
S.O.S.D.	Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale

NOTE:

Si avvisa il Lettore che le pubblicazioni (in numero massimo di 5) indicate quali caratterizzanti l'attività delle Strutture Operative, nonché dei Gruppi, sono talvolta ripetute quando frutto della stretta collaborazione e del medesimo impegno profuso dai Ricercatori di Strutture Operative diverse. Non contiene ripetizioni, invece, l'elenco completo delle Pubblicazioni e Comunicazioni dei Ricercatori dell'Istituto riportato alla fine di questa Relazione Clinico Scientifica.

